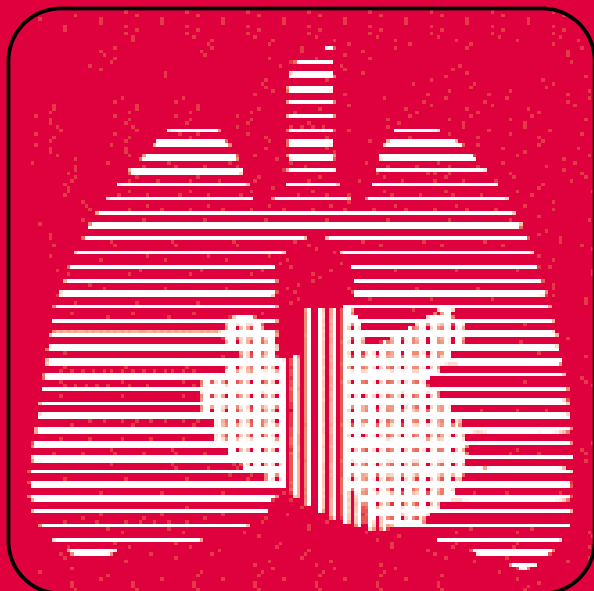


www.chestjournal.org



# CHEST

THE CARDIOPULMONARY  
AND CRITICAL CARE JOURNAL

FOR PULMONOLOGISTS, CARDIOLOGISTS, CARDIOTHORACIC SURGEONS,  
CRITICAL CARE PHYSICIANS, AND RELATED SPECIALISTS

---

## Asma

L'esposizione al fumo di tabacco ambientale nell'infanzia è associata ad aumentata prevalenza di asma in età adulta (p 6)

*Matz L. Larsson e Coll.*

Possono i corticosteroidi influenzare la sensazione di dispnea durante broncocostrizione nell'asma? (p 14)

*Rita Ottanelli e Coll.*

## Embolia

Sospetto clinico di embolia polmonare fatale (p 22)

*Lilibeth A. Pineda e Coll.*

## Chirurgia

Scambi gassosi ed emodinamica durante resezione polmonare in pazienti ad alto rischio (p 27)

*Jesús Ribas e Coll.*

## Critical care

Fattori predittivi dell'esito dell'estubazione in pazienti che hanno portato a termine con successo un trial di respiro spontaneo (p 35)

*Mohammad Khamiees e Coll.*

## Broncoscopia

Simulazione di broncoscopia in realtà virtuale (p 44)

*Henri G. Colt e Coll.*

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST,  
OFFICIAL PUBLICATION OF  
THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

MIDIA Edizioni  
Via Santa Maddalena, 1  
20052 Monza (MI)



## EDITOR-IN-CHIEF

A. Jay Block, MD, Master FCCP,  
Gainesville, FL

## DEPUTY EDITORS

Nancy A. Collop, MD, FCCP, Jackson, MS  
Douglas L. Mann, MD, FCCP, Houston, TX

## EDITORIAL BOARD

W. Michael Alberts, MD, FCCP, Tampa, FL  
 W. McDowell Anderson, MD, FCCP, Tampa, FL  
 Nestor Angomachalelis, MD, FCCP, Greece  
 Robert M. Arls, MD, Chapel Hill, NC  
 Alejandro C. Arroliga, MD, FCCP, Cleveland, OH  
 Gerald L. Baum, MD, FCCP, Israel  
 Richard B. Berry, MD, FCCP, Gainesville, FL  
 Barry Dean Bertolet, MD, Tupelo, MS  
 Roger S. Blumenthal, MD, FCCP, Baltimore, MD  
 Demosthenes E. Bouros, MD, FCCP, Greece  
 Mark L. Brantly, MD, Gainesville, FL  
 Lee K. Brown, MD, FCCP, Albuquerque, NM  
 Nausherwan K. Burki, MD, FCCP, Lexington, KY  
 Edward R. Carter, MD, FCCP, Tacoma, WA  
 Moira Chan-Yeung, MD, FCCP, Hong Kong  
 Neil S. Cherniack, MD, Newark, NJ  
 Dewey Conces, MD, FCCP, Indianapolis, IN  
 Burke A. Cunha, MD, FCCP, Mineola, NY  
 Gilbert E. D'Alonzo, DO, FCCP, Philadelphia, PA  
 Bruce Davidson, MD, MPH, FCCP, Seattle, WA  
 Francesco de Blasio, MD, FCCP, Italy  
 Teresita S. DeGuia, MD, FCCP, Philippines  
 Robert J. Di Benedetto, MD, FCCP, Savannah, GA  
 Rajiv Dhand, MD, FCCP, Hines, IL  
 Guilfermo do Pico, MD, FCCP, Madison, WI  
 Norman H. Edelman, MD, FCCP, Stony Brook, NY

Am H. Eliasson, MD, FCCP, Washington, DC  
 Alan M. Fein, MD, FCCP, Manhasset, NY  
 Juan C. Figueroa-Casas, MD, FCCP, Argentina  
 Victor F. Froelicher, MD, Paio Alto, CA  
 Gunter Fruhmhann, MD, FCCP, Germany  
 Allan Garland, MD, Cleveland, OH  
 Samuel Z. Goldhaber, MD, FCCP, Boston, MA  
 Susan Harding, MD, FCCP, Birmingham, AL  
 Andrew Harver, PhD, Charlotte, NC  
 John E. Heffner, MD, FCCP, Charleston, SC  
 Richard Irwin, MD, FCCP, Worcester, MA  
 Richard E. Kanner, MD, FCCP, Salt Lake City, UT  
 Yash P. Kataria, MBBS, FCCP, Greenville, NC  
 Malcolm King, PhD, FCCP, Canada  
 Claus Kroegel, MD, FCCP, Germany  
 Richard S. Krortenber, MD, FCCP, Tyler, TX  
 Paul A. Kvale, MD, FCCP, Detroit, MI  
 Abraham Joseph Layon, MD, FCCP, Gainesville, FL  
 Louis Lemberg, MD, FCCP, Miami, FL  
 Stuart C. Lennox, MD, FCCP, England  
 Stephanie M. Levine, MD, FCCP, San Antonio, TX  
 Brian J. Lipworth, MD, Scotland  
 Michael Littner, MD, FCCP, Sepulveda, CA  
 Joseph LoCicero, III, MD, FCCP, Boston, MA  
 Carlos M. Luna, MD, FCCP, Argentina  
 John E. Madias, MD, Elmhurst, NY  
 Boaz A. Markewitz, MD, FCCP, Salt Lake City, UT  
 Richard A. Mintzer, MD, FCCP, Chicago, IL  
 Matthew T. Naughton, MD, Australia

Michael S. Niederman, MD, FCCP, Mineola, NY  
 Dennis E. Niewoehner, MD, FCCP, Minneapolis, MN  
 Dario Olivieri, MD, FCCP, Italy  
 Gerald N. Olsen, MD, FCCP, Columbia, SC  
 Michael C. Pain, MD, FCCP, Australia  
 Harold L. Paz, MD, FCCP, New Brunswick, NJ  
 Arnaud Perrier, MD, FCCP, Switzerland  
 Udaya Prakash, MD, FCCP, Rochester, MN  
 Thomas A. Raffin, MD, FCCP, Stanford, CA  
 Bruce K. Rubin, MD, FCCP, Winston-Salem, NC  
 Israel Rubinstein, MD, FCCP, Chicago, IL  
 Steven Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC  
 George A. Sarosi, MD, FCCP, Indianapolis, IN  
 John A. Sbarbaro, MD, FCCP, Denver, CO  
 Jeff Schnader, MD, FCCP, Dayton, OH  
 Moises Selman, MD, FCCP, Mexico  
 Nikolaos M. Siafakas, MD, FCCP, Greece  
 Darryl Sue, MD, FCCP, Torrance, CA  
 Morton Tavel, MD, FCCP, Indianapolis, IN  
 Marcel Topilsky, MD, FCCP, Israel  
 Michael Unger, MD, FCCP, Philadelphia, PA  
 Francisco S. Vargas, MD, FCCP, Brazil  
 Joseph Varon, MD, FCCP, Houston, TX  
 Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, Belgium  
 John G. Weg, MD, FCCP, Ann Arbor, MI  
 Emmanuel Weitzenblum, MD, FCCP, France  
 Anthony Yim, DM, FCCP, Hong Kong

**Publisher:** Alvin Lever

**Executive Editor:** Stephen J. Welch

**Managing Editor:**  
Mary Ann Branagan

**Advertising and Production Manager:**  
Patricia A. Micek

**Senior Copy Editor:** Pamela Goorsky  
**Marketing/Public Relations Coordinator:**  
Kimberly Lynch

**Circulation/Editorial Coordinator:**  
Barbara J. Anderson

**Editorial Coordinators:**  
Laura Lipsey  
Lisa Mathis (Florida)

### National Sales Representatives

**The Walchli Tauber Group, Inc.**  
Gary Walchli; Tel: (410) 420-0700  
Steve Tauber; Tel: (410) 420-0712  
FAX: (410) 420-0711  
112 W. Pennsylvania Ave., Ste. 201  
Bel Air, MD 21014

## Future Sites for CHEST

### CHEST—Annual International Scientific Assembly and the Clinical World Congress on Diseases of the Chest

**CHEST 2002** San Diego, CA - November 2-7, 2002

**CHEST 2003** Orlando, FL - October 25-30, 2003

**CHEST 2004** Seattle, WA - October 23-28, 2004

**CHEST 2005** Montreal, Quebec, Canada - October 29-November 3, 2005



## COORDINATORE EDITORIALE

Francesco de Blasio

Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria,  
Casa di Cura "Clinic Center", Napoli  
Segretario Nazionale ACCP Capitolo Italiano

## DIRETTORE RESPONSABILE

Antonio Schiavulli

## BOARD EDITORIALE

Giuseppe U. Di Maria  
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Ospedale "Ascoli Tomaselli", Catania  
Regent ACCP Capitolo Italiano

Dario Olivieri  
Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio,  
Università degli Studi, Parma  
Past Regent ACCP Capitolo Italiano

Antonio Corrado  
Divisione di Terapia Intensiva Respiratoria,  
Ospedale "Villa d'Ognissanti", Firenze  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Nunzio Crimi  
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Ospedale "Ascoli Tomaselli", Catania  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Roberto Dal Negro  
Divisione di Pneumologia  
Ospedale "Orlandi", Bussolengo (VR)  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Mario Del Donno  
Istituto di Malattie dell'Apparato Respiratorio,  
Ospedale "Rasori", Parma  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Giuseppe Girbino  
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Ospedale Universitario, Messina  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Maurizio Luisetti  
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio,  
IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Claudio Sanguinetti  
Divisione di Pneumologia  
Ospedale "San Filippo Neri", Roma  
Governor ACCP Capitolo Italiano

Piero Zannini  
Cattedra di Chirurgia Toracica  
Ospedale "San Raffaele", Milano  
Governor ACCP Capitolo Italiano

## REDAZIONE SCIENTIFICA

Hanno collaborato alla traduzione degli  
articoli presenti in questo numero:

Paola Ciriaco  
Ospedale "San Raffaele", Milano

Roberta Ginanni  
Ospedale "Villa d'Ognissanti", Firenze

Stefano Picciolo  
Ospedale Universitario, Messina

Loredana Stendardi  
Università di Firenze

Paola Turco  
Ospedale "Orlandi", Bussolengo (VR)

Alessia Verduri  
Ospedale "Rasori", Parma

*La rivista CHEST Edizione Italiana è spedita in abbonamento postale. L'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e di altre pubblicazioni. Ai sensi ed in conformità con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996, n. 675, MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzo della rivista CHEST Edizione Italiana e quelli ricevuti via fax o lettera di aggiornamento verranno archiviati nel pieno rispetto delle normative vigenti e saranno utilizzati a fini scientifici. È nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio della rivista e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.*

## CHEST Edizione Italiana

**Periodico trimestrale**  
Reg. Tribunale di Monza  
n° 1566 del 2 gennaio 2002

**Segreteria di Redazione**  
Elena Narcisi

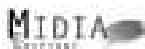
**Redazione**  
Manuela Polimeni

**Impaginazione**  
MIDIA Design

**Fotolito e stampa**  
Artestampa sas  
Via Roma, 57  
21020 Daverio (VA)

**Pubblicità e Marketing**  
MIDIA srl

**Edizione**  
MIDIA srl  
Via Santa Maddalena, 1  
20052 Monza (MI)  
Tel. 039 2304440  
Fax 039 2304442  
E-mail: midia@tin.it



Questo periodico viene spedito  
in abbonamento postale  
Prezzo copia € 9,00  
Abbonamento a 4 numeri € 36,00  
da versare sul C/C postale n° 34827204  
intestato a MIDIA srl, Via Santa Maddalena 1,  
20052 Monza (MI)

Copyright © 2002  
American College of Chest Physicians  
Copyright © 2002 per l'Edizione Italiana  
MIDIA srl

CHEST Edizione Italiana è stata prodotta col permesso dell'American College of Chest Physicians. Prodotti o servizi pubblicizzati nel presente numero non sottostanno all'approvazione della United States Food and Drug Administration, né tanto meno sono riconosciuti, noti, approvati, usati o altrimenti accetati dall'American College of Chest Physicians. MIDIA si assume piena responsabilità per prodotti e servizi pubblicizzati nel presente numero e solleva l'ACCP da eventuali azioni da essi derivanti.

*The American College of Chest Physicians played no role in the translation of these articles from English into the Italian language, and cannot be held responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the article.*

L'American College of Chest Physicians declina ogni responsabilità per la traduzione degli articoli, dall'inglese all'italiano, e per eventuali errori, omissioni o refusi presenti nella traduzione degli articoli.



## **presentazione**

- 1 Il Presidente dell'ACCP, l'Editor-in-Chief di CHEST, il Regent dell'ACCP Capitolo Italiano

## **editoriale**

- 3 La "sindrome della classe economica": le problematiche correlate alla valutazione dei fattori di rischio per la tromboembolia venosa  
*Paul Eggermayer*

## **studi clinici**

- 6 L'esposizione al fumo di tabacco ambientale nell'infanzia è associata ad aumentata prevalenza di asma in età adulta  
*Matz L. Larsson; Margot Frisk; Jan Hallstrom; Jaak Kiviloog; Bo Lundbäck*
- 14 Possono i corticosteroidi influenzare la sensazione di dispnea durante broncocostrizione nell'asma?  
*Rita Ottanelli; Elisabetta Rosi; Isabella Romagnoli; Michela Grazzini; Loredana Stendardi; Roberto Duranti; Giorgio Scano*
- 22 Sospetto clinico di embolia polmonare fatale  
*Lilbeth A. Pineda; Vasanthakumar s. Hathwar; Brydon J.B. Grant*
- 27 Scambi gassosi ed emodinamica durante resezione polmonare in pazienti ad alto rischio  
*Jesús Ribas; María J. Jiménez; Joan A. Barberà; Josep Roca; Carmen Gomar; Emili Canalis; Robert Rodriguez-Roisin*

## **studi clinici in critical care**

- 35 Fattori predittivi dell'esito dell'estubazione in pazienti che hanno portato a termine con successo un trial di respiro spontaneo  
*Mohammad Khamiees; Prija Raju; Angela De Girolamo; Yaw Amoateng-Adjepong; Constantine A. Manthous*

## **broncoscopia**

- 44 Simulazione di broncoscopia in realtà virtuale  
*Henri G. Colt; Stephen W. Crawford; Oliver Galbraith*

## **la radiografia del mese**

- 51 Lesione cistica a carico del lobo superiore in un uomo non fumatore  
*Colm T. Leonard; Ann Weinacker; Gerald Berry; Richard I. Whyte*



# CHEST **presentazione**

Edizione Italiana

ANNO IV / NUMERO 1 / GENNAIO-MARZO, 2002

**A** nome di tutti i soci dell'American College of Chest Physicians sono lieto di salutare la nuova versione di CHEST Edizione Italiana. La "vision" internazionale dell'ACCP consiste principalmente nel rappresentare una risorsa fondamentale per il miglioramento dell'assistenza nelle patologie cardio-polmonari, e questa iniziativa editoriale si colloca idealmente in questa direzione. Essa consentirà ai soci italiani ACCP un accesso ancora più immediato all'aggiornamento scientifico rappresentato dagli articoli pubblicati sulla rivista CHEST, stimolerà un sempre maggiore interesse verso le iniziative internazionali del College e determinerà un incremento non solo quantitativo della membership. Sono sicuro che, dalla maggiore collaborazione con gli specialisti italiani in pneumologia, cardiologia e terapia intensiva, l'American College of Chest Physicians riceverà un impulso determinante nel conseguimento dei suoi obiettivi.

*Sidney S. Braman, MD FCCP  
Professor of Medicine  
Brown University  
President ACCP*

**È** per me un piacere, oltre che un distinto onore, dare il benvenuto a questa nuova veste delle Edizioni Italiane dell'ACCP che si inaugura con il fascicolo 1/2002 di CHEST. Dal momento che più della metà degli articoli pubblicati su CHEST proviene da Autori non americani, è particolarmente gratificante per me apprendere che un numero sempre crescente di lettori possono leggere la rivista, anche se in selezione, nella loro lingua originale. La versione italiana, inaugurata nel 1999, è affiancata a quella portoghese, spagnola, russa e indiana. La selezione degli articoli, tra quelli più recentemente pubblicati, è assicurata da un Board Editoriale italiano che vede rappresentato il Consiglio Direttivo del Capitolo Italiano, presieduto dal Regent in collaborazione con tutti i Governors. Sono particolarmente orgoglioso che la nostra rivista da me diretta riscuota un simile interesse in Italia, al punto da

rendere necessaria la pubblicazione della sua edizione italiana. Auguro al Board Editoriale e al nuovo Editore le migliori fortune e una lunga vita!

*A. Jay Block MD, Master FCCP  
Professor Emeritus of Medicine  
University of Florida College of Medicine  
Editor-in-Chief, CHEST*

**C**on questo fascicolo si inaugura la collaborazione editoriale tra l'American College of Chest Physicians e Midia Edizioni. Secondo un accordo stipulato con l'ACCP, MIDIA curerà la versione italiana di tutte le edizioni scientifiche prodotte dall'ACCP. In primis, la rivista CHEST, il cui sempre crescente impatto scientifico e la sempre maggiore credibilità internazionale ne fanno il "fiore all'occhiello". Ma anche i supplementi, le guide educazionali per il medico e quelle per i pazienti, i corsi di aggiornamento ed educazione medica continua, i "Syllabus" per la preparazione alla certificazione specialistica, etc. Sicuramente le edizioni italiane riceveranno grazie a MIDIA nuovo impulso per raggiungere ancora più ambiti riconoscimenti e, riprendendo le parole del Presidente ACCP Sidney Braman, consentirà un più agevole raggiungimento dell'obiettivo (la "vision") dell'ACCP, che è rappresentato dal miglioramento della qualità nell'assistenza al paziente affetto da patologie cardio-polmonari. Per questo motivo, e non solo per "dovere formale", nel Comitato Editoriale sono stati inseriti tutti gli International Governors, per assicurare la qualità della selezione degli articoli e della traduzione in lingua italiana. L'augurio è che l'iniziativa incontri sempre maggiore interesse tra gli specialisti italiani in Pneumologia, Cardiologia, Terapia Intensiva e Chirurgia Cardio-Toracica, diffondendo le tematiche scientifiche ed educazionali dell'ACCP, e sperando che diventi una consolidata tradizione nel panorama editoriale scientifico italiano.

*Giuseppe U. Di Maria  
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Ospedale "Ascoli Tomaselli", Catania  
Regent ACCP Capitolo Italiano*



## La “sindrome della classe economica”

### Le problematiche correlate alla valutazione dei fattori di rischio per la tromboembolia venosa

**D**a più di vent'anni, in letteratura sono riportati episodi isolati di tromboembolia venosa (VTE) associata al trasporto aereo, per un totale di circa 200 casi, tra i quali sono incluse diverse morti improvvise.<sup>1</sup> Ed è stato abbastanza comprensibile come tali casi abbiano attirato considerevole interesse a livello internazionale. Sebbene i casi siano spesso drammatici, essi coinvolgono una percentuale pressoché trascurabile di coloro i quali viaggiano in aereo. Inoltre, solo due studi hanno cercato di quantificare il rischio, e per di più sono giunti a conclusioni contrapposte. Lo studio di Ferrari e coll<sup>2</sup> (uno studio caso controllo su 160 episodi) giungeva alla identificazione di un fattore di rischio di 3,98 per VTE associato a recente viaggio aereo (intervallo di confidenza 95%, 1,9-8,4); più recentemente, Kraaijenhagen ed altri<sup>3</sup> hanno condotto un altro studio caso controllo su 788 episodi, senza trovare alcuna associazione tra VTE e viaggio aereo.

Ad una più attenta analisi dell'articolo di Ferrari,<sup>2</sup> è possibile identificare una debolezza del disegno dello studio che può aver influenzato i risultati. Infatti, il gruppo di controllo non era ben equilibrato rispetto al gruppo di studio, dal momento che tra i pazienti del gruppo di studio vi erano soggetti obesi di sesso maschile che avevano una storia di precedenti VTE in numero maggiore rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, “allo scopo di evitare bias legati alla selezione dei pazienti”, gli Autori esclusero dal gruppo di controllo pazienti con patologie severe che avrebbero potuto limitare la loro capacità di movimento, ed anche quelli che ricevevano terapia anticoagulante, ed il numero di tali esclusioni non era chiarito. Analoghe esclusioni non erano state previste nel gruppo di studio: 79 su 160 pazienti (50%) erano allettati, in convalescenza dopo intervento chirurgico, o affetti da neoplasia. Conse-

guentemente, i due gruppi di pazienti avevano una differente prevalenza di fattori di rischio. In uno studio retrospettivo condotto su 20 casi di trombosi in viaggiatori, Rege e coll<sup>4</sup> riscontrarono che quattro pazienti avevano evidenti fattori di rischio clinico, comprendenti polmonite, fratture alle gambe, neoplasie, tutte condizioni che non sono comunemente riscontrate nei viaggiatori di voli di lunga durata. Ferrari e collaboratori,<sup>2</sup> inoltre, per il gruppo di controllo reclutarono pazienti ricoverati al primo sospetto di evento cardiaco, ed anche questo non sembra completamente appropriato per lo studio sulla VTE. Al contrario, nello studio di Kraaijenhagen ed altri,<sup>3</sup> il gruppo di controllo più correttamente era rappresentato da pazienti con sintomi simili a quelli del gruppo di studio, pur essendo esclusa la diagnosi di VTE. In definitiva, nessuno dei due studi fornì una risposta al quesito se il viaggio poteva essere la causa della trombosi. Le conclusioni di entrambi gli studi si limitavano ad affermare un contributo relativo del viaggio all'eziopatogenesi della trombosi.

Da quando utilizzato per la prima volta nel 1988, il termine di “sindrome della classe economica” è diventato di uso molto comune.<sup>5</sup> Nella maggioranza dei casi, un esame approfondito ha quasi sempre escluso la diagnosi di VTE; molto spesso si è piuttosto trattato di dolori crampiformi, ed anche quando riconosciuta, la patologia tromboembolica venosa veniva spesso riportata anche tra passeggeri della prima classe, oltre che nei soggetti che avevano affrontato un lungo viaggio in macchina o in treno.<sup>6</sup> La pressione esercitata dal sedile dell'aereo sul plesso venoso delle gambe non sembra in grado di rappresentare un reale fattore etiopatogenetico, anche perché la trombosi può verificarsi in analoga proporzione a livello dei vasi pelvici, in soggetti che hanno assunto una posizione seduta per lungo periodo.<sup>2</sup> La ritenzione idrica e l'edema a carico degli arti inferiori si riscontrano comunemente dopo viaggi aerei di lunga durata, ma non sembrano in alcun modo correlati all'evenienza di fatti trombotici, e non sono prevenuti da ripetuto esercizio fisico con le gambe.<sup>7,8</sup> Per motivi complessi, la disidratazione che può anche verificarsi durante un volo aereo, non sembra essere prevenuta nei volontari sani dalla

introduzione per via alimentare di una quantità di acqua fino a due litri.<sup>9</sup> Sebbene la disidratazione sia spesso citata come causa di trombosi, non sono presenti in letteratura descrizioni di casi clinici, ad eccezione che nei neonati.

Sebbene l'evidenza scientifica non supporti nessuna misura preventiva, le raccomandazioni dettate dal "buon senso" consistono nel suggerire frequenti cambi di postura, reidratazione, ed esercizio fisico specialmente per gli arti inferiori, nella prevenzione della trombosi del viaggiatore. Tali consigli sono privi di rischi, e consentono una certa illusione sul controllo di una patologia che è considerata ampiamente non prevedibile. E come spesso accade per tutte quelle associazioni di più fattori che appaiono più difficili da confutare che da dimostrare, è alquanto inverosimile immaginare la conduzione di studi clinici che abbiano come obiettivo quello di allontanare lo spettro della sindrome della classe economica. Sebbene nessuno di questi fattori singolarmente sia in grado di causare la trombosi, è tuttavia possibile che la combinazione di più fattori possa causare l'evento trombotico in soggetti con altre condizioni predisponenti.

Nel corso dell'ultimo anno sono stati tirati in ballo molti nuovi fattori di rischio minore per VTE.<sup>10,11</sup> E in particolare, sembra che quasi tutte le malattie infiammatorie siano in grado di predisporre alla trombosi. Lo screening sistematico dimostra che la trombosi è assai più comune di quanto generalmente diagnosticato; spesso si risolve spontaneamente, e frequentemente può mancare di ogni significato clinico.<sup>12</sup> L'embolia polmonare è spesso riscontrata alle autopsie (più del 60% in alcune casistiche<sup>13</sup>). Analogamente, risulta quantomeno impressionante un rischio di morte per VTE da 3 a 6 volte maggiore conseguente all'uso di farmaci contraccettivi orali. Tuttavia, ciò corrisponde ad un tasso di mortalità dello 0,25-0,50/100.000, che è solo di poco superiore a rischio di morte per fulminazione.<sup>14</sup>

Le contrastanti conclusioni degli studi di Ferrari<sup>2</sup> e di Kraaijenhagen<sup>3</sup> consentono il parallelismo con quelle di altri due studi recenti. Farmer e coll<sup>15</sup> affermavano che l'incidenza di VTE nella popolazione femminile non si è modificata a seguito della introduzione a partire dal 1995 di farmaci contraccettivi orali di nuova generazione. Sulla stessa rivista, e solo pochi mesi dopo, Jick e coll,<sup>16</sup> utilizzando il medesimo database proveniente dalla medicina di base, concludevano che l'incidenza era comunque inferiore di quella che si sarebbe verificata se si fosse continuato ad utilizzare i farmaci vecchia generazione. Sembra abbastanza scontato attribuire queste differenze al diverso modo con cui *a priori* gli Autori consideravano parti differenti del medesimo database.<sup>17</sup> Ad esempio, Jick e coll<sup>16</sup> utilizzarono solo alcune delle cartelle disponibili, escludendo

quelle in cui era presente la VTE che sembrava legata a causa prossime diverse dall'uso di contraccettivi. Nella maggior parte degli studi precedenti, circa 80% dei casi di VTE in donne in trattamento contraccettivo orale riconoscevano cause prossime.<sup>18</sup> Anche Farmer e coll<sup>15</sup> escludevano una parte significativa del database per motivi che non sono spiegati nella pubblicazione.

Gli studi casi-controllo hanno la potenzialità di dare una risposta ad importanti dubbi epidemiologici, ma ciò si realizza solo quando i pazienti ed i soggetti di controllo vengono appropriatamente selezionati. Due gruppi sono idealmente paragonabili quando, fatta eccezione per l'elemento in studio, presentano caratteristiche del tutto simili. Patologie a genesi multifattoriale come il tromboembolismo venoso sono particolarmente adatte a questo tipo di metodica di studio, essendo infatti possibile controllare tutte le possibili varianti, la maggior parte delle quali restano sconosciute.<sup>19</sup> Fino a quando le definizioni e le metodologie che utilizziamo non saranno meglio standardizzate, è facile prevedere ulteriore confusione.

Paul Egermayer, MA, MBChB  
Christchurch, New Zealand

---

Dr. Egermayer era Senior Research Fellow, Canterbury Respiratory Research Group. Questo articolo è stato pubblicato, dopo la sua morte, nel numero 4 di CHEST, volume 120, ottobre 2001.

(CHEST 2001; 120:1047-1048)

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Kesteven PLJ. Traveler's thrombosis. Thorax 1999; S32-S36
- 2 Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, et al. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. Chest 1999; 115:440-444
- 3 Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, et al. Travel and risk of venous thrombosis. Lancet 2000; 28:1492-1493
- 4 Rege KP, Bevan DH, Chitolie A, et al. Risk factors and thrombosis after airline flight. Thromb Haemost 1999; 81:995-996
- 5 Cruickshank JM, Gorlin R, Jennet B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. Lancet 1988; 2:497-498
- 6 Sinzinger H, Karanikas G, Kritiz H, et al. The economy class syndrome: a survey of 19 cases. Vasa 1999; 28:199-203
- 7 Landgraf H, Venselow B, Schulte-Heuermann D, et al. Economy class syndrome: rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. Aviat Space Environ Med 1994; 65:930-935
- 8 Landgraf H. Economy class syndrome: fiction or fact? Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1999; 93:503-507
- 9 Simons R, Krol J. Jet 'leg': pulmonary embolism and hypoxia [letter]. Lancet 1996; 348:416
- 10 Losinguez O, Arnaud E, Belec L, et al. Demonstration of an association between Chlamydia pneumoniae infection and venous thromboembolic disease. Thromb Haemost 2000; 83:887-891
- 11 Tapson VF. Risk of venous thromboembolism with use of antipsychotic drugs [editorial]. Lancet 2000; 356:1206

- 12 Egermayer P, Town GI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implications for treatment; a debate. *J Intern Med* 1997; 241:5-6
- 13 Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *N Engl J Med* 1965; 272:1278-1280
- 14 Griffiths A. Is this the final nail in the coffin for third generation contraceptive pills [letter]? *BMJ* 2000; 321:1190-1195. Available at <http://www.bmj.com/cgi/eletters/321>. Accessed December 20, 2000
- 15 Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, et al. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women using combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ* 2000; 321:477-479
- 16 Jick H, Kaye J, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321:1190-1195
- 17 Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS, et al. Pitfalls of pharmacoepidemiology [letter]. *BMJ* 2000; 321:1528
- 18 Stolley PD, Tonascia JA, Tockman MS, et al. Thrombosis with low estrogen oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 1975; 102:197-208
- 19 Thompson WD. Statistical analysis of case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994; 16:33-50



## studi clinici

# L'esposizione al fumo di tabacco ambientale nell'infanzia è associata ad aumentata prevalenza di asma in età adulta\*

Matz L. Larsson, MD, FCCP; Margot Frisk; Jan Hallstrom, MD; Jaak Kiviloog, MD, PhD; Bo Lundbäck, MD, PhD

**Obiettivi:** Esaminare se l'esposizione al fumo di tabacco ambientale (ETS) nell'infanzia ha un impatto sulla prevalenza dell'asma in età adulta, ed identificare la quantità di danno da ETS ed altri irritanti delle basse vie aeree (LAWIs) nella popolazione di una città.

**Modello:** Un'indagine postale.

**Luogo:** Il comune di Örebro, Svezia.

**Partecipanti:** 8008 abitanti selezionati in modo random, di età compresa tra 15 e 69 anni.

**Dati:** L'esposizione ambientale, i sintomi delle vie aeree e l'anamnesi respiratoria sono stati valutati mediante un questionario.

**Risultati:** La percentuale di risposta è stata dell'84%. In soggetti che non sono mai stati fumatori, con esposizione a ETS nell'infanzia, la prevalenza di asma diagnosticata dal medico è stata del 7.6% rispetto al 5.9% in soggetti non esposti ( $p = 0.036$ ). In soggetti che non sono mai stati fumatori, senza una storia familiare di asma, la prevalenza di asma diagnosticata dal medico in soggetti che hanno riferito esposizione a ETS nell'infanzia è stata del 6.8% rispetto al 3.8% in soggetti non esposti ( $p < 0.001$ ). Soggetti con esposizione a ETS nell'infanzia è più probabile comincino a fumare in età adulta. La prevalenza dei fumatori è stata del 54.5% rispetto al 33.8% ( $p < 0.0001$ ) dei non esposti. L'ETS è stato il più comune irritante delle basse vie aeree (LAWI) presente sull'intero campione (21%), seguito da esercizio fisico all'aria fredda (20%), polvere (19%), esercizio fisico (16%), profumo (15%), aria fredda (12%), pollini (10%) e animali domestici (8%). Tutti gli irritanti delle basse vie respiratorie (LAWI) sono stati riportati in modo più frequente dalle donne.

**Conclusioni:** L'esposizione a ETS nell'infanzia è associata ad aumentata prevalenza di asma tra gli adulti che non hanno mai fumato, soprattutto in soggetti non atopici. È più probabile, inoltre, che i bambini esposti a ETS diventino fumatori. L'ETS è un importante irritante delle basse vie aeree (LAWI).  
(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:6-13)

**Parole chiave:** asma; fumo di tabacco ambientale; sintomi respiratori

**Abbreviazioni:** CI=intervallo di confidenza; ETS=fumo di tabacco ambientale; LAWI=irritante delle basse vie aeree; OR=odds ratio

\*Dal Dipartimento di Medicina Respiratoria (Drs. Larsson, Hallström, and Kiviloog), Örebro Medical Center Hospital, Örebro, Svezia; Dipartimento di Salute Pubblica e Scienze Preventive (Ms. Frisk), Università di Uppsala, Svezia; Unità Respiratoria (Dr. Lundbäck) del Dipartimento di Medicina del Lavoro, Istituto Nazionale del Lavoro, Stoccolma, Svezia.

Finanziamenti forniti da The Cancer Fund, Svezia, e The Research Committee of Örebro County Council.

Manoscritto ricevuto il 23 Maggio, 2000; revisione accettata l'11 Aprile, 2001.

Corrispondenza: Matz Larsson, MD, FCCP, Department of Lung Medicine, Örebro Medical Center Hospital, SE-701 85 Örebro, Svezia; e-mail: matz.larsson@orebroll.se

(CHEST 2001; 120:711-717)

Nonostante campagne educazionali, leggi più rigide sul controllo del tabacco e un decrescente numero di fumatori in Svezia, che si avvicina in modo approssimativo al 20% della popolazione adulta,<sup>1</sup> il fumo di tabacco ambientale resta ancora un importante problema di salute sui luoghi di lavoro, nei posti pubblici e in molte abitazioni.

Il fumo di tabacco ambientale è un fattore di rischio per il cancro del polmone<sup>2</sup> e le malattie coronariche.<sup>3</sup> Nella combustione della sigaretta vengono

prodotti oltre 3800 diversi composti, tra cui nicotina, monossido di carbonio, benzene, formaldeide ed acroleina.<sup>4</sup> In uno studio danese,<sup>5</sup> il 55% di non-fumatori e il 25% di fumatori riportavano esperienza di disagio quando venivano esposti al fumo passivo, riferendo un grave disagio nel 9% degli uomini e nel 17% delle donne danesi.

Gli occhi rappresentano il sito più comune di irritazione, mentre il naso è il secondo per frequenza.<sup>6</sup> Per molti soggetti asmatici, un'esposizione a breve termine al fumo di tabacco ambientale è associata a sintomi respiratori,<sup>7</sup> ed è stata, inoltre, correlata ad aumentata reattività bronchiale all'istamina.<sup>8</sup> Tuttavia, il ruolo del fumo di tabacco ambientale, come fattore irritante individuale delle basse vie respiratorie in una popolazione generale, non è stato ben studiato.

I bambini sono più vulnerabili al fumo di tabacco ambientale rispetto agli adulti, poiché l'apparato respiratorio ed il sistema immunitario non sono ancora completamente sviluppati; inoltre i bambini trascorrono più tempo a casa.<sup>9</sup> Molti studi<sup>10-12</sup> hanno mostrato che il fumo di tabacco ambientale è associato a sintomi respiratori nei bambini. Il rischio relativo di asma nei bambini con madri fumatrici è stato calcolato tra 1.2 e 2.6.<sup>11</sup> La probabilità della prevalenza dell'asma in 14 studi caso-controllo, è stata di 1.37 (intervallo di confidenza 95%, da 1.15 a 1.64) se qualcuno dei familiari fumava, e l'associazione tra il fumo nei familiari e l'asma sembra essere più forte in bambini non atopici.<sup>12</sup> La letteratura disponibile<sup>13,14</sup> riguardo l'esposizione a ETS durante l'infanzia e la frequenza di asma più tardi nel corso della vita è limitata e concentrata ai giovani adulti.

Lo scopo di questo studio era indagare se l'esposizione a ETS nell'infanzia in ambito domestico fosse associata ad una più elevata prevalenza di asma e sintomi respiratori in età successive della vita. Un secondo scopo era confrontare il fumo di tabacco ambientale con altri fattori o sostanze ambientali, con note capacità di causare problemi respiratori.

## MATERIALI E METODI

Questo studio ha fatto parte degli studi FinEsS: studi epidemiologici condotti in Finlandia, Estonia ed in Svezia sulla prevalenza di asma, bronchite cronica, BPCO, allergia tipo1, sintomi respiratori, e fattori di rischio per queste condizioni. Questo articolo si è basato sulla parte del materiale dello studio di Örebro. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Ricerca del County Council di Örebro.

### Area di studio

Il comune di Örebro è una città di medie dimensioni localizzata nella regione centrale della Svezia, situata a bassa altitudine e vasta 1.360 chilometri quadrati. La popolazione nel 1994 ammontava a 118.606 abitanti, con una densità di popolazione dell'87% per chilometro quadrato. Approssimativamente l'87%

della popolazione viveva in un'area urbana-suburbana. La temperatura media in Gennaio è di -4°C, in Luglio di 16.8°C. La temperatura media annuale è di 6.1°C. Le principali occupazioni sono il pubblico impiego (78%) e l'industria.

### Popolazione in studio

Dalla popolazione di Örebro (80.569 abitanti di età compresa tra 15 e 69 anni) è stato selezionato un intero campione random di 8008 soggetti suddivisi in gruppi per età di 10 anni e per sesso. La dimensione dello studio è stata determinata in base ad un tasso di risposta predetta del 75%, che avrebbe dovuto dare un 80% di probabilità in ogni gruppo per riscontrare una differenza nella prevalenza tra Örebro ed Estonia approssimativamente del 2-3%. Per identificare i soggetti è stato utilizzato il registro di popolazione del County Council di Örebro, che aggiorna il proprio registro ad intervalli di 15 giorni.

### Questionario

Il questionario è stato preparato da una versione revisionata del questionario del British Medical Research Council,<sup>15</sup> ed era stato precedentemente utilizzato in numerosi studi svedesi.<sup>16</sup> Il questionario postale, in busta affrancata, corredato di nota esplicativa, è stato inviato al campione in studio durante l'inverno tra il 1995 e il 1996. In caso di non risposta, sono state inviate ai soggetti 2 lettere di sollecito. Il questionario ha incluso domande su sintomi e malattie respiratorie, tra cui sibilo respiratorio ricorrente, crisi di respiro corto, tosse persistente, produzione di espettrato, asma, rinite allergica, bronchite cronica, uso di farmaci antiasmatici, e sintomi in particolari condizioni e a varie esposizioni. Inoltre nel questionario sono state inserite domande su abitudine tabagica, occupazione lavorativa e storia familiare riguardo le patologie sopramenzionate. In riferimento all'interesse specifico, è stata inserita nello studio di Örebro una domanda aggiuntiva circa l'esposizione domestica a ETS nell'infanzia: "Qualcuno dei tuoi genitori o parenti fuma o fumava a casa durante la tua crescita?". A tutte le domande si è risposto con "sì" o "no" oppure "no, per quanto ne so io".

### Definizioni

Si è definita asma cronica la risposta positiva alla domanda "Hai mai avuto l'asma?". Si è definita asma diagnosticata dal medico la risposta positiva alla domanda, "Ti è mai stata diagnosticata l'asma da un medico?". Si è definita esposizione domestica a ETS nell'infanzia la risposta positiva alla domanda, "Qualcuno dei tuoi genitori o parenti fuma o fumava a casa durante la tua crescita?". L'esposizione a ETS durante l'età infantile è stata considerata come esposizione variabile.

### Irritante delle basse vie aeree (LAWI)

Sono state incluse 9 domande su fattori e/o condizioni potenziali di irritazione delle basse vie aeree: "Fai fatica a respirare, hai sibilo respiratorio o accessi di tosse se ti esponi a 1) esercizio fisico; 2) aria fredda; 3) esercizio fisico all'aria fredda; 4) polvere; 5) fumo di tabacco; 6) gas di scarico delle auto; 7) odori forti, come profumi, spezie, inchiostro da tipografia; 8) pollini di piante e/o alberi; 9) animali domestici?". In caso di risposta positiva, il fattore e/o la condizione è stato definito come LAWI. Sono stati definiti fumatori gli attivi fumatori o gli ex-fumatori. Sono stati definiti ex-fumatori i soggetti che avevano smesso di fumare almeno 12 mesi prima dello studio.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando software (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS; Chigago, IL). È stato usato il test di Fisher "Double-sided Exact Test" per i calcoli bivariati. I fattori di rischio per asma con diagnosi medica, tra i non fumatori senza storia familiare di asma, sono stati calcolati usando l'analisi di regressione multipla logistica.

**RISULTATI**

*Partecipazione e abitudine tabagica*

La percentuale di risposta è stata dell'84% (n = 6.732). In aggiunta si è ottenuto un questionario in bianco nel 3% dei casi (n = 243), e questi casi non sono stati inclusi nell'analisi. I dati riguardo l'abitudine tabagica nel campione principale sono mostrati in Tabella 1. L'intero campione è stato composto da 3556 non fumatori (52.8%), 1676 fumatori (24.9%), e 1257 ex-fumatori (18.7%), mentre 243 soggetti (3.6%) non hanno risposto sull'abitudine tabagica.

*Esposizione a ETS nell'infanzia e abitudine tabagica in età successiva*

L'esposizione a ETS nell'infanzia è stata molto più frequente tra soggetti di età compresa tra 30 e 49 anni (Fig. 1). La parte di campione in cui si è registrata esposizione nell'infanzia a ETS ha incluso in modo significativo più soggetti fumatori, 54.5%, rispetto al 33.8% (p < 0.0001) di soggetti non fumatori (Fig. 2). La differenza tra soggetti esposti e non esposti è stata molto più evidente nel gruppo di età di 15-19 anni, in cui la prevalenza del fumo è stata del 36.9% degli esposti rispetto al 13.1% dei non esposti.

*Esposizione a ETS nell'infanzia e rischio di asma*

Tra i 3556 non fumatori, 1625 soggetti (45.6%) sono stati esposti e 1926 soggetti (54.0%) non sono

**Tabella 1—Abitudine tabagica nel campione totale (n = 6732)\***

Abitudine tabagica	Uomini	Donne	Totale
Non fumatore	1.657 (50.5)	1.899 (55.0)	3.556 (52.8)
Fumatore	821 (25.0)	855 (24.8)	1.676 (24.9)
Ex-fumatore	701 (21.4)	556 (16.1)	1.257 (18.7)
Nessuna risposta sul fumo	101 (3.1)	142 (4.1)	243 (3.6)

\*I dati sono presentati come numeri in %.

stati esposti a ETS nell'infanzia. L'indice di esposizione a ETS nell'infanzia (correlata a prevalenza di asma, sibilo respiratorio, tosse, crisi di respiro corto e altri sintomi) nei soggetti non fumatori è riportata in Tabella 2. In soggetti con esposizione a ETS nell'infanzia, quasi tutti i sintomi legati alle vie aeree sono stati più rilevanti che nei non esposti.

L'esposizione a ETS nell'infanzia è stato osservato come un fattore di rischio per l'asma con diagnosi medica, con una prevalenza del 7.6% in soggetti esposti rispetto al 5.8% dei non esposti (p = 0.035). I dati nei non fumatori con o senza storia familiare di asma sono mostrati in Tabella 3. Nei non fumatori senza storia familiare di asma, la prevalenza di asma con diagnosi medica in soggetti con esposizione a ETS nell'infanzia è stata del 6.8% rispetto al 3.8% dei soggetti non esposti (p < 0.001). Inoltre difficoltà respiratorie durante l'esercizio fisico, all'aria fredda e per esposizione al fumo di tabacco sono state osservate più comunemente se i soggetti sono stati esposti a ETS nell'infanzia (Tabella 3). Nei soggetti non fumatori con storia familiare di asma, non si sono trovate differenze significative nella prevalenza di asma, nelle difficoltà respiratorie in particolari condizioni o per diverse esposizioni (Tabella 3). La differenza nella prevalenza dell'asma tra soggetti

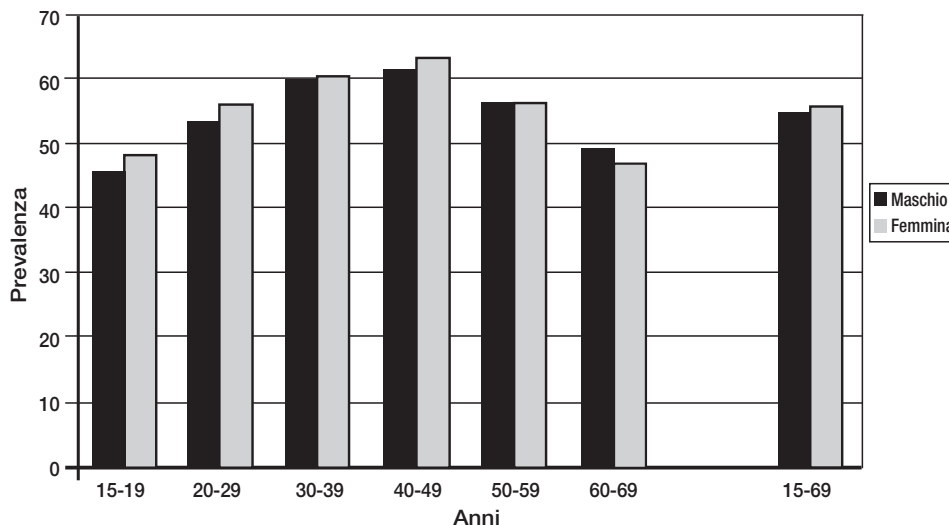


FIGURA 1. Prevalenza in % di esposizione domestica a ETS nell'infanzia in diversi gruppi di età del campione totale.

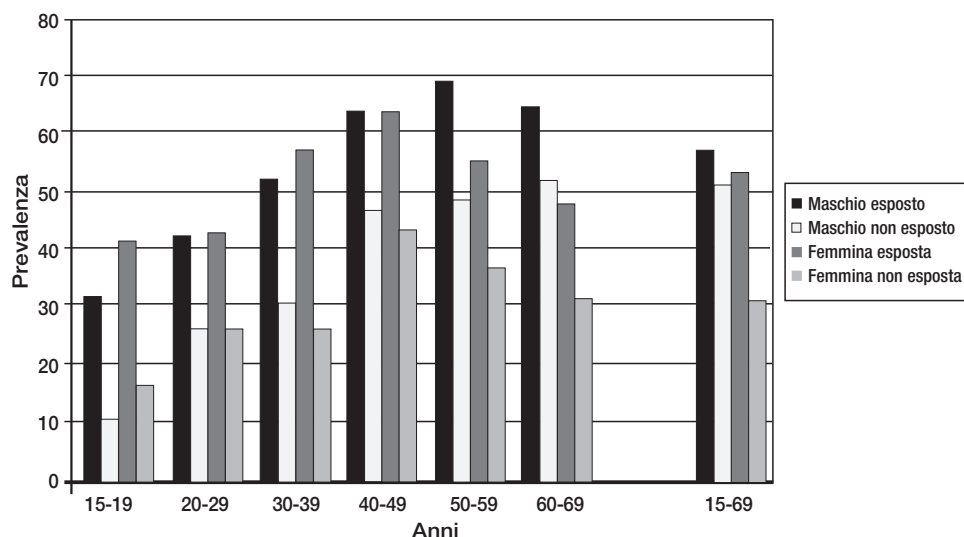


FIGURA 2. Esposizione domestica a ETS nell'infanzia e rischio di diventare fumatore. I soggetti esposti includono fumatori ed ex-fumatori.

esposti e non esposti a ETS nell'infanzia è stata più marcata nella metà più giovane della popolazione (Tabella 4).

#### Rapporti multivariati

Fattori di rischio per l'asma con diagnosi medica e sintomi in particolari condizioni tra soggetti non fumatori senza storia familiare di asma sono stati calcolati usando l'analisi di regressione multipla logistica (Tabella 5). L'ETS è stato riportato come fattore di rischio significativo per asma con diagnosi medica (OR 1.82), difficoltà di respiro durante l'esercizio fisico (OR 1.45), difficoltà respiratorie per fumo di sigaretta (OR 1.25) e difficoltà di respiro per esposizione ad animali domestici (OR 1.41). La difficoltà respiratoria durante l'esercizio fisico è stata riportata significativamente in modo più frequente nelle persone più giovani. L'asma con diagnosi medica è stata significativamente riportata in modo più comune tra i lavoratori manuali dell'industria (OR 1.97) e i lavoratori autonomi rispetto ai professionisti (OR 2.81).

#### ETS e altri irritanti delle basse vie aeree (LAWI)

La proporzione di soggetti in cui l'ETS è considerato un LAWI per la popolazione generale e per i soggetti asmatici è mostrata in Figura 3. Nell'intero campione il 21% dei soggetti ha riportato l'ETS come LAWI. Se si includevano anche i fumatori attivi del campione totale, le frequenze per ETS e la seconda più frequente risposta, esercizio fisico all'aria fredda, sono stati rispettivamente 22% e 19%.

Tra i soggetti asmatici l'ETS è stato riferito come un LAWI comune (50%), sebbene sia stato meno frequentemente riportato rispetto a esercizio fisico all'aria fredda (69%), polvere (62%), esercizio fisico (58%) e aria fredda (55%). Tutti i LAWI sono stati più frequentemente riferiti da donne. I tassi di prevalenza sono stati i seguenti: ETS (donne 24%, uomini 18%), esercizio fisico all'aria fredda (donne 22%, uomini 19%), polvere (donne 20%, uomini 18%), esercizio fisico (donne 17%, uomini 15%), odori forti (donne 18%, uomini 12%), aria fredda (donne 14%, uomini 10%), gas di scarico delle auto (donne 13%, uomini 9%), pollini (donne 11%, uomini 10%) e animali domestici (donne 9%, uomini 7%).

**Tabella 2—Prevalenza di asma ed altre condizioni in non fumatori in rapporto all'esposizione domestica a ETS durante il periodo della crescita**

Patologie o condizioni	Esposti (n = 1,625), %	Non esposti (n = 1,926), %	Differenza da esposizione (p value)
Asma con diagnosi medica	7.6	5.8	0.035
Asma cronica	8.6	7.1	0.059
Uso di farmaci per l'asma	8.2	7.2	0.283
Sibilo respiratorio	4.5	4.7	0.792
Crisi notturne di respiro corto	8.5	7.0	0.089
Difficoltà respiratorie durante l'esercizio fisico	15.1	12.7	0.038
Difficoltà respiratorie all'aria fredda	12.2	9.4	0.006
Difficoltà respiratorie per il fumo di sigaretta	25.0	21.4	0.011

**Tabella 3—Prevalenza di asma e altre condizioni in non fumatori con e senza storia familiare di asma in rapporto all'esposizione domestica a ETS durante il periodo della crescita**

Patologie o condizioni	Non fumatori con storia familiare di asma			Non fumatori senza storia familiare di asma		
	Esposti (n = 273), %	Non esposti (n = 300), %	Differenza da esposizione (p value)	Esposti (n = 1,256), %	Non esposti (n = 1,528), %	Differenza da esposizione (p value)
Asma con diagnosi medica	11.4	16.0	0.108	6.8	3.8	< 0.001
Asma cronica	13.2	19.0	0.116	7.6	4.6	0.001
Uso di farmaci per l'asma	13.6	17.7	0.161	6.9	4.9	0.023
Sibilo respiratorio	8.1	8.7	0.739	3.7	3.9	0.786
Crisi notturne di respiro corto	10.3	11.0	0.789	8.0	6.2	0.066
Difficoltà respiratorie durante l'esercizio fisico	18.3	24.0	0.126	13.9	10.2	0.003
Difficoltà respiratorie all'aria fredda	17.9	17.7	0.817	10.9	7.6	0.003
Difficoltà respiratorie per il fumo di tabacco	29.3	29.7	0.949	23.6	19.7	0.014

## DISCUSSIONE

L'ETS dei genitori presenta una forte associazione con l'asma del bambino.<sup>2,9-12</sup> Il nostro studio ha mostrato che l'esposizione a ETS nell'infanzia è associata anche ad una più elevata prevalenza di asma negli adulti non fumatori. Soprattutto in soggetti non fumatori senza storia familiare di asma, l'esposizione a ETS nell'infanzia sembra essere un importante fattore di rischio per asma. Questo è in accordo con lavori precedenti.<sup>12</sup> Il risultato per la condizione opposta, soggetti non fumatori con storia familiare di asma, anche se non statisticamente significativo, sembra differire da precedenti lavori. Riteniamo che questo possa essere spiegato dalla tendenza, legata alla malattia, da parte di genitori asmatici, a smettere di fumare o a non iniziare mai, e certamente l'ereditarietà dell'asma è di gran lunga un fattore di rischio più importante che l'esposizione a ETS. Non esiste alcun dubbio che l'ereditarietà dell'asma sia un fattore di rischio maggiore per l'asma, ma questo fatto porta ad un'altra domanda, quale ruolo gioca l'ereditarietà in genitori asmatici per via di prece-

dente esposizione a ETS nell'infanzia? Ed un'altra domanda si pone, potrebbero i bambini esposti a ETS dare ad un loro futuro figlio un aumentato rischio di asma?

Durante gli anni '50 e '60, l'abitudine tabagica in Svezia raggiunse un livello di picco massimo. Nel 1963 approssimativamente fumavano il 50% degli uomini e il 25% delle donne svedesi. Nel corso delle ultime tre decadi, in Svezia la prevalenza di fumatori si è ridotta, soprattutto tra gli uomini. La tendenza a ridurre l'abitudine tabagica nelle donne è iniziata alcuni anni più tardi rispetto agli uomini ed è avanzata ad un livello inferiore, portando oggi ad una prevalenza del fumo poco più alta tra le donne rispetto agli uomini.<sup>1</sup> Una possibile conclusione è che le coorti più vecchie siano state relativamente più esposte a ETS paterno e le coorti più giovani maggiormente a quello materno, che è risaputo dare effetti più gravi.<sup>12</sup>

Il questionario impiegato ha fornito solo risposte sì oppure no/non so circa l'esposizione domestica a ETS nell'infanzia. Ci mancano quindi informazioni più dettagliate circa la natura e la durata dell'esposizione infantile a ETS. Se una esposizione di basso grado fosse stata comune nel nostro gruppo esposto, o se il gruppo non esposto fosse stato molto esposto a fonti di ETS fuori dall'ambito domestico, il risultato sarebbe una sottostima del rischio di asma associato a ETS. Non possiamo escludere la possibilità di riportare bias per il fatto che gli asmatici siano più predisposti dei non asmatici a riferire esposizione a ETS, il che porterebbe ad una sovrastima del rischio. In ogni caso, il rischio di asma nell'adulto associato a ETS osservato nel nostro studio è simile a quello riportato in molti studi<sup>12-14</sup> di asma nel bambino.

La diagnosi di asma si è basata sulla domanda sull'asma con diagnosi medica e certamente una sola domanda può dare alcune limitazioni. Tuttavia la domanda riguardante l'asma diagnosticata dal medi-

**Tabella 4—Prevalenza di asma tra non fumatori in rapporto all'esposizione domestica a ETS durante il periodo della crescita se divisi in 2 gruppi di età, 15-39 anni e 40-69 anni**

Tipo di asma e gruppi di età, in anni	Esposti %	Non esposti %	Differenza da esposizione (p value)
Asma con diagnosi medica			
15-39	8.8	6.3	0.025
40-69	6.3	5.4	0.234
Asma cronica			
15-39	10.8	8.2	0.039
40-69	7.5	6.4	0.238

**Tabella 5—Effetti di diverse variabili indipendenti sulla prevalenza di asma con diagnosi medica e sintomi respiratori in non fumatori senza storia familiare di asma**

Variabili indipendenti	Variabili dipendenti							
	Asma con diagnosi medica		Difficoltà respiratorie durante l'esercizio fisico		Difficoltà respiratorie per il fumo		Difficoltà respiratorie per animali domestici	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<b>Sesso</b>								
Uomini	1	1	1	1				
Donne	1.16	0.80-1.68	1.23	0.96-1.58	1.78	1.45-2.18	1.05	0.76-1.45
<b>Età, anni</b>								
15-19	1		1		1		1	
20-29	1.98	0.96-4.09	0.72	0.45-1.15	1.57	1.04-2.37	1.57	0.83-2.96
30-39	1.10	0.45-2.66	0.46	0.26-0.84	1.26	0.78-2.08	0.90	0.42-1.95
40-49	1.07	0.43-2.68	0.45	0.24-0.82	1.66	1.00-2.74	1.26	0.59-2.73
50-59	1.18	0.48-2.90	0.48	0.27-0.87	2.05	1.25-3.36	0.81	0.37-1.80
60-69	1.24	0.51-3.01	0.61	0.35-1.08	1.92	1.18-3.14	0.92	0.42-2.01
<b>Gruppi socioeconomici</b>								
Professionisti ed importanti impiegati statali	1		1		1		1	
Lavoratori manuali industriali	1.97	1.10-3.54	1.63	1.06-2.50	1.31	0.94-1.84	1.25	0.74-2.11
Lavoratori manuali a servizio	1.23	0.71-2.12	1.34	0.92-1.94	1.36	1.04-1.78	1.18	0.76-1.84
Dipendenti non manuali di assistenza	1.30	0.71-2.40	1.80	1.21-2.67	0.98	0.72-1.36	0.77	0.44-1.37
Casalinghe	0.82	0.19-3.64	1.29	0.56-3.03	0.83	0.42-1.63	1.76	0.70-4.42
Lavoratori autonomi	2.81	1.09-7.21	1.59	0.72-3.53	0.93	0.48-1.80	0.53	0.12-2.27
Studenti	1.56	0.76-3.19	1.32	0.78-2.21	1.76	1.16-2.66	1.08	0.57-2.04
<b>Esposizione infantile a ETS</b>								
No	1		1		1		1	
Si	1.82	1.28-2.58	1.45	1.14-1.83	1.25	1.04-1.51	1.41	1.04-1.90

\*Per esaminare l'influenza di diversi possibili determinanti, OR furono calcolati con l'analisi di regressione multipla logistica.

co è stata il modo più valido per valutare l'asma, usando una sola domanda per identificare la patologia asmatica.<sup>17</sup> Il nostro studio dimostra chiaramente l'importanza di raccogliere dati sull'esposizione infantile a ETS negli studi epidemiologici sulla prevalenza dell'asma, in cui l'esposizione nell'infanzia potrebbe per contro essere un importante elemento

di confondimento. Potrebbero essere rilevanti anche ulteriori domande sul fatto o meno che l'esposizione a ETS fosse materna, paterna o di entrambi.

I fumatori correnti e gli ex-fumatori sono stati esclusi dalla parte dello studio inerente all'esposizione infantile a ETS e alla prevalenza dell'asma, a causa della dubbia associazione tra fumo attivo e

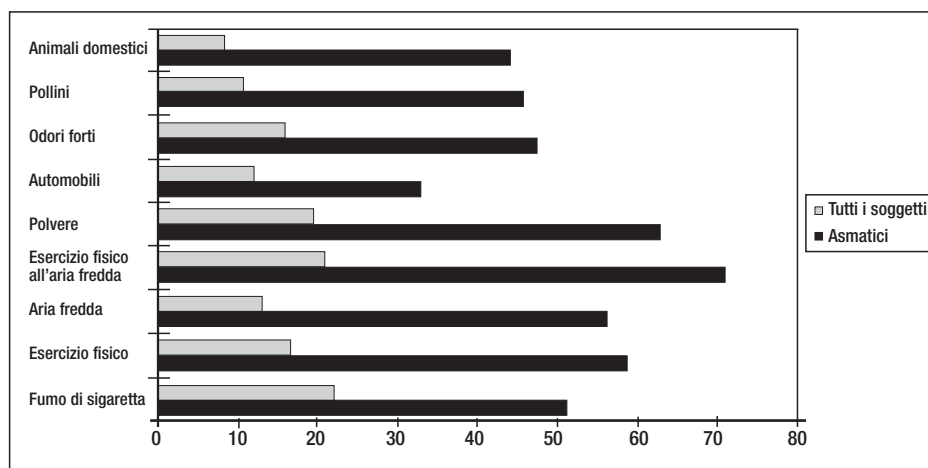


FIGURA 3. Prevalenza in % della percezione di dispnea, sibilo respiratorio o tosse in soggetti esposti a diversi LAWI.

asma nell'attuale letteratura. Questo potrebbe in parte essere spiegato dalla tendenza degli asmatici a smettere di fumare.<sup>18</sup> In secondo luogo, un periodo di fumo attivo può essere un elemento di confusione; per esempio, il fumo è associato ad un' aumentata sensibilizzazione per gli allergeni dell'ambiente di lavoro.<sup>19</sup> Inoltre, il fumo attivo, o quello passato, causerebbe sintomi respiratori e un peggioramento della funzione polmonare tale da nascondere gli effetti della precedente esposizione a ETS. La differenza nella prevalenza dell'asma tra soggetti esposti e non esposti a ETS nell'infanzia è stata evidenziata in modo più marcato nella metà più giovane della popolazione. Lo sviluppo di asma in età successive della vita può avere altri più importanti fattori di rischio come l'esposizione ambientale sui luoghi di lavoro.<sup>20</sup>

Il nostro studio include molte coorti in crescita, in periodi in cui predominavano diversi atteggiamenti e tolleranza al fumo di tabacco. L'importanza del fumo nei genitori come fattore predittivo per i bambini per iniziare a fumare è rimasto dubbio.<sup>21</sup> In una review,<sup>22</sup> il fumo dei genitori era un fattore predittivo solo nella metà degli studi prospettivi pubblicati. Nel nostro studio si è osservato che il rischio individuale di iniziare a fumare è aumentato del 60%, se una persona che fumava era presente in famiglia durante l'infanzia. Un modello simile è stato visto in quasi tutti i gruppi per età e sesso, con una sola preoccupante eccezione nella coorte più giovane. Oggigiorno crescere in una "famiglia che fuma" aumenta di 3 volte il rischio di diventare fumatore! Dai nostri dati è impossibile valutare se questo dipenda da influenze sociali, da bassa esposizione alla nicotina durante l'infanzia, da una combinazione di questi o da qualcos'altro. Comunque, questo studio mostra l'importanza di dare ai figli di fumatori altri mezzi per prevenire una futura dipendenza da fumo di tabacco!

ETS e altri LAWI sembrano essere associati con più frequenti problemi delle vie respiratorie nelle donne. Questa differenza per il sesso può essere dovuta a differenze nella percezione, oppure possono esserci motivi anatomici o fisiologici.<sup>23</sup> La Svezia ha attualmente una bassa prevalenza di fumatori, al giorno d'oggi il 20% della popolazione adulta,<sup>1</sup> ed esistono alcune leggi proibitive sul fumo nei luoghi pubblici. Malgrado questo, l'ETS è stato registrato comunemente come il fattore più frequente nel causare crisi di respiro corto, sibilo respiratorio o accessi di tosse nella popolazione generale. Tali effetti acuti di ETS, insieme al nostro riscontro che l'esposizione infantile a ETS sia associata anche ad una più elevata prevalenza di asma negli adulti, indica chiaramente la necessità di ulteriori campagne pubblicitarie e legislazioni contro l'ETS.

RINGRAZIAMENTI: Si ringrazia Elsy Jönsson, Dipartimento di Medicina del Lavoro, National Institute for Working Life, Umeå, a Håkan Källmén, Stoccolma, per il valido supporto nelle analisi statistiche; e Irene Eriksson, Dipartimento di Medicina Respiratoria, Örebro, per l'aiuto nella raccolta dei dati. Si ringrazia, inoltre, David M. Mannino, National Center for Environmental Health, Atlanta, GA, per le valide osservazioni.

#### BIBLIOGRAFIA

- Ramström L. Prevalence and other dimensions of smoking in the world. In: Bolliger CT, Fagerström KO, eds. *The tobacco epidemic. Progress in respiratory research*. Basel, Switzerland: Karger, 1997; 64-67
- Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of passive smoking: EPAs weight-of-evidence analysis. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:339-349
- Steenland K, Thun M, Lally C, et al. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94:622-628
- Committee on Passive Smoking, Board of Environmental Studies and Toxicology, National Research Council (NRC). *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects*. Washington, DC: National Academy Press, 1986
- Nielsen P. Passiv rygning og overfølsomhed (Passive tobacco smoke and hypersensitivity) [in Danish]. København, Denmark: Tobaksskaderådet, 1993
- Weber A. Acute effects of environmental tobacco smoke. *Eur J Respir Dis* 1984; 68:98-108
- Shepard RJ, Collins, Silverman F. "Passive" exposure of asthmatic subjects to cigarette smoke. *Environ Res* 1979; 20:392-402
- Knight A, Breslin A. Passive cigarette smoking and patients with asthma. *Med J Aust* 1985; 4:194-195
- Pedreira FA, Guandolo VL, Feroli EJ. Involuntary smoking and incidence of respiratory illness during the first year of life. *Pediatrics* 1985; 75:594-595
- Weinberger M. ETS and pediatric illnesses. In: American Council on Science and Health, ed. *Cigarettes: what the warning label doesn't tell you*. New York, NY: Prometheus Books, 1997; 69-79
- Willers S, Svenonius E, Skarping G. Passive smoking and childhood asthma: urinary cotinin levels in children with asthma and in referents. *Allergy* 1991; 46:330-334
- Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53:204-212
- Coultas DB. Health effects of passive smoking 8: passive smoking and risk of adult asthma and COPD; an update. *Thorax* 1998; 53:381-387
- Hu FB, Persky V, Flay BR, et al. An epidemiological study of asthma prevalence and related factors among young adults. *J Asthma* 1997; 34:67-76
- Medical Research Council. Committee on the aetiology of chronic bronchitis: standardised questionnaires on respiratory symptoms. *BMJ* 1960; 2:1665
- Lundbäck B, Nyström L, Rosenhall L, et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4:257-266
- Thorén K, Brisman J, Järholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires: a literature review. *Chest* 1993; 104:600-608
- Kiviloog J, Irnell J, Eklund G. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in smokers and non-smokers in a representative local Swedish population. *Scand J Respir Dis* 1974; 55:262-276

- 19 Zetterström O, Osterman K, Machado L, et al. Another smoking hazard: raised serum IgE-concentration and in-creased risk of occupational allergy. *BMJ* 1981; 283:1215–1217
- 20 Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1222–1228
- 21 Reid DJ, McNeill AD, Glynn TJ. Reducing the prevalence of smoking in youth in Western countries: an international review. *Tob Control* 1995; 4:266–277
- 22 Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among young people: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1994
- 23 Becklake M, Kauffmann F. Gender differences in airway behavior over the human life span. *Thorax* 1999; 54:1119–1138

## *CHEST* Journal On-line

Access *CHEST* on-line ([www.chestjournal.org](http://www.chestjournal.org)) – full text available from January 1999 to present; abstracts from 1970s to present. Post electronic comments to articles, link to MEDLINE abstracts from reference lists, track article citations and more! Activate your on-line access today!

# Possono i corticosteroidi influenzare la sensazione di dispnea durante broncocostrizione nell'asma?\*

Rita Ottanelli, MD; Elisabetta Rosi, MD; Isabella Romagnoli, MD;  
Michela Grazzini, MD; Loredana Stendardi, MD; Roberto Duranti, MD;  
Giorgio Scano, MD, FCCP

**Premessa:** Alcuni aspetti contraddittori sulla percezione della dispnea (PD) in asmatici potrebbero dipendere dalla interrelazione tra i seguenti fattori: 1. l'influenza dell'ostruzione di base sulla abilità del paziente di percepire un ulteriore aumento della resistenza delle vie aeree, 2. gli effetti dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree, 3. l'iperresponsività bronchiale (BHR) e, 4. gli effetti dell'inalazione degli steroidi (ICS).

**Obiettivo:** Noi abbiamo ipotizzato che se l'infiammazione delle vie aeree influenza in una certa misura ed entità la PD nell'asmatico, gli ICS possono invertire gli effetti dell'infiammazione sulla PD.

**Metodi:** Sono stati studiati 100 pazienti asmatici suddivisi in 4 gruppi: pazienti ostruiti ICS naive (gruppo I) o ICS trattati (gruppo II) e pazienti non ostruiti ICS naive (gruppo III) o ICS trattati (gruppo IV). La PD su scala VAS era valutata durante l'ostruzione bronchiale alla metacolina ed era quantificata come slope ( $\Delta\text{VAS}/\Delta\text{FEV}_1$ ) e come score ad una caduta del  $\text{FEV}_1$  compresa tra 5 e 20% del controllo. BHR era valutata in termini di  $\text{PC}_{20}\text{FEV}_1$ . Veniva anche eseguita la conta degli eosinofili sull'escreato indotto. La valutazione statistica era centrata sulle analisi di regressione, della varianza, e fattoriale.

**Risultati:** Per una caduta del  $\text{FEV}_1$  tra 5 e 20% del controllo lo score VAS era più basso nel gruppo II, leggermente più alto nel gruppo I, ancora più alto nel gruppo IV ed il più alto nel gruppo III. Nei pazienti come gruppo, BHR correlava con la PD ma non con età, score clinico, durata della malattia, ostruzione di base. Nei pazienti ostruiti ICS-trattati la conta degli eosinofili correlava negativamente con PD. L'analisi fattoriale forniva 4 fattori sui quali gravavano separatamente ICS, eosinofili, e  $\text{FEV}_1$ ;  $\text{PC}_{20}$  e PD erano associati su un quarto fattore. L'analisi *post hoc* eseguita dividendo i pazienti in ICS-naive e ICS-trattati ha mostrato che nel primo gruppo la conta degli eosinofili e BHR erano associati negativamente alla PD, mentre nel secondo gruppo la conta degli eosinofili era associata positivamente con la PD.

**Conclusione:** L'infiammazione eosinofila delle vie aeree può aumentare la PD ma l'associazione di eosinofili con ICS può ridurre la PD. (CHEST Edizione Italiana 2002; 1:14-21)

**Parole chiave:** asma, broncocostrizione, dispnea, corticosteroidi eosinofili iperresponsività

**Abbreviazioni:** BCM=beclometasone; BHR=iperresponsività bronchiale; ICS=corticosteroide inalato;  $\text{PC}_{20}$ =concentrazione provocativa di metacolina che cause la caduta del 20% del  $\text{FEV}_1$ ; PD=percezione della dispnea;  $\text{PD}_{20}$ =percezione della dispnea quando il  $\text{FEV}_1$  si riduce del 20% rispetto al valore post soluzione fisiologica; VAS=scala analogica visiva; VC=capacità vitale

\*Dal Dipartimento di Medicina Interna (Dr. Ottanelli, Duranti e Scano), Sezione di Immunoallergologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Firenze e Fondazione don C. Gnocchi (IRCCS) Pozzolatico, Firenze.

Finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Italia e dalla Fondazione Don C. Gnocchi (IRCCS). Manoscritto ricevuto in data 9 ottobre 2000; revisione accettata in data 6 aprile 2001.

Corrispondenza: Prof. G. Scano, MD, FCCP, Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Immunoallergologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Firenze, Viale Morgagni 87 50134 Firenze, Italia; e-mail: g.scano@dmi.unifi.it

(CHEST 2001; 120:770-777)

La dispnea ha una genesi multifattoriale<sup>1</sup> e gli esatti meccanismi che la determinano, in corso di asma, non sono ancora completamente conosciuti. È stato suggerito che molti fattori influenzino la percezione della dispnea (PD) durante broncocostrizione nei pazienti asmatici: fattori meccanici quali l'attivazione dei muscoli inspiratori della gabbia toracica,<sup>2-4</sup> l'iperinsufflazione polmonare,<sup>5</sup> l'adattamento temporale,<sup>6-8</sup> l'iperresponsività bronchiale,<sup>6</sup> e fattori psicologici<sup>9</sup> emozionali e cognitivi.<sup>10</sup> Inoltre, il ruolo dell'infiammazione ed il trattamento antinfiammatorio nella modulazione della PD sono stati

investigati solo recentemente.<sup>11-14</sup> È stato osservato che la PD correla negativamente con la flogosi eosinofila delle vie aeree sia in pazienti con asma lieve-moderato<sup>13</sup> che in pazienti con asma grave.<sup>14</sup> Questo potrebbe spiegare la benefica influenza del trattamento antinfiammatorio con steroidi per via inalatoria (ICS) sulla PD, osservata in pazienti con asma lieve-moderato.<sup>11,13</sup> Peraltro, studi<sup>12,14</sup> sull'effetto degli ICS sulla percezione della dispnea hanno fornito risultati contrastanti. La severità della malattia, nonostante la terapia con ICS, è stata avocata a spiegare l'osservazione che la flogosi eosinofila delle vie aeree riduce direttamente la PD,<sup>14</sup> anche se un effetto centrale diretto degli ICS sull'acuità della percezione non è stato escluso.<sup>12,14</sup> Non è stato ancora chiaramente capito perché gli ICS, che agiscono modulando la flogosi bronchiale,<sup>15</sup> possano essere associati ad un decremento o ad un incremento della PD. Inoltre, l'osservazione che gli ICS possono ridurre la PD è stata riportata sia nell'asma lieve-moderato<sup>12</sup> che nell'asma grave,<sup>14</sup> mentre l'incremento di PD è stato osservato in pazienti con asma lieve-moderato e ciò non rende le cose più chiare.<sup>11,13</sup>

Sulla base delle precedenti osservazioni abbiamo ipotizzato che l'infiammazione delle vie aeree influenzi attraverso varie vie la PD e che la terapia con ICS possa modificare la flogosi ed i suoi effetti sulla PD. In pazienti con asma bronchiale Rubinfield e Pain,<sup>8</sup> hanno mostrato che il deterioramento della funzione respiratoria può aumentare la percezione dell'esacerbazione acuta, e Burdon e coll.<sup>6</sup> hanno osservato in pazienti con ostruzione bronchiale un livello di dispnea simile a quello di pazienti non ostruiti. Ottanelli e coll.<sup>7</sup> hanno recentemente osservato, in pazienti con iniziale ostruzione delle vie aeree, una ridotta percezione dell'esacerbazione acuta in confronto a pazienti senza ostruzione. L'apparente discrepanza tra i risultati degli studi di Ottanelli<sup>7</sup> e Burdon<sup>6</sup> è probabilmente dovuta al maggior livello di ostruzione indotta nello studio di Burdon rispetto a quello di Ottanelli. Nondimeno, in entrambi i casi l'adattamento temporale che determina un'alta soglia di percezione delle modificazioni acute polmonari<sup>6</sup>, è stata considerata la ragione delle differenti risposte in pazienti ostruiti e non ostruiti. Pertanto nel presente lavoro abbiamo studiato pazienti asmatici trattati con ICS e non trattati con ICS, con e senza ostruzione bronchiale e infiammazione delle vie aeree.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

100 pazienti (65 maschi) di età compresa tra 16 e 75 anni (media 41.5) con diagnosi di asma bronchiale secondo i criteri

del NHLBI.<sup>16</sup> In tutti i pazienti l'asma era stabile e persistente, ed era classificata come lieve o lieve-moderata sulla base della frequenza dei sintomi, la necessità di  $\beta_2$  agonisti per il trattamento dei sintomi, la funzione di base delle vie aeree, e una concentrazione di metacolina, che provocava una caduta del FEV<sub>1</sub> del 20% inferiore a 8 mg/mL. Nessun paziente aveva storia di fumo. In 4 pazienti i test allergologici cutanei risultavano positivi ai comuni allergeni inalanti. I soggetti sensibili ai pollini erano studiati al di fuori della stagione di pollinazione. La durata della malattia variava da 1 a 20 anni. Ciascun paziente era in condizioni di stabilità clinica al momento dello studio (es. stabilità del FEV<sub>1</sub>, misura domiciliare del PEF e risposta ai  $\beta_2$  agonisti). Sulla base del loro rapporto FEV<sub>1</sub>/VC i pazienti erano divisi in ostruiti e non ostruiti, con un rapporto FEV<sub>1</sub>/VC pari al 70%.<sup>17</sup> Quarantatré pazienti presentavano un'ostruzione delle vie aeree; di questi 19 erano ICS-non trattati (naive) 30 ICS trattati. Cinquantuno pazienti erano non ostruiti, di questi 26 non trattati e 25 trattati. Pertanto noi abbiamo studiato i seguenti quattro gruppi: pazienti ostruiti non trattati con ICS (gruppo I), pazienti ostruiti trattati con ICS (gruppo II), pazienti non ostruiti non trattati con ICS (gruppo III), pazienti non ostruiti trattati con ICS (gruppo IV). Tutte le terapie con broncodilatatori erano sospese almeno 12 h prima dell'inizio dello studio. Nessun paziente riferiva infezioni respiratorie acute nelle quattro settimane precedenti l'inizio dello studio. Il consenso informato era fornito da ciascun paziente, e lo studio era approvato dal comitato etico locale.

### Scores clinici

Il grado di severità dell'asma era valutato attraverso una versione modificata dell'"Asthma severity score" proposto da Brooks et al.<sup>18</sup> I possibili scores erano compresi tra 0 e 20. Gli scores di severità dell'asma erano basati su: (1) frequenza media degli attacchi di wheezing e/o oppressione toracica durante una giornata, score da 0 a 4 (0, nessuno; 1, due attacchi/anno; 2, attacchi mensili; 3, attacchi settimanali; 4, attacchi giornalieri); (2) frequenza di attacchi di asma notturni, score da 0 a 4 (0, nessuno; 1, due attacchi/anno; 2, attacchi mensili; 3, attacchi settimanali; 4, attacchi giornalieri); (3) dispnea cronica da sforzo (scala di dispnea modificata MRC,<sup>19</sup> da 0, non dispnea a 4, dispnea nel vestirsi e lavarsi); (4) terapia richiesta per il controllo dell'asma, score da 0 a 4 (0, nessuna terapia con  $\beta_2$  agonista o 1/2 volte/anno; 1,  $\beta_2$  in modo intermittente; 2, broncodilatatori giornalmente; 3, broncodilatatori in associazione con ICS; 4, CCS per via orale); (5) frequenza della tosse, scores da 0 a 4 (0, no tosse; 1, 2 attacchi/anno; 2, episodi mensili; 3, episodi settimanali; 4, episodi giornalieri).

### Misure

I volumi polmonari statici e dinamici venivano misurati secondo la procedura standard<sup>20</sup> con uno spirometro ad acqua (Pulmonet Gotard; SensorMedics Corp; Yorba Linda, CA). I valori normali dei volumi polmonari erano quelli proposti dalla Comunità Europea per il Carbone e l'Acciaio.<sup>21</sup>

*Stimolazione bronchiale:* Ogni paziente è stato sottoposto al test di stimolazione bronchiale aspecifica con metacolina.<sup>22</sup> Il test è stato effettuato mediante inalazione di concentrazioni crescenti di metacolina in tampone fosfato tramite un nebulizzatore DeVilbiss 646 (DeVilbiss Co, Somerset, PA), (output 0.13 ml/min), usando il metodo del volume corrente. Con questo metodo 4 ml di soluzione erano introdotti nel nebulizzatore e venivano fatti inalare per 2 minuti. La soluzione di metacolina veniva conservata a 4°C e nebulizzata a temperatura ambiente. Inizialmente è stata nebulizzata soluzione salina, seguita a 5

minuti di intervallo da metacolina in concentrazioni progressivamente doppie da 0.015 a 8 mg/ml. Il test veniva interrotto alla concentrazione di metacolina che causava la riduzione del FEV<sub>1</sub> del 20% rispetto alla soluzione salina (PC<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub>). Dalla curva logaritmica dose-risposta, è stata considerata la concentrazione di metacolina che causa la caduta del FEV<sub>1</sub> del 20% rispetto alla salina (PC<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub>) come precedentemente descritto.

**Dispnea:** La dispnea era descritta dai pazienti come un disagio specifico associato con il respiro.<sup>23</sup> La PD durante broncoconstrizione indotta da metacolina era valutata mediante scala analogica visiva (VAS) subito dopo l'inalazione di ogni dose di metacolina e prima della misura del FEV<sub>1</sub>.<sup>5,6,11,24</sup> La scala VAS è una linea orizzontale di 10 cm che indica "nessuna sensazione di affanno" all'estrema destra e "il massimo affanno provato" all'estrema sinistra. Veniva chiesto ai pazienti di tracciare una linea verticale sulla linea orizzontale. Lo score di dispnea veniva espresso come la distanza in mm del marker dall'estrema sinistra della VAS.<sup>24</sup> Abbiamo inoltre raccomandato ai pazienti di indicare solo la sensazione di dispnea e di ignorare altre sensazioni come tosse irritativa, irritazione della gola, cefalea, faringite. Durante il test i soggetti non erano a conoscenza della risposta bronchiale alla metacolina.

**Induzione ed analisi dell'escreato:** L'induzione dell'escreato veniva effettuata come descritto da Ronchi e coll.<sup>25</sup> 10 minuti dopo l'inalazione di 200 µg di Fenoterolo, veniva nebulizzata una soluzione salina ipertonica con nebulizzatore a ultrasuoni (Fisonex; Fisons Corp., Rochester, NY, USA) per periodi di 5 minuti fino a 20 minuti complessivamente. La concentrazione della salina veniva aumentata dal 3 al 4%, ad intervalli di 10 minuti. Ogni 5 minuti veniva misurato il FEV<sub>1</sub>. L'induzione dell'escreato non causava sintomi fastidiosi ed il FEV<sub>1</sub> non subiva riduzioni maggiori del 20%. Ogni 5 minuti il paziente veniva invitato a tossire, a produrre escreato in una piastra di Petri e a raccogliere la saliva separatamente. L'analisi citologica e il dosaggio della proteina cationica eosinofila (ECP) venivano effettuate come descritto da Ronchi e coll.<sup>12</sup> Dopo aver esaminato le caratteristiche macroscopiche dell'escreato, venivano isolati i "plugs" cellulari liberi da contaminazione salivare e successivamente sospesi in soluzione allo 0.1% di Ditiotreitolo (DTT) e incubati per 30 minuti a 37°C. Le cellule venivano poi centrifugate a 1500 rpm. per 10 min. e quindi sospese in soluzione fisiologica per due volte consecutive e successivamente citocentrifugate a 300 g. per 15 min. I vetrini asciugati all'aria venivano colorati con May-Grunwald-Giemsa. Le cellule venivano esaminate al microscopio ottico; veniva poi effettuata una conta differenziale su almeno 600 cellule non squamose. Veniva determinato il volume del campione di escreato ed aggiunto un ugual volume di DTT (0.1%). Il campione veniva incubato a 37°C per 20 min., e centrifugato a 2000 rpm per 10 min. Il soprannatante veniva conge-

lato a -80°C per la successiva analisi. Il dosaggio di ECP veniva eseguito con metodo fluorimmunoenzimatico (CAP, ECP FEIA KABI Pharmacia). Anticorpi anti ECP legati in modo covalente all'immunoCAP, reagivano con ECP presente nel campione. Dopo lavaggio, venivano aggiunti al complesso anticorpi anti ECP legati ad un enzima. In seguito, dopo incubazione, l'enzima non legato veniva lavato via e veniva aggiunto il substrato dell'enzima. La fluorescenza era misurata in Fluoro-Count 96 (Kabi Pharmacia). La sensibilità di questa tecnica è <0.5 mg/l.

#### Protocollo

La spirometria e l'induzione dell'escreato venivano effettuati nel primo giorno. 24 ore dopo ciascun paziente veniva sottoposto al test di broncostimolazione aspecifica con metacolina.

#### Analisi dei dati

I valori di PC<sub>20</sub> FEV<sub>1</sub> sono stati trasformati logaritmicamente per l'analisi statistica. Una regressione lineare per dati parametrici e non parametrici era applicata opportunamente per valutare la correlazione tra scores di dispnea e riduzione del FEV<sub>1</sub>.

PD era valutata come slope e intercetta delle variazioni di VAS sul decremento del FEV<sub>1</sub> in % del valore predetto e PD al 5 e al 20% del FEV<sub>1</sub> misurato dopo inalazione di soluzione salina. La PD era definita come la percezione di dispnea associata alla riduzione del 20% del FEV<sub>1</sub> dopo inalazione di soluzione salina. Le differenze tra i quattro sottogruppi erano valutate con l'analisi della varianza e l'analisi univariata della varianza per misure ripetute (Split plot).<sup>26</sup> Il test di Bonferroni veniva utilizzato per comparazioni tra sottogruppi.

L'analisi fattoriale è stata usata per determinare le dimensioni che definiscono il modello delle correlazioni.<sup>27</sup> L'analisi fattoriale è una tecnica statistica applicata ad un singolo insieme di variabili per scoprire quali di esse formano sotto insiemi coerenti relativamente indipendenti l'uno dall'altro. Le variabili che correlano l'una con l'altra, in gran parte indipendenti da altri sotto insiemi di variabili, sono unite nei fattori. In particolare, l'analisi fattoriale viene usata allo scopo di ridurre un vasto insieme di variabili in un più piccolo ed espressivo insieme di variabili, in modo da condensare le informazioni contenute in un certo numero di parametri originali, in un più piccolo insieme di dimensioni (fattori) con minima perdita di informazione. Ciascuna delle variabili originali impiegate nell'analisi si dice che "pesa" sui fattori, in grande o in piccola parte, sulla base della correlazione ottenuta fra ciascuna variabile ed il fattore stesso. In generale, ogni variabile pesa (cioè correla più altamente con) su un singolo fattore. I fattori vengono così identificati sulla base

**Tabella 1—Dati funzionali dei 100 pazienti\***

Gruppi	Pazienti n°	Sesso		Età (anni)	Peso (kg)	Altezza (cm)	Atopia (positiva)	Durata di malattia (mesi)	ICS (µg)	Scores		
		F	M							clinici (a.u.)†	Eosinofili (%)	
<b>Ostruiti</b>												
ICS-naive (gruppo I)	19	15	4	39.3 ± 14.1 (16-66)	69.1 ± 17.8	1.67 ± 0.084	15	9.68 ± 14 (1-48)	—	7.73 ± 2.76	11.8 ± 15.4 (0.0-47.2)	
ICS-trattati (gruppo II)	30	19	11	48.9 ± 18.4 (17-75)	68.6 ± 12.9	1.65 ± 0.11	23	79.5 ± 70.5 (5-240)	800 ± 249	9.6 ± 3.8	12.2 ± 19.1 (0.0-72)	
<b>Non Ostruiti</b>												
ICS-naive (gruppo III)	26	16	10	38.1 ± 15.7 (19-69)	73.7 ± 14.9	1.67 ± 0.08	19	9.23 ± 12.5 (1-48)	—	6.07 ± 3.07	13.5 ± 20.6 (0-78.7)	
ICS-trattati (gruppo IV)	25	15	10	38.2 ± 15.0 (12-58)	70.9 ± 16.0	1.66 ± 0.07	17	76.4 ± 72.7 (3-240)	780 ± 253.3	7.6 ± 3.4	5.89 ± 12.6 (0-62.3)	

\*I valori sono medie ± SD (range).

†au = arbitrary units.

**Tabella 2—Dati funzionali dei 100 pazienti\***

Gruppo	VC, % pv	FRC, % pv	FEV <sub>1</sub> , % pv	FEV <sub>1</sub> /VC, %	PC <sub>20</sub> , mg/ml†
Ostruiti ICS-naïve (gruppo I)	97.8 ± 11.9 ‡ (80 - 111)	118.6 ± 26.8 (88-142)	76.8 ± 13.5 § (53.1-94.6)	63.4 ± 5.02 § (57-69)	0.45    (0.07-2.6)
Ostruiti ICS-trattati (gruppo II)	107.9 ± 12.1 ‡ (80 - 120)	120.5 ± 16.7 ¶ (96-136)	84.9 ± 11.7 # (49.5-94.3)	63 ± 5.09 # (48-69)	0.64 (0.07-2.6)
Non Ostruiti ICS-naïve (gruppo III)	110.1 ± 13.1 ‡ (104-130)	101.4 ± 13.1 (84-115)	99.5 ± 9.54 §# (90-119)	79.4 ± 4.96 §# 79.5 (73-87)	1.2 (0.26-6.64)
Non Ostruiti ICS-trattati (gruppo IV)	108.2 ± 11.2 (87-122)	96.7 ± 14.7 ¶ (85-118)	100.5 ± 11.4 §# (89-115)	80.3 ± 3.23 §# 80.4 (76-89)	1.25    (0.4-7.4)
F valore	3.44	4.50	22.9	82.35	4.10
p value	0.02	0.007	0.0001	0.0001	0.008

\*I valori sono medie ± SD (range). FRC = capacità funzionale residua.

†Media geometrica.

‡p < 0.05 (gruppo I vs gruppi II e III).

§p < 0.0001 (gruppo I vs gruppi III e IV).

||p < 0.05 (gruppo I vs gruppo IV).

¶p < 0.05 (gruppo II vs gruppo IV).

#p < 0.0001 (gruppo II vs gruppi III e IV).

del peso delle variabili sui fattori stessi. Alla fine del processo, i fattori estratti, vengono ruotati nello spazio multidimensionale per ottenere fattori più semplici e più facilmente interpretabili e per conservare l'indipendenza tra i fattori stessi. Sono disponibili molte opzioni di rotazione. Abbiamo scelto di ruotare la soluzione iniziale per semplificare i fattori stessi (Varimax rotation option). I fattori estratti e i pesi che le variabili hanno su di essi, sono stati riportati mediante rotated factor matrix.

In questo studio l'analisi fattoriale è stata utilizzata per determinare se, in pazienti con asma clinicamente stabile, PD, funzione respiratoria, BHR, e infiammazione delle vie aeree sono riconducibili ad uno o a differenti fattori. Dettagli della tecnica sono stati descritti precedentemente.<sup>25</sup>

## RISULTATI

I dati antropometrici, clinico-funzionali e biologici per i quattro gruppi di pazienti sono elencati nelle Tabelle 1 e 2. I gruppi erano appaiati ( $\chi^2$  analisi) per età, sesso, atopia e scores clinici. I gruppi 1 e 3 erano appaiati per durata di malattia e i gruppi 2 e 4 erano appaiati per durata di malattia e dosaggio giornaliero di ICS. Nei gruppi 2 e 4 la durata della

malattia era significativamente maggiore che nei gruppi 2 e 3.

### Analisi della varianza

La VC era più piccola nel gruppo 1 che nei gruppi 1 e 3, la CFR era maggiore nel gruppo 2 che nel gruppo 4 e la PC<sub>20</sub> era più alta nel gruppo 4 che nel gruppo 1 (Tabella 2). La Tabella 3 mostra lo slope e l'intercetta della variazione in VAS associata alle variazioni di FEV<sub>1</sub>. Per ciascun soggetto abbiamo osservato una correlazione lineare significativa ( $r > 0.7$ ) tra il decremento del FEV<sub>1</sub> espresso come percentuale del valore predetto e lo score di broncocostrizione espressa in termini di VAS ( $p=0.03-0.0001$ ) durante l'inalazione di metacolina. Nessuna differenza era osservata nello slope e intercetta tra i vari gruppi di pazienti ostruiti e non ostruiti, ICS naïve e ICS trattati. Quando i gruppi erano comparati (analisi univariata della varianza) per un decremento da 5 a 20% di FEV<sub>1</sub> dopo inalazione di soluzione salina (fig. 1) lo score di dispnea era più basso nel gruppo 2 (pazienti ostruiti e ICS trattati), era leggermente più alto nel gruppo 4 (non ostruiti ICS trattati), alto nel gruppo 1 (ostruiti ICS naïve) e decisamente più elevato nel gruppo 3 (non ostruiti ICS naïve). In particolare, il gruppo 2 differiva dai gruppi 4, 1 e 3 ( $p < 0.001$  per tutte le comparazioni); il gruppo 4 differiva dai gruppi 1 e 3 ( $p < 0.001$ ); il gruppo 3 differiva dal gruppo 1 ( $p < 0.001$ ). In generale questi dati indicano che i pazienti trattati esibivano un più basso PD score dei pazienti non trattati indipendentemente dalla presenza di ostruzione bronchiale. In particolare l'osservazione che la PD era più alta in pazienti ostruiti naïve che in non ostruiti trattati dà valore a questa affermazione.

**Tabella 3—Variazioni in VAS e in FEV<sub>1</sub> durante challenge con metacolina**

Gruppo	VAS	
	Slope	Intercetta
Ostruiti ICS-naïve (gruppo I)	1.60 ± 0.93	-28.8 ± 40.3
Ostruiti ICS-trattati (gruppo II)	1.21 ± 1.08	-25.1 ± 56.7
Non Ostruiti ICS-naïve (gruppo III)	1.90 ± 1.03	-10.0 ± 23.1
Non Ostruiti ICS-trattati (gruppo IV)	1.84 ± 1.20	-15.5 ± 31.6
F valore	2.34	1.06
p value	0.07	0.30

I valori sono medie ± SD.

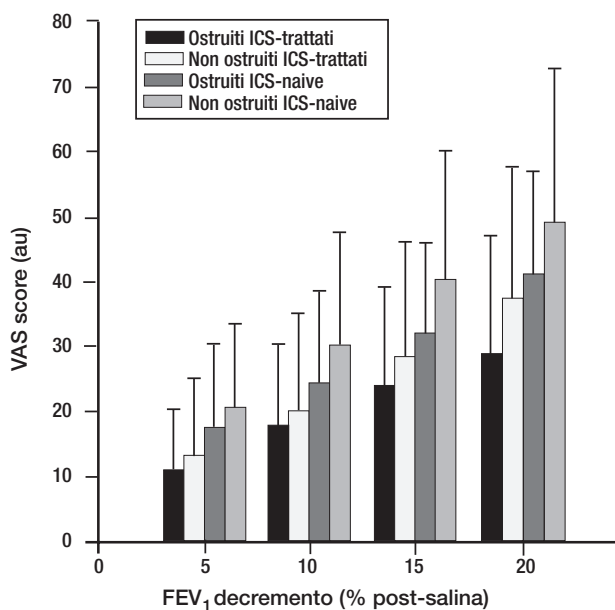


FIGURA 1. Percezione della dispnea durante broncocostrizione. Valori medi  $\pm$  SD.

### Correlazioni

$PC_{20}$  era correlata a  $PD_{20}$  nei pazienti come gruppo ( $p < 0.001$ ;  $\rho = 0.25$ ). Età, durata di malattia, score clinici e  $FEV_1$  non erano significativamente correlati con gli slope e con la  $PD_{20}$  ( $p = 0.19$  a  $0.95$ ) mentre nei pazienti come gruppo non c'era correlazione tra conta degli eosinofili, slope e  $PD_{20}$ . Una correlazione negativa (modello esponenziale,  $y = \exp[a+bx]$ ) nei pazienti ostruiti ICS trattati (gruppo 2) era osservata tra conta degli eosinofili e slope VAS. Queste correlazioni non erano significative negli altri sottogruppi.

### Analisi fattoriale

**Analisi primaria:** l'analisi fattoriale era eseguita includendo età,  $FEV_1$  (litri), durata di malattia, conta degli eosinofili,  $PC_{20}$ , uso di ICS, dosaggio giornaliero (0, 500, 1000  $\mu g$ ), e dispnea sulla scala VAS. Il test di Bartlett della sfericità mostra che le variabili usate correlavano ( $\chi^2$ , 103.005; gradi di libertà, 21;  $p=0.000$ ). Quattro fattori spiegavano il 70% della varianza nei dati; le correlazioni con le variabili originali ottenute per ciascun fattore sono mostrate nella Tabella 4. I risultati non cambiavano quando la conta degli eosinofili era espressa come numero totale di cellule presenti. Come mostrato nella tabella, il  $FEV_1$  e l'età pesavano sul fattore I, ICS e durata della malattia pesavano sul fattore II, slope VAS e  $PC_{20}$  pesavano sul fattore III, conta degli eosinofili e  $PC_{20}$  pesavano sul fattore IV. Un'analisi ulteriore è stata effettuata dividendo i pazienti in

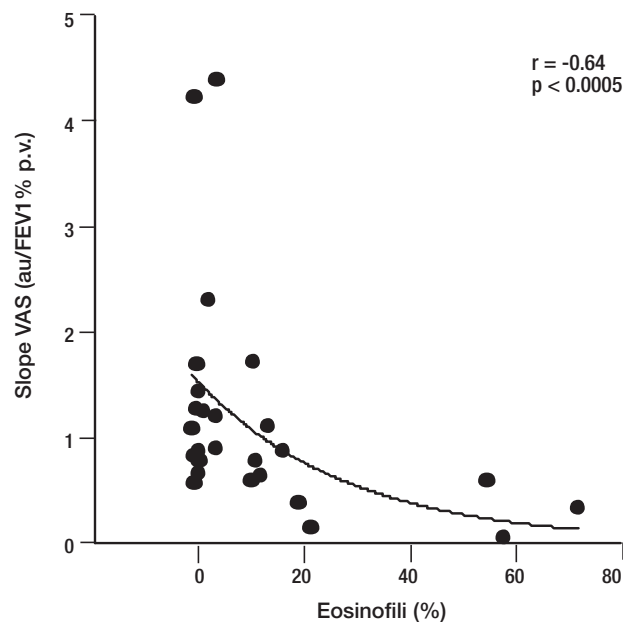


FIGURA 2. Correlazione tra slope della VAS e percentuale di eosinofili nell'espettorato durante broncocostrizione.

due sottogruppi, includendo le stesse variabili descritte precedentemente in ciascun sottogruppo. I sottogruppi erano simili per età, sesso, funzione polmonare, analisi dell'escreato e BHR come indicato dai risultati per ciascun gruppo; l'analisi era comparabile all'analisi dell'intero gruppo di pazienti. Infatti, l'analisi fattoriale sceglieva 4 fattori che pesavano in modo simile, e che spiegavano il 79.5 della varianza in un gruppo e 78.3 nell'altro.

**Analisi post hoc:** L'analisi ulteriore è stata condotta dividendo i pazienti in due sottogruppi sulla base della terapia con ICS, con le stesse variabili incluse nell'analisi primaria. Nella *post hoc*, i pazienti ICS naive erano più giovani ( $p < 0.05$ ), non presentavano differenze nella conta degli eosinofili ( $p > 0.05$ ), nella funzione polmonare ( $p > 0.05$ ) o nella  $PC_{20}$  ( $p > 0.05$ ) ma con differente PD ( $p < 0.05$  a  $p < 0.01$ ). In pazienti ICS-naive e ICS-trattati, 4 e 3 fattori, rispettivamente, spiegavano una simile percentuale della varianza. La conta degli eosinofili era associata con PD, positivamente in pazienti ICS-naive e negativamente in pazienti ICS-trattati. La  $PC_{20}$  era sia un fattore indipendente nei pazienti ICS-naive, o associata con PD nei pazienti ICS-trattati (Tabella 5). In entrambi i gruppi, la durata della malattia "pesava" su un fattore indipendente (fattore III).

### DISCUSSIONE

I nostri dati mostrano: 1) un basso VAS score in rapporto a modificazioni acute di  $FEV_1$  in pazienti

**Tabella 4—Analisi fattoriale dei dati funzionali, clinici e biologici in 100 pazienti asmatici\***

Variabili	Fattore I	Fattore II	Fattore III	Fattore IV
Durata di malattia	0.108058	<b>0.891043</b>	0.100096	0.0002655
Età	<b>0.886412</b>	0.114376	0.0732175	0.105187
FEV <sub>1</sub>	<b>-0.850015</b>	0.011227	0.0466611	-0.150092
logPc <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub>	-0.06303	0.0258901	<b>0.612387</b>	<b>-0.505698</b>
Eosinofili	0.0173668	-0.0302959	0.102798	<b>0.873475</b>
Slope VAS	0.0540203	-0.00999358	<b>0.855124</b>	0.179672
ICS	0.240618	<b>0.858743</b>	-0.106505	-0.0521209
Eigenvalue	1.76	1.42	1.18	1.009
Varianza totale, %	25.23	20.35	16.9	14.42

\*I valori in grassetto sono maggiormente significativi.

ICS trattati; 2) una correlazione negativa tra conta degli eosinofili e PD in pazienti ostruiti ICS trattati. Questi dati sono in linea con gli studi sugli effetti dell'infiammazione eosinofila e degli ICS sulla PD.<sup>11-14</sup> L'infiammazione eosinofila delle vie aeree è stata proposta come un determinante della dispnea<sup>13, 14, 29</sup> attraverso meccanismi che interessano sia le vie automatiche che controllano la dispnea<sup>5,30</sup> che i nervi afferenti interessati nella PD.<sup>13</sup> In't Veen e coll.<sup>14</sup> hanno suggerito che l'infiammazione delle vie aeree caratterizzata dall'infiltrazione eosinofila, nonostante il trattamento con ICS, era associata a ridotta percezione dell'ostruzione delle vie aeree. Gli autori ritengono che l'influenza sia della severità dell'asma che dell'uso degli ICS possa essere la più plausibile spiegazione della correlazione PD/eosinofili. A questo proposito, deve essere ricordato che lo stesso effetto di ICS sulla dispnea è stato osservato in differenti tipi di asma: inadeguatamente controllata dai soli broncodilatatori per via inalatoria,<sup>12</sup> severamente instabile,<sup>14</sup> e moderata come nel presente studio. In accordo con tali dati, Higgs e Laszlo<sup>12</sup> hanno trovato una riduzione dei sintomi di asma con terapia a base di beclometasone senza alcun miglioramento dei risultati dei test bronchiali, come mostrato dal fatto che gli slope di Borg su

PEF erano meno ripidi quando i pazienti ricevevano beclometasone piuttosto che cromoglicato o teofillina. Secondo Higgs e Laszlo questo effetto potrebbe essere dovuto alla riduzione della flogosi bronchiale per effetto del beclometasone.<sup>12</sup> Al contrario altri ricercatori hanno riportato il ruolo positivo degli ICS su PD. Roismann e coll.<sup>13</sup> trovavano una correlazione negativa tra PD indotta da bradichinina e entità della infiammazione eosinofila nella mucosa delle vie aeree, ma in disaccordo con in't Veen e coll.<sup>14</sup> la correlazione negativa sembrava essere propria dei soggetti che non erano stati trattati con ICS. Per contro i soggetti che ricevevano ICS avevano più bassa infiltrazione eosinofila e più alta PD di quelli che non usavano questi agenti. Boulet e coll.<sup>11</sup> hanno confermato un maggior score di sintomi per un dato grado di caduta del flusso espiratorio in pazienti trattati con ICS che in pazienti che usavano solo broncodilatatori al bisogno. È stato suggerito<sup>13</sup> che il processo infiammatorio asmatico con la flogosi eosinofila delle vie aeree, presente anche in casi di asma più lieve,<sup>15,25</sup> possa ridurre la PD probabilmente a causa del danno dei recettori sensoriali delle vie aeree. In accordo, l'aumento della PD con terapia inalatoria potrebbe essere il risultato della riduzione del processo infiammatorio e della riacquistata inte-

**Tabella 5—Analisi fattoriale dei dati funzionali, clinici e biologici in pazienti ICS-naive e ICS-trattati\***

Variabile	ICS-Naive				ICS-Trattati		
	Fattore I	Fattore II	Fattore III	Fattore IV	Fattore I	Fattore II	Fattore III
Durata di malattia	-0.013319	0.00422901	<b>0.970473</b>	0.0389157	-0.08123	0.0849856	<b>0.946355</b>
Età	0.0701202	<b>-0.792475</b>	-0.409645	0.238804	<b>0.879244</b>	0.0838819	-0.245583
FEV <sub>1</sub>	0.0588514	<b>0.885124</b>	-0.223769	0.199911	<b>-0.906109</b>	0.156266	-0.127299
logPc <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub>	0.0284802	0.0222792	0.025784	<b>0.982047</b>	0.110625	<b>0.568997</b>	0.0972618
Eosinofili	<b>0.883441</b>	-0.025529	0.000089	-0.134954	0.106156	<b>-0.800748</b>	0.193764
Slope VAS	<b>0.852794</b>	0.031499	-0.0299238	0.185455	0.243774	<b>0.687735</b>	0.260396
Eigenvalue	1.56	1.45	1.15	1.024	1.72	1.48	1.04
Varianza totale %	26.12	24.3	19.2	17.07	28.7	24.6	17.3

\*I valori in grassetto sono maggiormente significativi.

grità dell'epitelio bronchiale.<sup>13</sup> Alla luce di queste discrepanze per supportare i nostri dati abbiamo cercato di analizzare il relativo potenziale contributo della conta degli eosinofili e ICS sulla PD applicando l'analisi fattoriale che supera il problema dell'overlapping tra variabili. Alcune variabili infatti condividono un'alta percentuale della loro varianza con altre variabili come è il caso del FEV<sub>1</sub>.<sup>31</sup> Approfondimenti possono essere ottenuti da variabili che non sembrano essere correlate ad altre in un'analisi standard come era il caso dell'assenza di associazione tra VAS e conta di eosinofili nei sottogruppi diversi da quello ostruito trattato con ICS. Per le suddette ragioni, l'analisi fattoriale può essere successivamente utilizzata come tecnica di riduzione dei dati in studi clinici con pazienti che presentano numerose misure di outcome tra loro correlate.

Pertanto noi abbiamo cercato innanzitutto di determinare se le caratteristiche cliniche di malattia quali PD, ostruzione delle vie aeree, BHR, infiammazione eosinofila e terapia antinfiammatoria potessero ridursi a simili o differenti fattori in pazienti stabili con asma cronico. Come mostrato dall'analisi, le misure di ostruzione delle vie aeree (fattore 1), trattamento con ICS (fattore 2), BHR (fattore 3), conta degli eosinofili e PD (fattore 4), rimanevano importanti dimensioni nella valutazione dei pazienti con asma cronico. Tuttavia per meglio definire l'effetto potenziale dell'associazione di ICS con la conta degli eosinofili sulla PD, nell'analisi fattoriale post hoc i pazienti ICS naive erano separati dai pazienti trattati. I dati indicano che il numero degli eosinofili era associato con PD, positivamente nel gruppo naive e negativamente nel gruppo trattati. L'associazione positiva di eosinofili e PD in pazienti ICS naive è in accordo con i dati di in't Veen e coll.<sup>14</sup> L'associazione inversa tra conta eosinofili e PD nei pazienti trattati, riportata dagli stessi autori, indica la possibilità che la miscela ICS – eosinofili peggiori la PD. Tuttavia vale la pena notare che nel presente studio, come in altri studi l'infiammazione eosinofila era valutata sulla base della conta degli eosinofili in campioni di escreato indotto. Questo potrebbe spiegare le differenze con un altro studio che valutava la popolazione di cellule infiammatorie nella mucosa bronchiale di pazienti asmatici.<sup>13</sup> Negli studi di in't Veen<sup>14</sup> e Roismann<sup>14</sup> a differenza del nostro, l'infiammazione eosinofila non era significativamente correlata con la dispnea associata alla broncocostrizione indotta da metacolina. La discrepanza dei risultati tra i loro e il nostro studio può semplicemente essere dovuta alla differenza nel numero di

pazienti e nelle loro caratteristiche cliniche. Tentativi di correlare PD e BHR hanno mostrato che pazienti con alta responsività all'istamina percepivano meno la broncocostrizione rispetto ai soggetti meno responsivi.<sup>6</sup> Tuttavia la correlazione tra PC<sub>20</sub> e dispnea era debole nello studio di Burdon,<sup>6</sup> e ulteriori studi sullo stesso argomento<sup>9,11,12</sup> non hanno confermato quei risultati. I nostri dati indicanti che PD correlava con BHR in pazienti come gruppo, sono solo in parte in linea con gli studi di Burdon<sup>6</sup> nei quali l'effetto della terapia con ICS non veniva considerato. Nel presente studio, infatti, la PD era associata con BHR nei pazienti trattati ma era indipendente da BHR nei pazienti naive. Perciò, sia che fossero ostruiti o non ostruiti, i pazienti ICS trattati e ICS naive avevano una PC<sub>20</sub> simile. Ciò suscita dei dubbi sull'associazione tra BHR e PD mostrata nella tabella 4. I dati attuali tuttavia non permettono di scomporre gli effetti di ICS e BHR sulla PD. Come osservato in precedenti articoli sia nostri<sup>7</sup> che di altri autori,<sup>32</sup> in nessuno dei gruppi riportati nel presente studio l'ostruzione di base era associata con PD o PC<sub>20</sub>. È stata osservata una significativa variabilità individuale nella PD in alcuni pazienti che mostravano una ridotta funzione respiratoria senza dispnea e altri evidentemente dispnoici, con minimo deterioramento ventilatorio. Per quanto la spiegazione di questo sia probabilmente complessa, si può considerare che la dispnea ha importanti dimensioni affettive e spesso evoca risposte emozionali e comportamentali che possono variare da paziente a paziente.<sup>33</sup> Alcuni soggetti più paurosi di altri vanno quindi incontro ad ansia e ad una risposta esagerata; altri sono impavidi ed hanno una risposta insufficiente.

Non è stato escluso che gli ICS possano avere un effetto diverso a livello del SNC nei pazienti asmatici.<sup>12,14</sup> A questo proposito è stato ipotizzato che l'effetto centrale<sup>34</sup> degli ICS sulla severità dei sintomi attraverso l'inibizione della secrezione dell'ormone adrenocorticotropo,<sup>35</sup> risulti in una ridotta acuità sensoriale negli esseri umani.<sup>36</sup> I nostri dati sembrano essere in favore di un effetto associato tra conta degli eosinofili e ICS più che di un effetto dei soli ICS sulla PD. In conclusione noi abbiamo mostrato che la flogosi eosinofila delle vie aeree può aumentare la PD e che l'associazione tra numero di eosinofili e ICS può risultare in una riduzione della PD. È rilevante notare l'importanza di questa informazione per i pazienti in cui una ridotta consapevolezza dei sintomi potrebbe ritardare l'assunzione di una terapia urgente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Manning HI, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333:1547-1553
- 2 Scano G, Seghieri G, Mancini M, Filippelli M, Duranti R, Fabbri A, et al. Dyspnea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus in good metabolic control. *Clin Sci* 1999; 96:499-506
- 3 O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994; 106:904-912
- 4 Killian KJ, and Jones NL. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin Chest Med* 1988; 9:237-248
- 5 Loughheed MD, Lam M, Forkert L, Webb KA, and O'Donnell DE. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma: Pathophysiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1452-1459
- 6 Burdon JGW, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, and Campbell JM. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:825-828
- 7 Ottanelli R, Rosi E, Romagnoli I, Ronchi MC, Lanini B, Grazzini M et al. Perception of breathlessness and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Clin Sci* 2000; 98:681-687
- 8 Rubinfeld AR, Pain MCF. Conscious perception of bronchospasm as a protective phenomenon in asthma. *Chest* 1977; 72:154-158
- 9 Hudgel DW, Cooperson DM, and Kinsman RA. Recognition of added resistive loads in asthma. The importance of behavioural styles. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:121-125
- 10 Peiffer C, Toumi M, Razzouk H, Marsac J, Lockhart A. Relationship between spontaneous dyspnea and lability of airway obstruction in asthma. *Clin Sci* 1992; 82:717-724
- 11 Boulet LP, Turcotte H, Cartier A, Milot A J, Côté J, Malo JL, et al. Influence of beclomethasone and salmeterol on the perception of methacholine-induced bronchoconstriction. *Chest* 1998; 114:373-379
- 12 Higgs CMB, and Laszlo G. Influence of treatment with beclomethasone, cromoglycate and theophylline on perception of bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. *Clin Sci* 1996; 90:227-234
- 13 Roisman GL, Peiffer C, Lacronique JG, Le Cae A, Dusser DJ. Perception of bronchial obstruction in asthmatic patients. *J Clin Invest* 1995; 96:12-21
- 14 in't Veen JCCM, Smits HH, Ravensberg AJJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, and Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1134-1141
- 15 Barnes PJ. New concept in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J All Clin Immunol* 1989; 83:1013-26
- 16 NHLBI. International consensus report on diagnosis and management of asthma. Publication No. 92-3091. Bethesda, Maryland 20892, USA: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. *Eur Resp J* 1992; 5:601-41
- 17 Brooks SM, Bernstein L, Raghuprasad PK, Maccia CA, Mieczkowski L. Assessment of airway hyperresponsiveness in chronic stable asthma. *J All Clin Immunol* 1990; 85:17-26
- 18 Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580-586
- 19 Scano G, Garcia Herrerros P, Stendardi L, Degre S, De Coster A, Sergysels R. Cardiopulmonary adaptation to exercise in coal miners. *Arch Environ Health* 1980; 35:360-66
- 20 European Community for Coal and Steel. Standardization of lung function tests. *Eur Resp J* 1993; 6 (suppl 16) 1-100
- 21 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway Responsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6, (suppl 16):53-83
- 22 Boulet LP, Leblanc P, and Turcotte H. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms. *Chest* 1994; 105:1430-33
- 23 Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Stendardi L, Tanini A, Galli G, et al. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? *Eur Respir J* 1997; 10:1809-13
- 24 SPSS. Univariate repeated measures analysis using a Split Plot design approach. In: *SPSS Base 8.0 Applications guide*. Chicago (IL): SPSS Inc, 1998;172-175
- 25 Linderman RH, Merenda PF, Gold RZ. Introduction to bivariate and multivariate analysis. Glenview (IL): Scott Foresman, 1980
- 26 Sont JK, Booms P, Bel EH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. The severity of breathlessness during challenges with inhaled methacholine and hypertonic saline in atopic asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:38-44
- 27 Barnes PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992; 47:408-409
- 28 Ries AL, Kaplan RM, Blumberg E. Use of multifactorial analysis in consolidate multiple outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:497-503
- 29 Brand PL, Rijcken B, Schouten JP, Koëter GH, Weiss ST, Postma DS. Perception of airway obstruction in a random population sample. Relationship to airway hyperresponsiveness in the absence of respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:396-401
- 30 Pedersen SE. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in children. In: *Scleimer RP, Busse WW, O'Byrne PM, eds. Inhaled glucocorticoids in asthma*. New York: Marcel Dekker, 1997; 551-606
- 31 Law CM, Marchant JL, Honour JW, Preece MA. Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986; 1: 942-944
- 32 Schraa JC, and Dirks JF. The influence of corticosteroids and theophylline on cerebral function. A review. *Chest* 1982; 82:181-5

# Sospetto clinico di embolia polmonare fatale\*

Lilibeth A. Pineda, MD; Vasanthakumar S. Hathwar, MD;  
Brydon J.B. Grant, MD, FCCP

**Premessa:** Meno di 1/3 dei pazienti con embolia polmonare fatale (EP) vengono identificati prima del riscontro autoptico.

**Obiettivi:** determinare se le sindromi cliniche che accompagnano una EP acuta sono sufficientemente specifiche nell'identificare i soggetti che andranno incontro ad esito fatale.

**Metodi:** sono stati riconsiderati 778 riscontri autoptici effettuati dal 1991 al 1996 presso l'Ospedale Generale di Buffalo; sono stati quindi analizzate le cartelle cliniche di 67 pazienti ricoverati per EP e per i quali l'EP era stata ritenuta causa primaria o maggiore del loro successivo decesso.

**Risultati:** in 30 pazienti (45% [intervallo di confidenza 95%, 33-57%]) la diagnosi di EP fu posta prima del decesso, con frequenza marginalmente superiore a quella precedentemente riportata ( $p < 0.05$ ). La frequenza della diagnosi di EP è risultata significativamente più bassa (13%;  $p < 0.01$ ) nei pazienti con BPCO o malattia coronarica (33%;  $p < 0.01$ ). A differenza che negli studi prospettici sulla EP, solo una minoranza dei pazienti (6%) si era presentata con dolore pleurico o con emoftoe, mentre un più considerevole numero di soggetti (24%;  $p < 0.01$ ) aveva manifestato un collasso circolatorio. Solo nel 55% dei casi la EP fu identificata sulla base delle seguenti sindromi cliniche: dispnea isolata; dolore pleurico e/o emoftoe; collasso circolatorio. Dei 30 pazienti con presunta EP, solo 14 (47%) erano stati trattati con eparina i.v. a dosi terapeutiche.

**Conclusioni:** i risultati del presente studio dimostrano un modesto incremento della diagnosi corretta di EP già in epoca antemortem. Le tradizionali sindromi cliniche non si sono dimostrate sufficientemente specifiche ad identificare i soggetti che sarebbero successivamente morti a causa della EP. Va pertanto mantenuto un alto livello di attenzione in questi casi poiché le forme fatali non sempre si manifestano secondo una delle tre note sindromi cliniche. Una volta sospettata l'EP, la terapia eparinica deve essere iniziata immediatamente.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:22-26)

**Parole chiave:** ultrasonografia; embolia polmonare fatale; scintigrafia ventilo-perfusoria

**Abbreviazioni:** MC=malattia coronarica; IC=intervallo di confidenza; TVP=trombosi venosa profonda; EP=embolia polmonare; Va/Qc=ventilazione-perfusione

La prevalenza dell'embolia polmonare (EP) in corso di riscontro autoptico è ritenuta del 14.2%;<sup>1</sup> nella gran parte di questi pazienti la diagnosi non era mai stata posta in epoca *antemortem*. Nonostante alcuni pazienti arrivino al decesso pur tempestivamente diagnosticati e trattati in modo corretto, la mortalità è da 4 a 6 volte maggiore nei casi

in cui la diagnosi non era stata posta. È quindi evidente il continuo interesse per l'accuratezza della diagnosi *antemortem* della EP.

Negli anni '50, i risultati di studi molto estesi su autopsie avevano mostrato che solo nell'11-12% dei pazienti con EP veniva posta una corretta diagnosi prima della morte.<sup>2</sup> Più recentemente, con l'avvento di tecniche diagnostiche più appropriate, c'è stato un miglioramento dell'accuratezza diagnostica. In uno studio condotto fra il 1973 e il 1977, Goldhaber e coll.<sup>3</sup> ha riportato un 30% di diagnosi corrette *antemortem* (intervallo di confidenza [IC] al 95%, 18-44%). Un decennio dopo, uno studio simile non riuscì a dimostrare variazioni significative. Rubinstein e coll.<sup>4</sup> ha riportato un 32% di diagnosi *antemortem* corrette (IC 95%, 19-48%), nel periodo 1980-1984. Nonostante il successivo significativo miglioramento delle tecniche diagnostiche e della

\*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Pineda, Hathwar e Grant), Department of Medicine, School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York di Buffalo, Buffalo, NY e dal Veterans Affairs of Western New York Health Care System (Dr. Grant), Buffalo, NY. Finanziato dall'American Heart Association New York state affiliate. Manoscritto ricevuto in data 28 dicembre 1999; revisione accettata in data 13 marzo 2001.

Corrispondenza: Brydon J.B. Grant, MD, FCCP, Veterans Affairs of Western New York Health Care System, 3495 Bailey Ave, Buffalo, NY 14215; e-mail: grant@buffalo.edu

(CHEST 2001; 120:791-795)

gestione della EP, tuttora persiste la difficoltà di porre una diagnosi corretta e tempestiva in tali casi. Più recentemente, uno studio di Morgenthaler e Ryu condotto dal 1985 al 1989 su autopsie<sup>5</sup> non ha mostrato variazioni nell'accuratezza diagnostica della EP fatale. Le sindromi cliniche tipiche della EP (dispnea isolata; dolore pleurico e/o emoftoe; collasso circolatorio) erano state basate su soggetti già sospettati di essere portatori di EP.<sup>6-7</sup> Tali risultati non sono però stati validati in pazienti successivamente deceduti per EP. Dato che l'EP fatale risulta sotto-stimata e sotto-diagnosticata, abbiamo ipotizzato che le sindromi cliniche sopracitate siano da ritenere insufficienti ad identificare tali pazienti. Abbiamo quindi valutato l'accuratezza della diagnosi *antemortem* di EP in un ospedale affiliato all'Università mediante la revisione delle autopsie eseguite dal 1991 al 1996: ciò al fine di determinare come poter migliorare l'accuratezza diagnostica.

#### MATERIALI E METODI

Sono state riviste le diagnosi anatomiche di tutti i riscontri autoptici postmortem eseguiti dal 1 gennaio 1991 al 31 dicembre 1996 presso l'Ospedale Generale di Buffalo (Ospedale di 703 letti, affiliato all'Università Statale di New York). Sono state rivisti i referti di 778 autopsie, ma 45 di essi sono stati esclusi poiché relativi a decessi avvenuti non in Ospedale o perché relativi a decessi fetali. Per ogni paziente è stato usato il medesimo protocollo di raccolta dati per la diagnosi anatomica finale. L'EP maggiore è stata classificata in base alla localizzazione anatomica, come segue: 1) tromboembolo a sella; 2) tromboembolo in entrambe i rami dell'arteria polmonare; 3) tromboembolo a livello di almeno uno dei rami lobari dell'arteria; 4) tromboembolo in almeno tre rami segmentari o sub-segmentari dell'arteria polmonare. Questi criteri sono gli stessi usati in precedenti studi.<sup>3-4</sup> In tutti i casi è stato poi verificato se sulla base del referto autoptico era possibile ritenere l'EP causa primaria o concausa dell'evento fatale. Sono stati esclusi i pazienti con solo emboli gassosi, da liquido amniotico, da neoplasia, o midollo osseo. Dopo aver identificato i pazienti deceduti primitivamente per EP, le loro cartelle cliniche sono state riviste al fine di valutare qualsiasi evidenza di diagnosi *antemortem* di EP. Due degli autori hanno rivisto i documenti in modo distinto ed indipendente. Una diagnosi *antemortem* di EP è stata ritenuta posta sulla base di uno qualsiasi dei seguenti criteri: 1) se risultava scritto da un medico in qualsiasi parte della cartella che la EP era stata sospettata, usando il termine "embolia polmonare" o qualsiasi sua abbreviazione; e 2) se era stato richiesto un qualsiasi test atto a verificare la diagnosi (es. scintigrafia ventilo-perfusoria [Va/Qc] eseguita nei 10 giorni precedenti l'evento

clinico<sup>8</sup> o un angiogramma polmonare). Nei cinque casi in cui esisteva una discrepanza di valutazione, è stato consultato uno di noi (B.J.B.G.). Dopo tale revisione, si è raggiunta una decisione unanime fra i tre autori. Le cartelle sono state sistematicamente riviste anche in termini di quadro clinico dell'EP, e i dati raccolti sono stati registrati.

A fini statistici è stato condotto lo studio dell'intervallo di confidenza (IC).<sup>9</sup> L'analisi di potenza ha indicato che un campione di 60 soggetti sarebbe stato sufficiente a determinare se ci fossimo trovati di fronte ad un significativo miglioramento nel sospetto clinico di EP fatale. Questa stima è basata su una potenza dell'80% (test ad una coda) e una probabilità di 0.05 (test ad una coda) per l'errore di primo tipo, al fine di valutare una riduzione moderata del rischio relativo di non cogliere il sospetto di EP in pazienti in cui essa è successivamente risultata fatale. La moderata riduzione del 33% del rischio relativo rispetto a precedenti studi dal 69%<sup>12</sup> al 46% è stata selezionata arbitrariamente. Le cartelle dei soggetti con EP fatale sono state identificate su base annuale dal 1991, finché non fosse stata raggiunta la numerosità sufficiente.

#### RISULTATI

Dal 1 gennaio 1991 al 31 dicembre 1996 sono avvenuti 6.023 decessi all'Ospedale Generale di Buffalo, e 778 casi sono stati sottoposti a riscontro autoptico (12.9%), 773 dei quali sono stati rivisti. In 67 casi (9.1%) l'EP maggiore è stata riconosciuta come causa primaria del decesso, o come una delle cause più importanti per determinarlo. La revisione delle 67 cartelle cliniche ha permesso di dimostrare che in 30 casi (44.8%) l'EP era stata sospettata clinicamente prima della morte. La Tabella 1 confronta i risultati del presente studio con quelli di altri tre studi simili. Ne risulta un modesto incremento nell'accuratezza diagnostica della EP in soggetti ospedalizzati ( $p < 0.05$ ).

La Tabella 2 riassume i dati clinici e patologici dei 67 pazienti. Le concomitanze patologiche sono risultate mediamente cinque. L'età dei pazienti variava da 26 a 93 anni, con la maggioranza dei pazienti (49 soggetti) compresi fra i 50 ed i 79 anni. Una diagnosi corretta di EP era tendenzialmente più frequente nel gruppo di età 40-49 anni (4 di 5 soggetti). In 21 dei 41 soggetti (51%) di età <70 anni era stata posta una corretta diagnosi di EP *antemortem*: tale frequenza non risulta significativamente diversa da quella riscontrata nei soggetti di età >70 anni (9 di 26, 35%). La diagnosi corretta di EP è risultata

**Tabella 1—Confronto fra il presente studio ed altri studi precedenti**

Variabile	Goldhaber et al. <sup>3</sup>	Rubinstein et al. <sup>4</sup>	Morgenthaler and Ryu <sup>5</sup>	Studio attuale
Anno	1973-1977	1980-1984	1985-1989	1991-1996
Decessi	2.372	3.517	5.338	6.023
Autopsie	1.455	1.276	2.427	778
Emboli maggiori	54	44	92	67
EP sospettata <i>antemortem</i>	16 (30%)	14 (32%)	29 (32%)	30 (45%)

**Tabella 2—Confronto fra pazienti in cui l'EP era stata sospettata e coloro per i quali non era stato posto il sospetto clinico\***

Variabili	EP sospettata (n=30)	EP non sospettata (n=37)
età (anni)†	60 ± 15	65 ± 15
maschi	13	24
femmine	17	13
malattie concomitanti		
SC/cardiopatia dilatativa	8	11
IMA/MC	10	28‡
Ipertensione	17	20
BPCO	4	18‡
MVC/ictus	4	12
Polmonite	12	13
Sepsi	7	7
Trombosi venosa profonda	8	1‡
Post-operatorio	17	13
Malattie renali	10	8
Malattie gastro-intestinali	5	6
Diabete	4	11
Neolasi	10	12
Infezioni urinarie	8	6
Fibrillazione atriale	2	4
Altro	6	5
Localizzazione anatomica dell'EP		
A cavaliere	3	4
Arteria principale	16	20
Ramo lobare	7	6
Ramo segmentario	2	7
Rami subsegmentari	2	0

\*SC = scompenso cardiaco congestizio; IMA = infarto miocardico acuto.

MC = malattia coronarica; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; MVC = malattia vascolare cronica.

TVP = trombosi venosa profonda.

†valori dati come media ± ds.

‡significatività statistica  $p < 0.01$ .

meno frequente nei pazienti cui era stata posta diagnosi di infarto miocardico o malattia coronarica (MC). Ciò è stato dimostrato anche nei soggetti con BPCO. Una maggior accuratezza diagnostica è risultata evidente per i soggetti portatori di trombosi venosa profonda (TVP), con 8 su 30 soggetti (27%) sospetti per EP verso solo 1 di 37 soggetti (3%) non sospetti per EP ( $p < 0.01$ ). Da sottolineare che due pazienti erano portatori di TVP agli arti superiori e che in entrambe i casi l'EP fu sospettata.

La scintigrafia polmonare era disponibile per 13 di 30 soggetti sospetti (Tabella 3). Altri 9 pazienti che non l'avevano effettuata, avevano comunque eseguito una ultrasonografia: 7 di essi avevano dimostrato segni positivi per EP (6 agli arti inferiori e 1 a quelli superiori) ed erano già in trattamento terapeutico. Dei rimanenti 8 pazienti, 6 si erano configurati come situazioni acutissime ed erano deceduti prima che fosse stato possibile eseguire un qualsiasi test. La mancanza di test diagnostici in altri due soggetti è rimasta non spiegata. Soli 1 dei 37 pazienti

che non erano stati sospettati di EP possedeva una scintigrafia ventilo-perfusoria, ma il test era stato eseguito 10 giorni prima dell'evento clinico. In nessuno dei 67 pazienti era stato eseguito un angiogramma polmonare. Indagini per la presenza di malattia tromboembolica sono state eseguite in 22 di 30 soggetti (73%) sospettati di EP.

La Tabella 4 riporta i soggetti che hanno ricevuto un trattamento terapeutico o profilattico. La durata del trattamento eparinico i.v. è variata da 4 a 6 giorni, con una media di 2 giorni. È da notare che, nonostante il sospetto clinico di EP in 30 pazienti, solo 19 di essi (63%) ha ricevuto un trattamento standard con eparina i.v. Di questi 19 soggetti, 3 erano stati gestiti con dosi sub-terapeutiche di eparina. A due pazienti cui era stato iniziato il trattamento con eparina i.v. è stato poi sospeso a seguito dell'effettuazione della scintigrafia Va/Qc. Un paziente che non era stato posto in terapia eparinica era già stato trattato con Warfarin (Coumadin) per sette settimane e gli era stato applicato un filtro di Greenfield al fine di prevenire possibili emboli a partenza da una TVP bilaterale. Solo un paziente è stato trattato con streptochinasi ed eparina, ma detto soggetto è deceduto a breve distanza dalla somministrazione della terapia. Tre dei 37 soggetti non sospettati di EP erano stati trattati con eparina per altri motivi (infarto miocardico acuto e TVP). In complesso, 20 dei 67 pazienti (30) deceduti per EP fatale sono stati trattati con terapia anticoagulante o trombolitica. Cinque soggetti avevano una controindicazione alla terapia anticoagulante, due dei quali appartenenti al gruppo dei sospetti per EP: tre avevano subito una craniotomia, uno una toracotomia e un altro un'emorragia polmonare.

I 67 pazienti si sono presentati clinicamente in maniera molto simile, ma solo il 55% di essi manifestando le sindromi ritenute classiche per l'EP secondo gli studi prospettici.<sup>10</sup> In verità assai pochi soggetti (6%) hanno riferito il tipico dolore pleurico

**Tabella 3—Risultati dei test per la malattia tromboembolica nei pazienti con EP fatale\***

Test e risultati	EP sospettata (n=30)	EP non sospettata (n=37)
Scintigrafia Va/Qc	13 (43%)	0
Probabilità bassa	2	0
Probabilità intermedia	5	1†
Probabilità alta	6	0
Ultrasonografia compr.	17 (57%)	6 (16%)
Esito positivo	12‡	3
Esito negativo	5	3

\*otto pazienti hanno eseguito sia la scintigrafia che l'ultrasonografia.

†due pazienti avevano una trombosi degli arti superiori.

**Tabella 4—Trattamenti e Profilassi nei soggetti in cui l'EP era stata sospettata ed in quelli in cui non era stato posto il sospetto di EP**

Trattamento/Profilassi	EP sospettata (n=30)	EP non sospettata (n=37)
Trattamento		
Eparina i.v.	17	4*
Streptochinasi	1	0
Warfarin (Coumadin)	1†	0
Profilassi		
Eparina sottocutanea	12	15
Calza elastica	5	8
Nulla (ambulatoriale)	5	17

\*significatività statistica  $p < 0.01$ .

†paziente con fibrillazione atriale.

e/o l'emoftoe; come prevedibile, un più alto numero di pazienti (24%) ha invece manifestato collasso circolatorio. Il 45% dei soggetti non ha invece manifestato i sintomi tipici dell'EP ed ha presentato i seguenti segni clinici (Tabella 5): edemi declivi e tachipnea; tachipnea isolata; anomalie radiografiche del torace e/o elettrocardiografiche. Infine, sette soggetti sono stati rinvenuti nel letto privi di coscienza o collassati durante l'effettuazione di terapia fisica, senza alcun segno premonitore.

#### DISCUSSIONE

Il numero totale di autopsie valutate nel presente studio è minore di quello dei tre studi precedenti. Tuttavia, come riportato da Gross e coll.<sup>11</sup> nel 1988, la frequenza delle autopsie è drasticamente diminuita nell'arco degli ultimi 30 anni, fino ad arrivare ad una media nazionale del 16%. Pertanto, la nostra media del 12.9% (IC 95%, 12-14%) risulta tutto sommato comparabile. La prevalenza di EP maggiore da noi riscontrata a livello autoptico è risultata del 9.1% (IC 95%, 7-11%) e risulta simile a quella (3.4-14.6%) riportata in altri studi.<sup>3-5</sup> I nostri dati sembrano mostrare un lieve incremento nell'identificazione dell'EP nei pazienti ospedalizzati: se negli anni '70 ed '80 era del 31% di frequenza di diagnosi corretta *antemortem* di EP, noi abbiamo riportato una frequenza del 45% ( $p < 0.05$ ). A questo favorevole trend può aver contribuito la crescente attenzione sia della letteratura che delle istituzioni sull'argomento. Sempre in tema di accuratezza della diagnosi, non ci è stato possibile identificare alcuna correlazione con l'età dei soggetti. Contrariamente a quanto dimostrato in un precedente studio,<sup>3</sup> noi abbiamo verificato che l'età non rappresenta un criterio discriminante per l'accuratezza diagnostica. I dati sono assai incoraggianti poiché la gran parte dei nostri pazienti (49 su 67) erano di età compresa fra

50 e 79 anni, il che starebbe ad indicare che sono i più anziani fra i soggetti con EP ad avere il più alto rischio di morte, per cui in questi casi va mantenuto un ancor più elevato livello di guardia.

Come prevedibile, l'EP è stata sospettata più frequentemente nei soggetti con TVP, così come anche dimostrato da Goldhaber e coll.<sup>3</sup> Comunque, una concomitante diagnosi di BPCO o MC sembra distogliere il medico dal sospetto di EP; la sottostima dell'EP sembra proprio essere riconducibile alla sovrapposizione di sintomatologia, quali la dispnea, il dolore toracico e l'ipotensione.

Similmente a Morgenthaler e Ryu,<sup>5</sup> anche noi abbiamo documentato che i pazienti che muoiono a causa di EP si presentano clinicamente in modo diverso rispetto a quelli nei quali l'EP era stata sospettata e successivamente confermata in termini diagnostici. Sebbene la dispnea rimanga il segno clinico più frequente, un considerevole numero di soggetti non riferisce quei segni clinici che il medico di solito impiega per porre la diagnosi di EP. Sulla base del nostro studio e di quello di Morgenthaler e Ryu,<sup>5</sup> risulta evidente che il medico non è in grado di aumentare la frequenza della diagnosi *antemortem* di EP in questo tipo di pazienti se continua ad utilizzare i soliti classici indicatori clinici, ed il suo livello di sospetto clinico rimarrà assai basso, così come peraltro descritto negli studi prospettici sulla diagnosi di EP.

La tabella 5 riporta i segni clinici riportati dal 45% dei pazienti, da coloro cioè che non avevano manifestato le classiche sindromi dell'EP. Otto soggetti sono stati rinvenuti nel letto privi di coscienza o avevano avuto un collasso circolatorio durante l'effettuazione di terapia fisica. Degno di essere sot-

**Tabella 5—Modalità di manifestazione clinica nei pazienti che non si sono presentati con le classiche sindromi dell'EP**

Presentazione clinica	EP sospettata*	EP non sospettata†
Tachipnea‡	3	5
Edemi declivi	2	5
Anomalie radiologiche del torace		
Versamento pleurico	2	4
Atelettasia	5	5
Anomalie assiali al ECG	9	12
Asintomatici prima dell'arresto	0	7
Fattori di rischio		
Immobilizzazione	4	3
Neoplasie	2	6
Uso di estrogeni	0	1
Post-chirurgico	3	1

\*10 su 30 pazienti.

†20 di 37 pazienti.

‡frequenza respiratoria >19 atti/min.

tolineato è l'elevato numero di soggetti con deviazione assiale destra all'ECG.

Nonostante il sospetto clinico di EP in 30 pazienti, solo 19 (63%) sono stati trattati con eparina i.v. Un paziente era già in trattamento con warfarin e gli era già stato inserito un filtro di Greenfield a causa di TVP prima dell'insorgenza acuta della dispnea. Sette pazienti sembrano essere deceduti acutamente e pertanto nessuna interpretazione è risultata possibile. Infine, tre soggetti non hanno avuto alcun trattamento, e le cause di ciò non è stato possibile appurare.

Sebbene una gran parte dei pazienti fossero portatori di altre forme morbose concomitanti o di fattori di rischio embolico, 22 pazienti (33%) non hanno avuto alcuna terapia o trattamento profilattico; la maggioranza di essi avevano una combinazione di fattori di rischio, quali: l'immobilizzazione, una patologia neoplastica, un recente trattamento chirurgico. Dal 1996 (anno compreso nello studio), i medici hanno manifestato un atteggiamento più aggressivo nel ricorso alla profilassi della TVP e di recente all'Ospedale Generale di Buffalo è stato attivato un sistema in grado di ricordare e far presente ai medici le diverse modalità disponibili per poter condurre un'efficace profilassi della malattia tromboembolica. Lo stesso messaggio emerge dagli studi di Lilienfeld e coll.,<sup>12</sup> che hanno mostrato un incremento della mortalità da EP nel periodo compreso fra il 1962 e il 1984.

Purtroppo, tipico degli studi retrospettivi, è la difficoltà di disporre di documentazioni cartacee pregresse: altra fonte di errore sono rappresentate dall'inclusione soltanto dei pazienti che sono stati sottoposti ad autopsia poiché la loro causa di morte risultava incerta, dato che quelli con diagnosi certa *antemortem* era fortemente improbabile che fossero indirizzati al riscontro autoptico. A tale riguardo, i due studi precedenti erano caratterizzati dallo stesso limite del nostro.

In conclusione, i nostri dati dimostrano un incremento della corretta diagnosi di EP nei pazienti ospedalizzati rispetto a quanto segnalato precedentemente. Il fattore età anagrafica non ha dimostrato alcun ruolo discriminante per la diagnosi clinica di EP. La diagnosi di EP è risultata meno frequente nei pazienti portatori di BPCO o MC. Errori dia-

gnostici posso accadere con una certa facilità dato che il corredo sintomatologico dei soggetti frequentemente non collima con quello descritto come tipico per l'EP: abbiamo pertanto sottolineato come i tradizionali segni clinici risultino di fatto del tutto inadeguati a sostenere il sospetto clinico di EP. Per facilitare il medico alla diagnosi di EP va stimolato un maggior livello di attenzione su tale problema e, probabilmente, vanno sviluppati nuovi criteri decisionali. Le strategie di profilassi andrebbero comunque impiegate più estesamente e la terapia anticoagulante andrebbe iniziata in epoca la più precoce possibile, non appena sospettata l'EP, ancora durante lo svolgimento delle procedure diagnostiche.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Towbin A. Pulmonary embolism: incidence and significance. *JAMA* 1954; 156:209-215
- 2 Uhlend H, Goldberg LM. Pulmonary embolism: a commonly missed clinical entity. *Dis Chest* 1964; 45:533-536
- 3 Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73:822-826
- 4 Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:1425-1426
- 5 Morgenthaler T, Ryu J. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:417-424
- 6 Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603
- 7 Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112:974-979
- 8 Dalen JÉ, Banas JS Jr, Brooks HL, et al. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280:1194-1199
- 9 Gardner MJ, Altman DG. Calculating confidence limits for proportions and their differences. In: Gardner MJ, Altman DG, eds. *Statistics with confidence*. London, UK: BMJ Books, 1989; 28-33
- 10 Stein PD. Acute pulmonary embolism. *Dis Mon* 1994; 40:467-523
- 11 Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, et al. Autopsy study of the elderly institutionalized patient: review of 234 autopsies. *Arch Intern Med* 1988; 148:173-176
- 12 Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, et al. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984; *Chest* 1990; 98:1067-1072

# Scambi gassosi ed emodinamica durante resezione polmonare in pazienti ad alto rischio\*

## Rapporti con il test da sforzo preoperatorio

Jésus Ribas, MD; María J. Jiménez, MD; Joan A. Barberà, MD; Josep Roca, MD;  
Carmen Gomar, MD; Emili Canalis, MD, FCCP; Robert Rodriguez-Roisin, MD

**Oggetto dello studio:** Valutare l'evoluzione intraoperatoria dei pazienti con BPCO durante l'esercizio polmonare e verificare se il test da sforzo possa essere utile nel prevedere il decorso intraoperatorio.

**Progetto:** Studio prospettico.

**Ambiente:** Ospedale universitario.

**Pazienti:** Quaranta pazienti (età media [ $\pm$ SD], 65 $\pm$ 9 anni) affetti da BPCO (FEV<sub>1</sub>, 55 $\pm$ 11% del predetto) e neoplasia polmonare reseccabile.

**Metodi:** Preoperatoriamente, sono stati effettuati, una funzionalità respiratoria, una scintigrafia perfusoria polmonare quantitativa e un test da sforzo. Intraoperatoriamente sono state effettuate misurazioni polmonari, di emodinamica ed una emogasanalisi in 5 fasi, inclusi i periodi di ventilazione bi-polmonare (VBP) e mono-polmonare (VMP).

**Risultati:** Durante la VMP, paragonata alla VBP, il rapporto PaO<sub>2</sub>/frazione di ossigeno inspirata (FiO<sub>2</sub>) diminuiva da 458 $\pm$ 120 a 248 $\pm$ 131 mmHg ( $p < 0.05$ ), mentre la pressione in arteria polmonare (PAP) aumentava da 18 $\pm$ 5 a 23 $\pm$ 5 mmHg ( $p < 0.05$ ). Anche la gittata cardiaca (Qt) aumentava da 4.0 $\pm$ 1.2 a 5.1 $\pm$ 1.9 L/min ( $p < 0.05$ ), portando ad una più alta PO<sub>2</sub> venosa mista. Durante la VMP sia la PaO<sub>2</sub> che la Qt erano significativamente più basse nei pazienti sottoposti a toracotomia destra rispetto a quelli che erano stati sottoposti a toracotomia sinistra. Il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> durante la VMP si correlava con la PaO<sub>2</sub> sotto sforzo ( $r = 0.39$ ;  $p = 0.01$ ) e con la perfusione del polmone non-neoplastico ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.005$ ).

**Conclusioni:** Nei pazienti affetti da BPCO, la VMP porta ad un significativo squilibrio degli scambi gassosi, che diventa più evidente nelle toracotomie destre. La determinazione preoperatoria della PaO<sub>2</sub> sotto sforzo e la distribuzione della perfusione secondo la scintigrafia polmonare potrebbero essere utili nell'identificare quei pazienti che sono a maggiore rischio di anomalie degli scambi gassosi durante l'esercizio polmonare.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:27-34)

**Parole chiave:** anestesia; test da sforzo; neoplasia polmonare; malattia ostruttiva polmonare; ventilazione mono-polmonare

**Abbreviazioni:** BSL=misurazione base (fase 1); BSL-P=torace chiuso, posizione supina, ventilazione bi-polmonare (fase 5); DLCO=capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio, FiO<sub>2</sub>=frazione inspiratoria di ossigeno; LD=torace chiuso, posizione di decubito laterale, ventilazione bi-polmonare (fase 2); VMP=ventilazione mono-polmonare; VMP-PR=torace aperto, posizione di decubito laterale, ventilazione mono-polmonare, pre-resezione polmonare, senza clampaggio dei vasi polmonari (fase 3); VMP-DR=torace aperto, posizione di decubito laterale, ventilazione mono-polmonare, post-resezione polmonare (fase 4); P(A-a) O<sub>2</sub>=differenza di pressione di ossigeno arterioso-alveolare; PAP=pressione media in arteria polmonare; PCWP=pressione polmonare capillare di incuneamento; Pplat=plateau di pressione della via aerea; PPN=predetto post-pneumectomia; P $\bar{v}$ O<sub>2</sub>=PO<sub>2</sub> venosa mista; PVR=resistenza polmonare vascolare; Qt=gittata cardiaca; Q<sub>va</sub>/Qt=misto venoso;  $\dot{V}$ / $\dot{Q}$ =ventilazione-perfusione;  $\dot{V}$ E=ventilazione minuto;  $\dot{V}$ O<sub>2peak</sub>=consumo di ossigeno al massimo esercizio; VT=tidal volume; W<sub>peak</sub>=carico massimo

\*Dal Servizio di Pneumologia e Allergia Respiratoria (Drs. Ribas, Barberà, Roca e Rodriguez-Roisin), Anestesiologia e Rianimazione (Drs. Jiménez e Gomar) e Chirurgia Toracica (Dr. Canalis), Hospital Clínic, Università di Barcellona, Barcellona, Spagna. Studio supportato da una sovvenzione del Fondo di Investigazione Sanitaria (FIS 92/0296), Commissione per la Ricerca Universitaria della Catalogna (1997 SGR-0086), e Società Catalana

di Pneumologia (1997). Il Dr. Ribas ha ricevuto un Research Fellowship Grant (1997) dall'Istituto di Investigazione Biomedica Augusto Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Corrispondenza a: Joan A. Barberà, MD, Servei de Pneumologia i Allèrgia Respiratoria, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain; e-mail: jbarbera@clinic.ub.es

(CHEST 2001; 120:852-859)

La chirurgia rimane il trattamento di elezione per i pazienti con tumore del polmone reseccabile. Tuttavia una porzione significativa dei pazienti sottoposti a resezione polmonare presentano una condizione associata di BPCO<sup>1</sup> che aumenta il rischio di complicanze perioperatorie e di morte.<sup>2</sup> Le nuove tecnologie anestesologiche e di trattamento intensivo hanno fatto in modo che i pazienti affetti da BPCO possano avere un risultato migliore dopo resezione polmonare. Attualmente, i pazienti con riserva respiratoria limitata, ai quali in passato secondo i criteri proposti, sarebbe stata negata la chirurgia,<sup>2</sup> possono essere sottoposti ad exeresi polmonare con un basso tasso di mortalità.<sup>3</sup>

Il test da sforzo è uno strumento utile per la valutazione dei candidati alla toracotomia ad alto rischio,<sup>4,5</sup> in quanto valuta la riserva cardiopolmonare necessaria a sopravvivere allo stress chirurgico e alle sue potenziali complicanze.<sup>6</sup> Il nostro gruppo ha dimostrato in precedenza che la misurazione degli scambi gassosi durante lo sforzo può aiutare ad identificare i pazienti a più alto rischio di mortalità tra quelli con ridotta funzionalità respiratoria.<sup>7</sup> Il periodo intraoperatorio dell'exeresi polmonare nei pazienti con BPCO, anche se potenzialmente pericoloso, in passato ha ricevuto scarsa attenzione. Non è stata ancora riportata la potenzialità del test da sforzo nel prevedere le anomalie intraoperatorie emodinamiche e degli scambi gassosi. A questo proposito, è interessante notare che il test da sforzo si è dimostrato utile nell'identificare i pazienti che richiederanno l'istituzione di un by-pass cardiopolmonare durante il trapianto singolo di polmone.<sup>8</sup>

L'exeresi polmonare richiede una ventilazione mono-polmonare (VMP) e procedure di clampaggio dell'arteria polmonare che possono provocare importanti modifiche emodinamiche e degli scambi gassosi. Questi cambiamenti, presumibilmente sono più marcati nei pazienti con BPCO, visto il maggior svantaggio ventilatorio ed emodinamico. In considerazione della tendenza attuale ad offrire la chirurgia anche ai pazienti con deficit respiratorio maggiore,<sup>3</sup> ci si potrebbe aspettare una aumentata incidenza di anomalie intraoperatorie emodinamiche e degli scambi gassosi, con il risultato di una più difficile gestione anestesologica. A questo proposito, potrebbero essere molto utili test preoperatori che possano identificare quei pazienti che sono a più alto rischio di complicanze intraoperatorie. Di conseguenza, questo studio è stato indirizzato a valutare l'evoluzione intraoperatoria dei pazienti BPCO durante la resezione polmonare, e a testare se misurazioni preoperatorie, in particolare il test da sforzo, possano essere utili nel prevedere il decorso intraoperatorio.

**Tabella 1—Caratteristiche generali, Funzione respiratoria e dati di esercizio incrementale\***

Caratteristiche	Valori
Età, anni	65±9
Sesso, N°	
Uomo	38
Donna	2
FVC, % predetto	77±13
FEV <sub>1</sub>	
L	1.63±0.47
% predetto	55±11
FEV <sub>1</sub> /FVC%	52±12
VR, % predetto	153±41
CPT, % predetto	101±15
VR/CPT, %	53±9
DLCO, % predetto	73±22
Perfusione del polmone non-neoplastico, %	56±11
FEV <sub>1</sub> PPN	
L	0.97±0.31
% predetto	32±8
DLCO PPN, % predetto	41±13
W <sub>peak</sub>	
W	80±28
% predetto	62±19
ṂO <sub>2peak</sub>	
mL/min	1,081±292
mL/kg/min	16.6±3.9
% predetto	80±24

\*I dati sono rappresentati come media±DS se non diversamente indicato. VR=volume residuo; CPT=capacità polmonare totale.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Sono stati esaminati prospetticamente 40 pazienti sottoposti a resezione polmonare per la presenza di neoplasia polmonare, con ostruzione moderata-severa delle vie aeree (Tabella 1). Venti pazienti erano stati inclusi in uno studio precedente<sup>7</sup> sulla relazione tra valutazione preoperatoria e complicanze postoperatorie. Tutti i pazienti presentavano un rischio aumentato per exeresi polmonare definito da un FEV<sub>1</sub> predetto postpneumectomia (PPN) < 40% e/o un valore PPN di capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO) < 40% del predetto.<sup>9</sup> Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Hospital Clinic, ed è stato ottenuto un consenso informato da ogni partecipante.

### Test di funzionalità polmonare

Le misurazioni della funzionalità polmonare sono state effettuate nel mese precedente alla chirurgia. Sono stati valutati la spirometria forzata, la pletismografia corporea, e la DLCO con singolo respiro (Pulmonary Function System 1070; Medical Graphics; St. Paul, MN). I risultati sono stati espressi come percentuale dei valori predetti dalle nostre equazioni.<sup>10-12</sup> Sia la FEV<sub>1</sub> PPN che la DLCO PPN sono state calcolate sulla base della scintigrafia polmonare quantitativa perfusoria, come descritto da Markos e collaboratori.<sup>13</sup>

## Test da Sforzo

Inizialmente, prima della cateterizzazione, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test da sforzo incrementale (20W/min), limitato dalla sintomatologia, su un cicloergometro (Ergotest; Jaeger; Wurzburg; Germania) per determinare il carico massimo ( $W_{peak}$ ) che essi potessero tollerare ed il livello di consumo di ossigeno al massimo esercizio ( $\dot{V}O_{2peak}$ ). Successivamente, a tutti i pazienti è stato posizionato un catetere (Seldicath; Plastimed; Saint-Leu-La-Forêt, France) in arteria radiale per la misurazione di emogasanalisi arteriose. In 14 pazienti è stato posizionato un catetere tri-lume Swan-Ganz (Edwards Laboratories; Santa Ana, CA) in arteria polmonare con monitoraggio della curva (modello M1166A; Hewlett-Packard; Boeblingen, Germania) per misurazioni emodinamiche e valutazione di emogasanalisi miste venose. Tra questo gruppo di pazienti e i rimanenti non esistevano differenze di caratteristiche e di dati funzionali polmonari.

Dopo una pausa di 60 minuti, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un secondo test da sforzo. I pazienti con sola cateterizzazione dell'arteria radiale hanno seguito un secondo protocollo di tasso di lavoro incrementale, con misurazioni degli scambi gassosi effettuate al carico massimo. In considerazione delle difficoltà nell'effettuare delle misurazioni emodinamiche complete al carico massimo, nei 14 pazienti con cateterizzazione dell'arteria polmonare, le misurazioni emodinamiche e degli scambi gassosi sono state effettuate alla fine di un periodo di 4 minuti ad esercizio costante equivalente al 60% del  $W_{peak}$ . I valori utilizzati per le misurazioni dell'esercizio predetto erano quelli di Jones e al.<sup>14</sup> Le misurazioni della pressione media in arteria polmonare (PAP) sono state effettuate alla fine della espirazione. La differenza di pressione di ossigeno arterioso-alveolare [ $P(A-a)O_2$ ] e la resistenza vascolare polmonare (PVR) sono state calcolate utilizzando formule standard.

## Gestione anestesiológica

Prima dell'induzione dell'anestesia, i pazienti sono stati premedicati con midazolam (0,5-1 mg), ed è stato inserito un catetere in arteria radiale (Seldicath; Plastimed) per la misurazione degli scambi gassosi e della pressione arteriosa sistemica. La saturazione di ossigeno arteriosa è stata monitorata continuamente attraverso un ossimetro pulsante (modello M1020A; Hewlett-Packard). È stato posizionato un catetere epidurale (tra T8 e T9) per l'analgesia postoperatoria. L'anestesia generale è stata indotta con propofol (1,5 mg/kg), fentanyl (10 µg/kg), lidocaina (1,5 mg/kg) e vencuronio (0,1 mg/kg). Un bolo aggiuntivo di fentanyl endovena (150 µg) è stato somministrato secondo necessità. I pazienti sono stati intubati con un tubo endotracheale a doppio lume Robertshaw (Bronco-Cath; Mallinckrodt Medical; Dublin, Ireland), il cui corretto posizionamento è stato verificato con il fibrobroncoscopio. Un catetere tri-lume Swan-Ganz (Edwards Laboratories Santa Ana, CA) è stato introdotto attraverso la vena giugulare destra nell'arteria polmonare del polmone (dipendente) non-neoplastico per misurazioni emodinamiche e degli scambi gassosi (modello 54S; Hewlett-Packard; Palo Alto, CA), il corretto posizionamento è stato verificato con la fluoroscopia. I pazienti sono stati ventilati con un ventilatore volumetrico standard (modello VT/3; Temel; Valenza, Spagna). L'impostazione iniziale del ventilatore è stata la seguente: tidal volume (VT), 10-12 mL/kg; frequenza respiratoria, 10-12 respiri/minuto; e il rapporto inspiratorio-espiratorio (I:E), 1:2. Durante la VMP, così come per il protocollo di studio, la ventilazione minuto (VE) non è stata modificata, sebbene è stato ridotto il VT per evitare un aumento eccessivo della pressione nelle vie aeree, e ancora la frequenza respiratoria è stata aumentata per mantenere la  $PaCO_2$  approssimativamente intorno ai 35 mmHg. I pazienti sono stati studiati ad una frazione inspiratoria

di ossigeno ( $FiO_2$ ) di 0,70, livello mantenuto costante durante l'intero studio. I parametri ventilatori (flussi inspiratori ed espiratori, pressione delle vie aeree, e curva flusso/volume o pressione/volume) sono stati monitorizzati continuamente (Capnomac Ultima monitor; Datex; Helsinki, Finlandia).

## Modifiche del protocollo standard

Quando si è verificata ipertensione polmonare (PAP media, >25 mmHg) durante la procedura, è stato istituito uno dei seguenti trattamenti, su decisione dell'anestesista: nitrogene più dopamina, milrinone; o ossido nitrico inalato.

Una diminuzione della saturazione di ossigeno >10% da quella di base è stata trattata con pressione positiva continua delle vie aeree oppure con jet ventilation ad alta frequenza applicata al polmone non-dipendente. Se l'ultima misurazione dimostrava un fallimento nel migliorare l'ipossiemia, la  $FiO_2$  è stata aumentata ad 1,0.

## Misurazioni intraoperatorie

Le misurazioni intraoperatorie sono state effettuate nelle seguenti fasi consecutive:

1. Torace chiuso, posizione supina, ventilazione bi-polmonare (VBP) [misurazione base (BSL)]
2. Torace chiuso, posizione di decubito laterale, VBP (LD)
3. Torace aperto, posizione di decubito laterale, VMP, prima della resezione polmonare, senza clampaggio dei vasi polmonari (VMP-PR)
4. Torace aperto, posizione di decubito laterale, VMP, post-resezione polmonare (VMP-DR); e
5. Torace chiuso, posizione supina, VBP (VMP del polmone residuo nei 16 pazienti sottoposti a pneumonectomia (BSL-P))

Particolare attenzione è stata prestata per garantire condizioni stabili per alcuni minuti prima di ogni set di misurazioni. Ad ogni stadio sono state effettuate le seguenti misurazioni: emodinamica polmonare e sistemica; gittata cardiaca ( $\dot{Q}t$ ); misurazioni emogasanalitiche arteriose e venose miste;  $\dot{V}E$ ; VT; e il plateau di pressione della via aerea ( $P_{plat}$ ). Il misto venoso ( $\dot{Q}_{va}/\dot{Q}t$ ) è stato calcolato utilizzando la formula standard.

## Analisi statistica

I risultati sono presentati come media±deviazione standard. Il test di Student è stato utilizzato per confrontare gli scambi gassosi e le variabili emodinamiche a riposo e sotto sforzo. Il test  $\chi^2$  è stato usato per le categorie variabili. L'analisi con misure ripetute delle variazioni è stata utilizzata per studiare l'evoluzione degli scambi gassosi, della ventilazione, e delle variabili emodinamiche durante la procedura chirurgica. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per esplorare il rapporto tra le variabili preoperatorie e intraoperatorie ed è stata utilizzata aggiuntivamente la regressione multipla lineare quando necessaria. Il valore di  $P < 0,05$  è stato considerato significativo in tutti i casi.

## RISULTATI

I pazienti presentavano una ostruzione del flusso delle vie aeree moderata-severa, intrappolamento aereo, e una diminuzione dei valori di DLCO da lieve a moderata (Tabella 1). Il  $FEV_1$  PPN era marcatamente ridotto, con una media del  $32 \pm 8\%$  del pre-

**Tabella 2—Scambi gassosi ed emodinamica polmonare a riposo e sotto sforzo\***

Variabili	Riposo	Sforzo
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	77±9	76±12
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	38±4	39±5†
P(A-a)O <sub>2</sub> , mm Hg	30±9	36±12†
PvO <sub>2</sub> , mm Hg‡	37±5	29±3†
PAP, mm Hg‡	19±6	41±11†
PCWP, mm Hg‡	6±4	20±12†
Qt, L/min‡	6.3±1.9	11.5±2.3†
PVR, dyne • s • cm <sup>-5</sup> ‡	170±39	146±52†

\*I dati sono rappresentati come media±DS.

†p<0,05 paragonata alle condizioni di riposo.

‡n=14.

detto. Sono stati effettuati i seguenti interventi: 16 pneumonectomie; 15 lobectomie; 5 bilobectomie; e 4 resezioni atipiche. Le toracotomie destre sono state 24 e quelle sinistre 16.

### Studio dell'esercizio

La capacità allo sforzo, misurata dal Wpeak e dal VO<sub>2</sub>peak, presentava una riduzione lieve-moderata (Tabella 1). Le emogasanalisi e le misurazioni emodinamiche sono riportate nella Tabella 2. Durante lo sforzo, gli scambi gassosi sono lievemente peggiorati, come dimostrato dall'aumento sia della P(A-a)O<sub>2</sub> che della PaCO<sub>2</sub>. Nel gruppo di pazienti sottoposti a cateterizzazione destra, la PAP a riposo era nei limiti e aumentava significativamente durante l'esercizio. Allo stesso tempo, la PVR diminuiva moderatamente durante l'esercizio. Tra questo gruppo di pazienti e i rimanenti non sono state riscontrate differenze negli scambi gassosi a riposo o sotto sforzo.

### Misurazioni intraoperatorie

Come previsto, il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> è diminuito significativamente durante la VMP, con un ritorno verso i valori di base dopo il ripristino della VBP (Tabella 3). La PaCO<sub>2</sub> ha mostrato una tendenza all'aumento durante la VMP, un aumento che è stato significativo dopo la resezione (VMP-DR), sebbene si mantenesse entro i limiti nella maggior parte dei pazienti durante l'intera procedura. La PO<sub>2</sub> venosa mista (PvO<sub>2</sub>) aumentava quando il paziente veniva posizionato in decubito laterale e si stabilizzava sullo stesso livello per tutto l'intervento. Il rapporto Qva/Qvt aumentava marcatamente durante la VMP, con un ritorno verso i valori di base dopo il ripristino della VBP (Tabella 3). L'aumento del rapporto Qva/Qvt risulta significativamente correlato con la PAP (r = 0,61; p < 0.0001).

La VE è stata mantenuta costante per tutto l'intervento. Il Pplat in questa condizione aumentava significativamente, nonostante, durante la VMP, il VT fosse ridotto da 9,7 a 6,8 mL/kg.

La PAP aumentava moderatamente durante la chirurgia, raggiungendo il valori più elevati durante la VMP. Anche la Qt aumentava significativamente durante la VMP, e la PVR rimaneva essenzialmente immo modificata durante la procedura, indicando quindi che l'aumento della PAP era determinato maggiormente dall'aumento della Qt piuttosto che da un maggior tono vascolare. In effetti, l'aumento della PAP è correlato al cambiamento della Qt durante la VMP (fase 3) (r = 0,33; p = 0,04). La pressione capillare polmonare di incuneamento (PCWP) e la pressione in atrio destro rimanevano immo modificate durante tutto l'intervento.

Per una migliore comprensione dell'interazione tra i diversi fattori che governano gli scambi gassosi durante l'intervento, abbiamo analizzato separata-

**Tabella 3—Variabili dei pazienti durante la toracotomia\***

Variabili	BSL	LD	OLV-BR	OLV-PR	BSL-P
FiO <sub>2</sub>	0.73±0.12	0.73±0.10	0.78±0.12†	0.79±0.13†	0.75±0.14
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg	458±120	470±96	248±131†	322±128†	424±116
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	34.6±5.4	33.9±5.2	37.2±6.6	39.7±11.3†	37.8±7.1
PvO <sub>2</sub> , mm Hg	46±8	50±9†	49±10	50±8†	51±14
Qva/Qt, %	12±7	13±7	30±11†	25±10†	15±7
VE, L/min	7.9±1.3	7.9±1.1	7.6±2.8	7.7±2.2	7.6±1.5
VT, mL/kg	9.7±2.3	9.8±2.2	6.8±1.6†	7.0±1.7†	8.7±2.1
Pplat, cm H <sub>2</sub> O	15.0±4.6	16.5±5.8†	20.4±5.2†	18.6±5.4†	17.9±5.4†
PAP, mm Hg	17.6±5.0	19.7±4.5†	23.3±4.8†	21.9±5.3†	21.5±5.4†
PCWP, mm Hg	10.1±4.2	11.6±4.3	12.4±3.5	11.0±4.2	11.2±4.8
RAP, mm Hg	7.8±4.2	7.3±3.4	8.7±3.6	7.3±4.1	7.4±3.8
PVR, dyne • s • cm <sup>-5</sup>	158±64	164±65	179±78	194±114	187±97
Qt, L/min	4.0±1.2	4.2±1.0	5.1±1.9†	4.8±1.5	4.8±1.3

\*I dati sono rappresentati come media±DS. PAD=pressione media arteriosa destra.

†p < 0,05 paragonata con BSL.

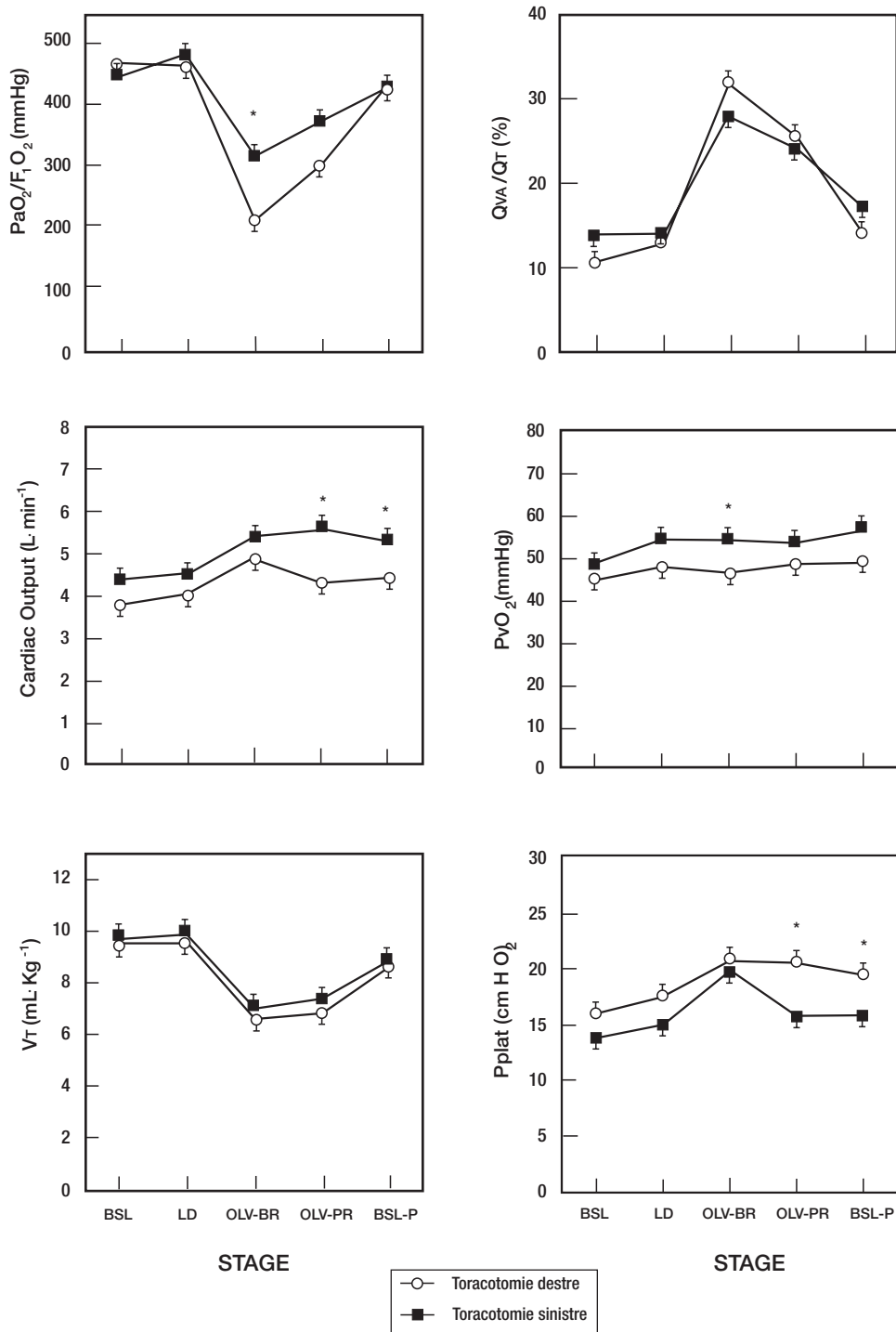


FIGURA 1. L'evoluzione del rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Qva/Qt, Qt, P $\bar{v}$ O<sub>2</sub>, VT e Pplat durante la resezione polmonare nei pazienti sottoposti a toracotomie destre (cerchi vuoti) e toracotomie sinistre (quadrati pieni).  
 \* = p < 0,05 per il confronto tra pazienti sottoposti a toracotomie destre e sinistre in ogni fase. I dati sono rappresentati come media  $\pm$  ES.

mente il decorso intraoperatorio delle misurazioni emodinamiche e degli scambi gassosi a seconda del lato della toracotomia (Figura 1). Sono prevalse le seguenti condizioni durante la VMP nei pazienti sottoposti a toracotomia destra rispetto a quelli sottoposti a toracotomia sinistra: un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

più basso (208  $\pm$  114 vs. 308  $\pm$  135 mmHg, rispettivamente; p = 0,02); simile rapporto Qva/Qt (32  $\pm$  12 vs. 28  $\pm$  10%, rispettivamente, p = 0,34); una Qt più bassa (4,3  $\pm$  1,4 vs. 5,6  $\pm$  1,2 L/min, rispettivamente; p = 0,0004); ed una più bassa P $\bar{v}$ O<sub>2</sub> (46  $\pm$  6 vs. 54  $\pm$  13 mmHg, rispettivamente; p = 0,04).

### *Modifiche del protocollo standard*

Quattordici pazienti (35%) hanno richiesto un trattamento farmacologico intraoperatorio per un aumento a breve termine della PAP durante la VMP nella fase 3 (VMP-PR) e/o nella fase 4 (VMP-DR). A 4 pazienti sono state somministrate nitroglicerina e dopamina, a 7 pazienti è stato somministrato milirione, e a 3 pazienti è stato somministrato ossido nitrico. Dieci pazienti (25%) hanno richiesto una pressione positiva continua delle vie aeree e/o un aumento della  $FiO_2$  a causa di ipossiemia persistente. In tutto, 16 pazienti (40%) hanno richiesto queste misure speciali per il trattamento dell'ipertensione polmonare e/o dell'ipossiemia. Tutti questi interventi sono stati messi a punto dopo che le misurazioni corrispondenti alla fase 3 erano state effettuate. Quindi, i risultati ottenuti in fase 3 non sono stati influenzati da interventi dell'anestesista. Inoltre, non sono state dimostrate differenze in termini di estensione della resezione polmonare, lato della toracotomia, funzione respiratoria preoperatoria, o risposta allo sforzo, tra il gruppo di pazienti che hanno richiesto interventi particolari e gli altri pazienti.

### *Rapporto tra misurazioni preoperatorie ed intraoperatorie*

Il rapporto  $PaO_2/FiO_2$  durante la fase 3 (VMP-PR) era significativamente correlato con la perfusione del polmone non-neoplastico ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,005$ ) e la  $PaO_2$  sotto sforzo ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,01$ ). L'analisi di regressione multipla ha lievemente dimostrato una migliore stima del rapporto  $PaO_2/FiO_2$  durante la fase 3 (VMP-PR) quando entrambi le percentuali di perfusione del polmone non-neoplastico e i cambiamenti della  $PaO_2$  sotto sforzo erano stati considerati insieme come co-variabili ( $R^2 = 0,28$ ;  $p = 0,003$ ). In contrasto, il rapporto  $PaO_2/FiO_2$  durante la fase 3 (VMP-PR) non si correlava con i valori preoperatori di  $FEV_1$ , DLCO, capacità di esercizio (livello di ossigeno utilizzato o  $N^\circ$  di watts), o scambi gassosi misurati a riposo. La PAP nella fase 3 (VMP-PR) si correlava significativamente con la PAP preoperatoria, sia a riposo che sotto sforzo (a riposo,  $r = 0,58$  [ $p = 0,03$ ]; sotto sforzo,  $r = 0,57$  [ $p = 0,03$ ]).

### DISCUSSIONE

I risultati di questo studio dimostrano che i pazienti BPCO che vengono sottoposti a chirurgia polmonare sviluppano dei disturbi significativi degli scambi gassosi durante VMP, che sono molto più evidenti nei pazienti sottoposti a toracotomia destra. Inoltre, i pazienti con valori di  $PaO_2$  più bassi durante l'eser-

cizio e con ridotta perfusione dei loro polmoni non-neoplastici sono a rischio più elevato di peggioramento degli scambi gassosi durante la procedura chirurgica.

La VMP è necessaria durante la chirurgia di exeresi polmonare. Tuttavia, si può verificare una ipossiemia significativa durante la VMP,<sup>15-17</sup> dovuta principalmente all'aumento dello shunt intrapolmonare.<sup>16,17</sup> La gravità dell'ipossiemia arteriosa durante la VMP può essere ridotta dalla vasocostrizione polmonare ipossica del polmone non ventilato,<sup>18</sup> un meccanismo che impedisce la perfusione delle unità polmonari non ventilate o scarsamente ventilate. Una conseguenza potenziale della vasocostrizione ipossica polmonare è l'aumento della PAP. Di contro, in pazienti senza importante riduzione della funzione respiratoria, la VMP determina soltanto un minimo rialzo della PAP.<sup>19</sup> Questi cambiamenti che sono indotti dalla VMP potrebbero essere più marcati nei pazienti BPCO. Primo, il polmone non-neoplastico presenta diffuse anomalie delle vie aeree e del parenchima polmonare determinanti una disegualianza del rapporto ventilazione/perfusione ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ),<sup>20</sup> quindi potenzialmente precludente una adeguata compensazione alla diminuzione della  $PaO_2$ . Secondo, la vasocostrizione polmonare ipossica può essere alterata in alcuni pazienti BPCO,<sup>21</sup> determinando una maggiore perfusione attraverso le unità polmonari non ventilate. Inoltre, i pazienti BPCO che vengono sottoposti a chirurgia polmonare presentano anomalie significative delle arterie polmonari che possono facilitare un maggiore aumento della PAP.<sup>21</sup> Tuttavia, non sono state ancora estensivamente valutate le enormi conseguenze della VMP sulla emodinamica e sugli scambi gassosi in selezionati candidati alla toracotomia affetti da BPCO e con funzionalità polmonare marcatamente ridotta.

Nella nostra popolazione di pazienti BPCO, il rapporto  $PaO_2/FiO_2$  diminuiva da  $210 \pm 141$  mmHg dopo l'istituzione della VMP. In due pazienti, la  $PaO_2$  è diminuita a  $<60$  mmHg, ed è stato necessario modificare l'impostazione del ventilatore nel 25% dei pazienti. Il peggioramento dell'ossigenazione arteriosa durante la VMP è stata la conseguenza dello sviluppo di un aumento dello shunt intrapolmonare e di aree con basso rapporto  $\dot{V}/\dot{Q}$ , come dimostrato da un significativo aumento del rapporto  $\dot{Q}va/\dot{Q}t$ , in accordo con dati precedentemente riportati,<sup>17,19</sup> in candidati non selezionati alla toracotomia. L'aumento del rapporto  $\dot{Q}va/\dot{Q}t$ , insieme al ridotto VT durante la VMP, verosimilmente spiega il lieve aumento della  $PaCO_2$  osservato durante la procedura. Probabilmente, l'aumento del rapporto  $\dot{Q}va/\dot{Q}t$  durante la VMP è stato parzialmente compensato dall'aumento parallelo

della  $P\bar{v}O_2$  determinata dall'aumento della  $\dot{Q}t$  (presupponendo che l'utilizzo di ossigeno sia rimasto costante), prevenendo così una ulteriore diminuzione del rapporto  $PaO_2/FiO_2$ .

In uno studio precedente<sup>22</sup> effettuato in candidati non selezionati alla toracotomia, soltanto la scintigrafia di perfusione polmonare preoperatoria è stato dimostrato essere predittiva della  $PaO_2$  durante la VMP. Nello stesso studio, l'età, il sesso, il lato dell'operazione, la  $PaO_2$  e la  $PaCO_2$  a riposo, il  $FEV_1$  e le misurazioni del volume polmonare non si correlavano con l'ossigenazione durante la VMP. Nel nostro studio, i risultati delle analisi univariata e multivariata hanno dimostrato che i pazienti con maggiore perfusione del polmone non-neoplastico (dipendente) e migliore ossigenazione sotto sforzo tendevano ad avere uno squilibrio minore degli scambi gassosi durante la VMP. Questi risultati rinforzano l'interesse nelle misurazioni delle emogasanalisi arteriose sotto sforzo nella valutazione preoperatoria di questi pazienti, visto che possono fornire valide informazioni non solo sulla morbilità e mortalità postoperatoria,<sup>7,13,23</sup> ma anche sulla ossigenazione intraoperatoria. In accordo, noi raccomandiamo il test da sforzo preoperatorio con campioni emogasanalitici in pazienti BPCO a rischio aumentato per la resezione polmonare ( $FEV_1$  PPN e/o DLCO PPN <40% del predetto). In particolare in quei pazienti con ridotta perfusione del polmone non-neoplastico.

Nella nostra popolazione di pazienti BPCO, la PAP è aumentata da  $6\pm 5$  mmHg durante la VMP. In 14 pazienti (35%), l'anestesista ha ritenuto necessario somministrare vasodilatatori perché la PAP era >25 mmHg. Tuttavia, si dovrebbe notare, che il grado di ipertensione polmonare era notevolmente superiore durante il test da sforzo preoperatorio che durante la VMP (Tabelle 2,3). Inoltre, un tale aumento della PAP durante la VMP era verosimilmente dovuto all'aumento della  $\dot{Q}t$ , visto che la PVR non è aumentata significativamente durante l'intervento, indicando che la curva di relazione tra pressione-flusso non era modificata. Tuttavia, non possiamo escludere che un certo aumento del tono vascolare nel polmone non ventilato dovuto alla vasocostrizione ipossica potrebbe anche giocare un ruolo nello sviluppo dell'ipertensione polmonare. Una spiegazione potenziale per l'aumento della  $\dot{Q}t$  potrebbe essere la diminuzione della pressione intratoracica risultante dall'apertura del torace, che potrebbe minimizzare l'effetto della pressione alveolare sul riempimento ventricolare. Questo suggerimento è in accordo con i riscontri precedenti di un aumento della  $\dot{Q}t$ , in quanto il cambiamento dalla fase 1 alla fase 3 è stato simile sia nei pazienti che hanno ricevuto interventi farmacologici che in quelli che non li hanno ricevuti ( $p = 0,88$ ).

Tenendo presenti le suddette affermazioni, la sequenza degli eventi durante la VMP e l'apertura del torace con il paziente in posizione di decubito laterale sarebbe la seguente: l'inizio della VMP con il collasso del polmone non-dipendente determinerebbe un aumentato rapporto  $\dot{Q}va/\dot{Q}t$  con conseguente caduta della  $PaO_2$ ; aprendo la gabbia toracica si permetterebbe un maggior riempimento del ventricolo sinistro e, quindi, aumenterebbe la  $\dot{Q}t$ , spiegando l'aumento della PAP durante la VMP. Sebbene la PAP preoperatoria fosse significativamente correlata con la PAP intraoperatoria, e considerato il basso grado di ipertensione polmonare osservato durante la procedura chirurgica, noi pensiamo che la valutazione preoperatoria dell'emodinamica polmonare non fornisca valide informazioni per la gestione intraoperatoria di questi pazienti. Di conseguenza non raccomandiamo il cateterismo destro nella valutazione preoperatoria di questi pazienti.

L'analisi del decorso intraoperatorio a seconda del lato della toracotomia mostra che la diminuzione del rapporto  $PaO_2/FiO_2$  durante la VMP è stato più marcato nelle toracotomie destre, quando il polmone di sinistra era nella condizione di dipendenza (Figura 1). Tuttavia, il rapporto  $\dot{Q}va/\dot{Q}t$  per i pazienti durante la VMP è stato simile sia nella toracotomia destra che in quella sinistra, indicando che il collasso polmonare porta ad un grado simile di shunt polmonare e/o di disequaglianza del rapporto  $\dot{V}/\dot{Q}$ , non dipendente dal lato in cui è stata effettuata la toracotomia. È interessante notare che la  $PvO_2$  durante la VMP era significativamente più bassa nei pazienti sottoposti a toracotomia destra, nonostante l'entità dello shunt intrapolmonare fosse simile. Presumibilmente, la minore  $PvO_2$  nei pazienti sottoposti a toracotomia destra derivava da un minore aumento della  $\dot{Q}t$  paragonata a quella dei pazienti sottoposti a toracotomia sinistra (Figura 1). Noi ipotizziamo che il cuore potrebbe soffrire di una compressione maggiore da parte del polmone, del mediastino, del contenuto addominale nelle toracotomie destre, quando l'emitorace di sinistra è posto inferiormente, limitando quindi l'aumento della  $\dot{Q}t$  che si verifica all'apertura della gabbia toracica. Questa ipotesi è supportata dal riscontro di una pressione più alta delle vie aeree in questa posizione (toracotomia destra) durante la VMP (Figura 1). Come mostrato nella Figura 1, nella nostra serie, il VT non era diverso tra i pazienti sottoposti a toracotomia destra e a toracotomia sinistra. Questi riscontri suggeriscono che le toracotomie destre determinano una compromissione maggiore degli scambi gassosi, dovuto essenzialmente all'impatto di una più elevata pressione esterna sulla funzione del cuore. Sebbene alcuni investigatori<sup>25</sup> non abbiano trovato differenze di ossigenazione tra i pazienti BPCO sottoposti a toracotomia destra e toracotomia sinistra, i nostri risul-

tati sono in accordo quelli di Katz e collaboratori,<sup>26</sup> che hanno riportato, nel corso di una simpaticotomia endoscopica transtoracica in una serie di pazienti giovani senza malattie cardiorespiratorie, una profonda diminuzione della PaO<sub>2</sub> durante la VMP del polmone sinistro, ma non durante la VMP del polmone destro.

Riassumendo, i nostri risultati, ottenuti in una popolazione selezionata di candidati alla resezione polmonare con BPCO moderata-severa, dimostrano che il peggioramento significativo degli scambi gassosi si verifica durante la VMP e che questo peggioramento è più marcato nei pazienti sottoposti a toracotomia destra. Visto che il peggioramento degli scambi gassosi durante la resezione polmonare sembra essere più pronunciato nei pazienti con valori di Pao<sub>2</sub> più bassi durante lo sforzo e con una ridotta perfusione del polmone non-neoplastico, noi raccomandiamo il test da sforzo con misurazioni di emogasanalisi arteriose nella valutazione preoperatoria dei pazienti BPCO a rischio elevato, particolarmente in quei pazienti con ridotta perfusione del polmone non-neoplastico, visto che la procedura può essere di aiuto nell'identificare quei pazienti che sono a più elevato rischio di ipossiemia durante la procedura chirurgica. Inoltre, i nostri risultati dimostrano il ruolo importante giocato dai fattori extrapolmonari, in modo particolare dalla Qt, nel modulare i valori di PaO<sub>2</sub> durante la VMP. A questo proposito, noi consideriamo che il monitoraggio intraoperatorio dell'emodinamica polmonare e della Qt potrebbe essere utile nei pazienti che presentano un rischio maggiore per un decorso intraoperatorio avverso (quelli con ridotta perfusione del polmone non-neoplastico e ipossiemia indotta dallo sforzo), specialmente nei pazienti candidati a toracotomia destra quando il polmone sinistro sarà in posizione dipendente.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano lo staff del Dipartimento di Chirurgia Toracica.

#### BIBLIOGRAFIA

- Legge JS, Palmer KNV. Pulmonary function in bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1973; 28:588-591
- Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, et al. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:379-387
- Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, et al. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:348-351
- Smith TP, Kinasevitz GT, Tucke WY, et al. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:730-734
- Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton KI. Preoperative pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990; 112:793-794
- Olsen GN, Weiman DS, Bolton JWR, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 1989; 95:267-273
- Ribas J, Diaz o, Barbera JA, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at a high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998; 12:1429-1435
- De Hoyos A, Demajo W, Snell G, et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:787-796
- Gilbreth EM, Weisman IM. Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection. *Clin Chest Med* 1994; 15:389-403
- Roca J, Snchis J, Agusti-Vidal A, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1986; 22:217-224
- Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, et al. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1026-1032
- Roca J, Burgos F, Barbera JA, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med* 1998; 92:454-460
- Markos J Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:902-910
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, et al. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:700-708
- Thomson DF, Campbell D. Changes in arterial oxygen tension during one-lung anesthesia. *Br J Anaesth* 1973; 45:611-616
- Kerr JH, Crampton Smith A, Prys-Roberts C, et al. Observations during endobronchial anesthesia, II: Oxygenation. *Br J Anaesth* 1974; 46:84-92
- Fiser WP, Friday CD, Read RC. Changes in arterial oxygenation and pulmonary shunt during thoracotomy with endobronchial anesthesia. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:523-531
- Benumof JL. Mechanisms of decreased blood flow to atelectatic lung. *J Appl Physiol* 1979; 46:1047-1048
- Malmkvist G, Fletcher R, Nordstrom L, et al. Effects of lung surgery and one-lung ventilation on pulmonary arterial pressure, venous admixture and immediate postoperative lung function. *Br J Anaesth* 1989; 63:696-701
- Barbera JA, Ramirez J, Roca J, et al. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:895-901
- Barbera JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:423-429
- Hurfurd WE, Kolker AC, Strauss HW. The use of ventilation/perfusion lung scans to predict oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67:841-844
- Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:947-955
- Werner O, Malmkvist G, Beckman A, et al. Gas exchange and hemodynamics during thoracotomy. *Br J Anaesth* 1984; 56:1343-1349
- Bardoczky GI, Szegedi LL, d'Hollander AA, et al. Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effects of position and FiO<sub>2</sub>. *Anesth Analg* 2000; 90:35-41
- Katz Y, Zisman E, Isserles SA, et al. Left, but not right, one-lung ventilation causes hypoxemia during endoscopic transthoracic sympathectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:207-209



## studi clinici in critical care

# Fattori predittivi dell'esito dell'estubazione in pazienti che hanno portato a termine con successo un trial di respiro spontaneo\*

Mohammad Khamiees, MD; Prija Raju MD; Angela De Girolamo, MD;  
Yaw Amoateng-Adjepong, MD; Constantine A. Manthous, MD, FCCP

**Premessa:** Una volta che i pazienti reduci da un episodio di insufficienza respiratoria hanno completato con successo un trial di respiro spontaneo (TRS), il medico deve determinare se sia ancora necessario mantenere una via respiratoria artificiale. Abbiamo ipotizzato che l'efficacia della tosse e la quantità di secrezioni endotracheali influenzino l'esito dell'estubazione.

**Metodi:** Abbiamo condotto uno studio prospettico comprendente 91 pazienti adulti ricoverati in terapie intensive ad indirizzo medico-cardiologico che, in fase di recupero da un episodio di insufficienza respiratoria, avevano completato con successo un TRS ed erano in procinto di essere estubati. Una serie di parametri demografici e fisiologici venivano registrati quando il paziente riceveva ancora un supporto ventilatorio completo e di nuovo durante il TRS, appena prima di procedere all'estubazione. Il paziente veniva fatto tossire a comando e l'efficacia della tosse misurata secondo una scala semioggettiva graduata da 0 a 5, mentre la quantità delle secrezioni bronchiali veniva definita come nulla, lieve, moderata o abbondante da un singolo osservatore. Ai pazienti veniva inoltre richiesto di tossire contro un cartoncino bianco che veniva tenuto a 1-2 cm di distanza dal tubo tracheale; se le secrezioni raggiungevano il cartoncino, il risultato del test (test del cartoncino bianco o TCB) veniva considerato positivo. Tutti i pazienti venivano estubati dopo aver seguito un trial di respirazione con il tubo a T o con una pressione positiva continua. La procedura di estubazione veniva considerata completata con successo se, trascorse 72 ore, non si era reso necessario reintubare il paziente.

**Risultati:** Abbiamo analizzato 100 estubazioni condotte su 91 pazienti con un'età media ( $\pm$  SE) di  $65.2 \pm 1.6$  anni, un punteggio APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II all'ammissione in terapia intensiva di  $17.7 \pm 0.7$  ed una durata della ventilazione meccanica di  $5.0 \pm 0.5$  giorni. In sedici pazienti non fu possibile procedere all'estubazione, e 2 pazienti andarono incontro a due tentativi non riusciti di estubazione, per un totale di 18 estubazioni non riuscite. L'età, la severità della malattia, la durata della ventilazione meccanica, il grado d'ossigenazione, l'indice di respiro rapido superficiale, ed i parametri vitali durante il TRS non erano significativamente differenti fra i pazienti che venivano estubati con successo e quelli nei quali la procedura falliva. Il risultato del TCB era significativamente correlato con l'efficacia della tosse. I pazienti con tosse debole (gradi da 0 a 2) avevano un rischio quattro volte superiore di fallire la procedura di estubazione rispetto ai pazienti con tosse da moderata a forte (gradi da 3 a 5) (fattore di rischio [FR], 4.0; intervallo di confidenza [IC] al 95%, tra 1.8 e 8.9). I pazienti con secrezioni classificate da moderate ad abbondanti avevano un rischio elevato di più di otto volte di andare incontro ad un insuccesso se estubati rispetto a quelli con secrezioni inesistenti o scarse (FR, 8.7; 95% IC, tra 2.1 e 35.7). I pazienti con risultato del TCB negativo avevano un rischio tre volte più elevato di essere estubati senza successo rispetto a quelli con risultato del TCB positivo (FR, 3.0; 95% IC, tra 1.3 e 6.7). La scarsa efficacia della tosse e la presenza di secrezioni nel lume tracheale agivano in maniera sinergica nel predire il fallimento dell'estubazione (indice di sinergia di Rothman, 3.7; FR, 31.9; 95% IC, tra 4.5 e 225.3). I pazienti con un rapporto fra pressione arteriosa di  $O_2$ /frazione di ossigeno nell'aria inspirata ( $PaO_2/FiO_2$ ) compreso fra 120 e 200 (durante ventilazione meccanica) avevano le stesse possibilità di essere estubati con successo di quelli con rapporto  $PaO_2/FiO_2$  superiore a 200, ma coloro i quali presentavano valori di emoglobina inferiori a 10 g/dL avevano un rischio di fallimento dell'estubazione superiore a cinque volte rispetto a quelli con un tasso di emoglobina superiore a 10 g/dL.

**Conclusioni:** Una volta che i pazienti reduci da un episodio di insufficienza respiratoria hanno completato con successo un TRS, alcuni fattori, quali l'efficacia della tosse e la quantità di secrezioni presenti nel lume tracheale, possono rappresentare importanti fattori predittivi dell'esito dell'estubazione. Inoltre, la maggior parte (89%) dei pazienti con patologia di base di tipo medico e con rapporto  $PaO_2/FiO_2$  compreso fra 120 e 200 (tra cui 4 su 5 pazienti con rapporto  $PaO_2/FiO_2$  compreso fra 120 e 150), valori che spesso vengono indicati precludere lo svezzamento, sono stati estubati con successo.  
(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:35-43)

**Parole chiave:** terapia intensiva; estubazione; ventilazione meccanica; svezzamento

**Abbreviazioni:** APACHE=acute physiology and chronic health evaluation; IC=intervallo di confidenza; CPAP=pressione positiva continua; IH=indice di Hogan;  $PaO_2/FiO_2$ = $PaO_2$ /frazione di ossigeno nell'aria inspirata; FR=fattore di rischio; IRRS=indice di respiro rapido superficiale; ISR=indice di sinergia di Rothman; TRS=trial di respiro spontaneo; VT=volume corrente; TCB=test del cartoncino bianco

Il processo comunemente definito come “svezzamento” dalla ventilazione meccanica invasiva inizia con il valutare la capacità del paziente di respirare senza l’ausilio del ventilatore (distacco dal ventilatore) e quindi di proseguire la respirazione senza una via respiratoria artificiale (estubazione). In generale si considera pronto per il distacco dal ventilatore un paziente che abbia completato con successo un trial di respiro spontaneo (TRS). Numerosi studi<sup>1,3</sup> hanno analizzato i “parametri di svezzamento” utili a predire l’esito sia del distacco dal ventilatore che dell’estubazione. Uno studio recente<sup>4</sup> ha suggerito che la presenza di tosse spontanea e l’entità delle secrezioni endotracheali possano influenzare l’esito dell’estubazione in pazienti con compromissione cerebrale. Non esistono studi prospettici che abbiano stabilito se tali parametri possono predire l’esito dell’estubazione in altri pazienti affetti da patologie acute di tipo medico che abbiano superato un TRS. In questo studio abbiamo ipotizzato che, nei pazienti che abbiano portato a termine con successo un TRS, l’esito dell’estubazione dipenda dalla capacità funzionale delle vie aeree: l’abilità di generare una tosse efficace e di espellere attivamente le secrezioni endobronchiali. Così, i pazienti che non sono in grado di tossire a comando e/o hanno secrezioni abbondanti hanno più probabilità di andare incontro ad un fallimento dell’estubazione. Abbiamo anche ipotizzato che i pazienti con un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{frazione}$  di ossigeno nell’aria inspirata ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) compreso fra 120 e 200, valore talvolta considerato precludere i tentativi di svezzamento, non abbiano meno probabilità di essere estubati con successo rispetto a quelli con rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ .

## MATERIALI E METODI

Il Comitato Etico del nostro ospedale non ha ritenuto strettamente necessario il consenso informato del paziente a partecipare allo studio. I pazienti intubati e sottoposti a ventilazione meccanica ricoverati nella nostra Terapia Intensiva medico-cardiologica fra l’aprile del 1999 ed il febbraio del 2000 sono stati studiati a partire dal momento in cui, completato con successo un TRS, venivano considerati pronti dai propri curanti per un tentativo di estubazione. Nella nostra TI il processo di svezzamento viene condotto da parte dell’infermiere responsabile del paziente, dai terapisti respiratori, e da medici specializzandi sotto la responsabilità di uno dei quattro medici specialisti in

terapia intensiva, seguendo un protocollo non rigido. In generale, i pazienti che non ricevono terapia con vasopressori o inotropi e che mantengono un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 120$  vengono valutati durante un periodo di 2 – 3 minuti di respiro spontaneo attraverso il tubo tracheale con o senza l’applicazione di una pressione positiva continua (CPAP). Per iniziare il TRS non è necessaria la collaborazione del paziente. I pazienti nei quali il rapporto tra frequenza respiratoria e volume corrente (VT) è  $< a$  125 respiri/min/L vengono generalmente sottoposti ad un TRS, alternativamente attraverso un tubo a T, con CPAP, o con una pressione di supporto  $\leq a$  7 cm  $\text{H}_2\text{O}$  per un periodo variabile da 0.5 a 2 ore. Il medico presente al letto del paziente può interrompere anticipatamente il TRS per i seguenti motivi: distress severo nonostante i tentativi del personale di attenuare l’ansia senza uso di farmaci, aumento della frequenza cardiaca  $> 20$  battiti/min o della pressione sistolica  $> 20$  mmHg rispetto ai valori di base, frequenza respiratoria  $> 35$  respiri/min, VT  $< 300$  mL, riduzione della saturazione di  $\text{O}_2$  misurata con pulsossimetro al di sotto del 90% respirando  $\text{O}_2$  al 50%. I pazienti che completano con successo un TRS vengono sottoposti ad un prelievo di sangue arterioso per la determinazione dei gas ematici; se il risultato è favorevole, viene presa in considerazione la possibilità di estubare il paziente. Nella nostra TI alcuni pazienti superano il TRS ma non vengono estubati se i medici ritengono abbiano ancora necessità di una via respiratoria artificiale. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti che venivano estubati per procedere a cure palliative (sospensione delle terapie per il supporto vitale con mandato di non procedere ad una nuova intubazione).

## Misure

Sono stati raccolti i seguenti dati: età, punteggio APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II all’ammissione in TI, durata dell’intubazione endotracheale e della ventilazione meccanica, valore dei gas ematici arteriosi durante ventilazione meccanica prima del TRS, indice di respiro rapido superficiale (RSBI; frequenza respiratoria divisa per il VT), modalità del TRS, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, e pressione arteriosa media dopo circa 30 min dall’inizio del TRS, valore dei gas ematici arteriosi durante il TRS e presenza di insufficienza cardiaca congestizia o encefalopatia significativa.

Un singolo osservatore (M.K.) lavorava a fianco dell’infermiere e del terapeuta della respirazione per valutare l’efficacia della tosse volontaria su una scala da 0 a 5, e l’entità delle secrezioni endobronchiali classificate come assenti, scarse, moderate, abbondanti. La scala semioggettiva utilizzata per valutare l’efficacia della tosse era la seguente: 0 = assenza di tosse a comando, 1 = percezione di un passaggio d’aria attraverso il tubo endotracheale senza percezione di tosse, 2 = tosse debole (scarsamente efficace), 3 = tosse chiaramente percepibile, 4 = tosse valida, 5 = più colpi di tosse valida in sequenza. Per gli scopi di questo studio abbiamo elaborato una misura più oggettiva dell’efficacia della tosse, che abbiamo chiamato test del cartoncino bianco (TCB). Un singolo osservatore (M.K.) teneva un cartoncino bianco ad una distanza di 1 – 2 cm dall’estremità del tubo endotracheale e chiedeva al paziente di tossire tre o quattro volte appena prima di procedere all’estubazione. Se delle secrezioni venivano raccolte dal cartoncino il test veniva considerato positivo. La quantità di secrezioni endotracheali veniva valutata dallo stesso osservatore che classificava il paziente come non produttivo o produttore di secrezioni scarse, moderate o abbondanti, basandosi sulle osservazioni proprie e su quelle effettuate dall’infermiere e dal terapeuta della respirazione nelle 4 – 6 ore precedenti l’estubazione. I terapisti e gli infermieri riportavano inoltre la frequenza approssimativa delle aspirazioni endotracheali durante lo stesso periodo precedente l’estubazione.

\*Dal Department of Pulmonary and Critical Care, Bridgeport Hospital and Yale University School of Medicine, Bridgeport, CT. Finanziato dalla sovvenzione per la ricerca della Daniell Family Foundation.

Manoscritto ricevuto in data 20 settembre 2000; revisione accettata in data 23 febbraio 2001.

Corrispondenza: Constantine A. Manthous, MD, FCCP, Bridgeport Hospital, West Tower 6, 267 Grant St, Bridgeport, CT 06610; e-mail: pcmant@bpthosp.org

(CHEST 2001; 120:1262-1270)

I pazienti venivano quindi estubati su indicazione del medico responsabile. Nei pazienti che dopo 72 ore rimanevano estubati, la procedura veniva considerata espletata con successo. Dato che questo studio non definiva criteri per procedere ad una nuova intubazione (la decisione veniva presa dal medico di turno), si sono registrati al momento di reintubare il paziente quei parametri fisiologici che si pensava potessero aver determinato il ricorso a tale procedura. Le ragioni per procedere ad una nuova intubazione sono state classificate in tre gruppi: ipossiemia, definita come un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$  o desaturazione arteriosa durante respirazione con maschera non-rebreathing con ossigeno ad alti flussi; ipercapnia, se l'analisi dei gas ematici evidenziava un'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica, o frequenza respiratoria persistentemente  $\geq 35$  atti/min; e incapacità a mantenere vie aeree funzionalmente efficienti a causa di uno stato mentale alterato o di espettorazione insufficiente. I pazienti venivano seguiti per questo studio fino alla dimissione dalla TI o fino alla realizzazione di una tracheostomia.

#### Analisi statistica

I valori medi delle variabili demografiche prescelte e dei parametri fisiologici dei pazienti estubati con successo erano comparati con quelli dei pazienti in cui la procedura di estubazione falliva utilizzando il test t di Student per dati non appaiati. Il test del  $\chi^2$  e/o il test esatto di Fisher erano usati per comparare le differenze fra i due gruppi e determinare il valore della p. L'efficacia della tosse e l'entità delle secrezioni erano riclassificate come variabili binarie; i pazienti con tosse assente o appena percettibile (grado 0 - 2) erano comparati con quelli con tosse valida, da moderata a forte (grado 3 - 5), ed i pazienti con secrezioni assenti o scarse erano comparati con quelli che presentavano secrezioni da moderate ad abbondanti. I fattori di rischio (FR) venivano calcolati come misura preferita della forza di associazione fra il parametro valutato e l'esito dell'estubazione. Un modello di regressione logistica multipla era successivamente utilizzato per tenere conto dei fattori confondenti ed identificare i fattori che potessero modificare i risultati ed i parametri in grado di predire l'esito dell'estubazione in modo indipendente. I parametri inclusi nel modello logistico erano determinati in base alla plausibilità biologica di ciascuna variabile e/o all'evidenza di un'associazione nell'analisi univariata. Dove appropriato, si definivano livelli di soglia usando norme standard o i valori della media/mediana quando tali norme non erano disponibili. Sulla base dei risultati del modello di regressione logistica multipla, venivano effettuate analisi stratificate per valutare le correlazioni fra i fattori predittivi indipendenti e per calcolare misure di interazione biologiche su una scala additiva usando gli indici di Hogan et al.<sup>5</sup> e Rothman.<sup>6</sup> In assenza di interazione, gli effetti combinati dei fattori dovrebbero essere puramente additivi, determinando un indice di sinergia di Rothman (ISR) di 1 ed un indice di Hogan (IH) pari a 0. In presenza di sinergia, l'effetto combinato dovrebbe essere superiore alla somma degli effetti indipendenti dei singoli fattori, producendo un  $\text{ISR} > 1$  ed un  $\text{IH} > 0$ . In caso di antagonismo tra fattori, gli effetti combinati dei singoli fattori dovrebbe essere inferiore alla somma dei loro effetti indipendenti. Come conseguenza, l'ISR dovrebbe risultare  $< 1$  e l'IH dovrebbe essere negativo ( $< 0$ ). Inoltre venivano calcolate la sensibilità, la specificità, ed i valori predittivi dei vari parametri. Un risultato veniva definito vero positivo quando prediceva un successo dell'estubazione e tale procedura aveva effettivamente successo. Un risultato veniva definito vero negativo quando prediceva un fallimento dell'estubazione e la procedura realmente falliva. Un risultato veniva definito falso positivo quando prediceva un successo dell'estubazione ma questa, al contrario, falliva. Un test veniva definito falso negativo

quando prediceva un fallimento dell'estubazione e tale procedura aveva successo. Una curva ROC era costruita per la variabile continua che risultava essere un fattore predittivo indipendente dell'esito della procedura. Un valore di  $p < 0.05$  veniva utilizzato per definire la significatività statistica.

## RISULTATI

Sono stati studiati 99 pazienti nel corso di 100 separate procedure di estubazione. L'età dei pazienti variava dai 21 ai 90 anni (media  $\pm$  SE,  $65.2 \pm 1.6$  anni; Tabella 1). I pazienti differivano nella severità della malattia acuta, con punteggi APACHE II all'ammissione in TI da 3 a 35 (media,  $17.7 \pm 0.7$ ) ed un valore mediano di durata dell'intubazione di 3 giorni (media,  $5.0 \pm 0.5$  giorni). Le cause più comuni che determinavano inizialmente il ricorso all'intubazione ed alla ventilazione meccanica erano la necessità di protezione delle vie aeree ( $n = 22$ ), compresi le emorragie GI massive, l'overdose da farmaci, gli accidenti cerebrovascolari acuti e lo stato epilettico; l'insufficienza cardiaca congestizia ( $n = 17$ ); l'arresto cardiaco ( $n = 6$ ); e l'asma ( $n = 5$ ).

#### Fallimento dell'estubazione

In sedici pazienti non fu possibile procedere all'estubazione; in due di questi la procedura fallì per due volte (per un totale di 18 fallimenti). In undici pazienti fu necessario procedere ad una nuova intubazione nelle prime 24 ore, in 5 pazienti fra le 24 e le 48 ore, 1 paziente morì fra le 24 e le 48 ore dopo aver rifiutato una nuova intubazione ed in un paziente si rese necessario reintubare fra le 48 e le 72 ore. I parametri associati in questi pazienti con il fallimento della procedura sono elencati nella Tabella 2. Un solo paziente, inoltre, richiese, poco tempo dopo l'estubazione, l'instaurazione di una ventilazione meccanica non invasiva e fu reintubato dopo 85 ore. Stando ai criteri stabiliti a priori, la sua estubazione fu definita un successo; i risultati non variavano sostanzialmente ridefinendo la procedura come fallimento.

#### Analisi univariata dei fattori predittivi l'estubazione

La Tabella 3 elenca i FR non aggiustati per i fattori selezionati come predittivi il fallimento dell'estubazione. I pazienti con tosse inefficace, secrezioni abbondanti, e bassi valori di emoglobina ( $\leq 10$  g/dL) avevano più probabilità di andare incontro ad un fallimento dell'estubazione dopo avere superato il TRS. I pazienti con tosse assente o debole avevano quattro volte più probabilità di fallire l'estubazione rispetto a quelli con tosse a comando chiaramente percepibile (moderata) o forte (FR, 4.0; intervallo di confidenza [IC] al 95%, fra 1.8 e 8.9). I risultati del

**Tabella 1—Dati demografici dei 91 pazienti studiati prima e dopo 100 estubazioni\***

Parametri	Totale (n = 100)	Estubazioni riuscite (n = 82)	Estubazioni fallite (n = 18)	p
Età, anni	65.2 ± 1.6; 68.8; 21-91	64.6 ± 1.7; 67.5; 21-91	67.8 ± 4.0; 76.5; 42-90	0.46
Punteggio APACHE II	17.7 ± 0.7; 17; 3-35	17.1 ± 0.8; 16; 3-35	20.3 ± 1.9; 21; 6-35	0.14
Durata dell'intubazione endotracheale, giorni	5.0 ± 0.5; 3; 1-32	4.7 ± 0.5; 3; 1-32	6.4 ± 1.3; 4.5; 1-21	0.22
Comorbidità, n.				
Arteriopatia coronarica	37	29	8	
Ipertensione	30	27	3	
Insufficienza cardiaca congestizia	24	20	4	
BPCO	23	18	5	
Diabete	22	20	2	
Neoplasia	16	13	3	
Insufficienza renale cronica	13	11	2	
Cirrosi epatica	8	6	2	
Encefalopatia	5	2	3	
IRRS, Respiri/min/L	75.8 ± 4.5; 64; 18-248	74.5 ± 5.3; 57; 18-248	80.6 ± 7.1; 83; 25-138	0.50
IRRS, Respiri/min/L				
≤ 105	83	68	15	0.92
> 105	17	13	3	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (durante ventilazione meccanica)	298.5 ± 9.9; 301.3; 121.7-550	301.6 ± 11.5; 309; 122-550	284.5 ± 16.8; 287.5; 128-403	0.41
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (durante ventilazione meccanica)				
120 – 200	19	17	2	0.35
> 200	81	65	16	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (durante TRS)	275.0 ± 9.7; 247.5; 130-595	281.4 ± 11.2; 257.1; 130-595	246.1 ± 15.0; 235; 144-435	0.07
Emoglobina, g/dL	10.9 ± 0.2; 10.7; 7.2-16.4	11.2 ± 0.2; 10.9; 7.2-16.4	9.9 ± 0.4; 9.2; 8.2-15.5	0.01
Emoglobina, g/dL				
≤ 10	33	20	13	0.0001
> 10	67	62	5	
Modalità del TRS				
Tubo a T	65	54	11	0.70
Pressure Support/CPAP	35	28	7	
Frequenza cardiaca durante TRS	94.4 ± 1.6; 93; 61-137	94.2 ± 1.6; 92; 61-137	95.4 ± 4.9; 96; 67-135	0.81
Pressione arteriosa media durante TRS, mm Hg	88.7 ± 1.3; 87.3; 54.3-124.6	89.2 ± 1.5; 87.3; 54.3-124.6	86.3 ± 2.9; 88.2; 59.7-111.3	0.40
Frequenza respiratoria durante TRS, respiri/min	21.4 ± 0.7; 21.5; 10-42	21.5 ± 0.7; 21; 10-42	21.2 ± 1.5; 22; 10-33	0.86
Efficacia della tosse, n.				
Nessuna/debole	24	14	10	0.0008
Moderata/forte	76	78	8	
Risultato TCB, n.				
Positivo	74	66	9	0.01
Negativo	26	16	9	
Secrezioni endotracheali, n.				
Nessuna/minime	52	50	2	0.0002
Moderate/abbondanti	48	32	16	
Frequenza delle aspirazioni endotracheali, n.				
≤ 2 ore	49	33	16	0.0001
> 2 ore	49	48	1	

\*Valori presentati come media ± SE; mediana; range se non diversamente indicato.

**Tabella 2—Parametri associati al fallimento dell'estubazione**

Parametri	Pazienti, n°
Frequenza respiratoria $\geq 35/\text{min}$	9
Ipercapnia acuta	2
Ipossiemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ )	4
Alterazioni dello stato mentale	3
Inadeguato mantenimento delle vie aeree*	4
Frequenza cardiaca $\geq 120/\text{min}$	6

\*Nel caso i medici ritenessero che il paziente non fosse in grado di espettorare in maniera adeguata secrezioni eccessive, ciò veniva definito come "inadeguato mantenimento delle vie aeree".

TCB dipendevano interamente dall'efficacia della tosse e non erano influenzati dall'entità delle secrezioni endotracheali. Pazienti con TCB negativo avevano tre volte più probabilità di fallire il tentativo di estubazione rispetto a quelli con TCB positivo (RR, 3.0; 95% IC, da 1.3 a 6.7).

La frequenza delle aspirazioni endotracheali, forse un indicatore più oggettivo della quantità di secrezioni presenti a livello tracheale, era concorde con l'entità espressa in gradi delle secrezioni nel predire il fallimento dell'estubazione. I pazienti che necessitavano di essere aspirati ogni 2 ore o più frequentemente avevano 16 volte più probabilità di andare incontro ad un insuccesso rispetto a quelli che richiedevano aspirazioni meno frequenti (RR, 16.0; 95% IC, da 2.2 a 116). Allo stesso modo, pazienti con secrezioni moderate o abbondanti avevano circa nove volte più possibilità di fallire l'estubazione se comparati con quelli con secrezioni scarse o assenti (RR, 8.7; 95% IC, da 2.1 a 35.7). Come atteso, la frequenza delle aspirazioni era altamente correlata con l'entità delle secrezioni endotracheali. Tutti i 49 pazienti, tranne 6, che richiedevano aspirazioni ogni 2 ore o più di frequente facevano parte del gruppo che presentava secrezioni moderate o abbondanti, e tutti i 49 pazienti, tranne 3, che avevano necessità di aspirazioni meno fre-

**Tabella 3—FR del fallimento dell'estubazione**

Variabili	N°	FR	95% IC
Efficacia della tosse			
Debole o assente	24	4.0	1.8-8.9
TCB negativo	26	3.0	1.3-6.7
Secrezioni			
Moderate/abbondanti	48	8.7	2.1-35.7
Aspirazioni $\leq 2$ ore	49	16.0	2.2-116
Emoglobina $\leq 10$ g/dL	33	5.3	2.1-13.6
Parametri di svezzamento			
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$	19	0.5	0.1-2.1
IRRS $\leq 105$ respiri/min/L	17	1.0	0.3-3.0

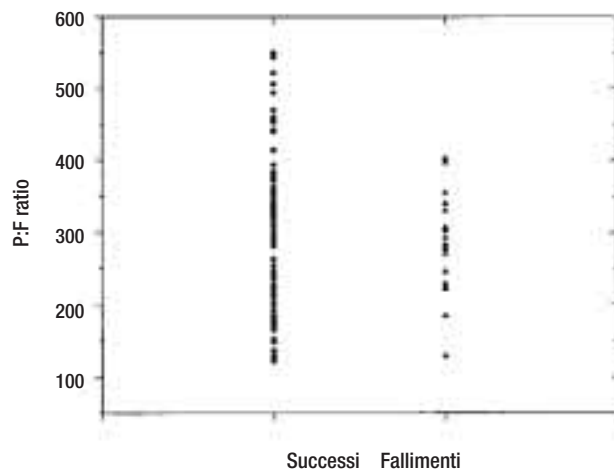


FIGURA 1. Distribuzione del rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  nei pazienti nei quali l'estubazione è stata realizzata con successo comparati con quelli nei quali tale procedura è fallita.

quenti facevano parte del gruppo con secrezioni assenti o scarse. In due pazienti la frequenza di aspirazione non era riportata.

I pazienti con più bassi livelli di emoglobina ( $\leq 10$  g/dL) avevano circa cinque volte più probabilità di fallire l'estubazione rispetto a quelli con valori di emoglobina superiori (RR, 5.3; 95% IC, da 2.1 a 13.6). Nonostante ciò in 20 pazienti sui 33 (61%) che presentavano livelli bassi di emoglobina la procedura di estubazione aveva successo.

Né il grado di ossigenazione espresso dal rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  né l'indice di respiro rapido superficiale predicavano significativamente il fallimento dell'estubazione in questo gruppo di pazienti. La Figura 1 mostra la dispersione dei valori del rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (durante ventilazione meccanica) per il

**Tabella 4—Odds ratio corretti per il fallimento dell'estubazione derivati dai modelli di regressione logistica multipla contenenti variabili selezionate per entità delle secrezioni, efficacia della tosse e concentrazione emoglobinica**

Variabili	Odds ratio corretti	95% IC
Modello 1		
Frequenza di aspirazione $\leq 2$ ore	33.1	3.2-341.0
Tosse debole o assente	12.8	2.6-62.2
Emoglobina $\leq 10$ g/dL	7.2	1.6-31.7
Modello 2		
Secrezioni moderate o abbondanti	19.7	3.1-127.3
Tosse debole o assente	12.6	2.6-62.1
Emoglobina $\leq 10$ g/dL	7.4	1.8-30.1
Modello 3		
Frequenza di aspirazione $\leq 2$ ore	24.0	2.7-216.0
TCB negativo	7.3	1.7-31.5
Emoglobina $\leq 10$ g/dL	6.6	1.6-26.4

**Tabella 5—FR aggiustati per il fallimento dell'estubazione derivati dall'analisi stratificata dell'efficacia della tosse e della quantità di secrezioni endotracheali\***

Variabili	Totale N°	Estubazione	
		Fallimenti N°	FR relativo (95 % IC)
Tosse moderata/forte, secrezioni			
Assenti/scarse	39	1	1.0
Moderate/abbondanti	37	7	7.4 (0.95-57.1)
Tosse debole/assente, secrezioni			
Assenti/scarse	13	1	3.0 (0.2-44.6)
Moderate/abbondanti	11	9	31.9 (4.5-225.3)

\*ISR = 3.7; IH = 0.57.

gruppo studiato. Diciassette su 19 pazienti con rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compreso fra 120 e 200 erano estubati con successo. Non c'erano differenze significative nel rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fra i successi ed i fallimenti, ed il rischio di fallimento non era maggiore nei pazienti con rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compreso fra 120 e 200 rispetto a quelli in cui tale rapporto era > 200 (RR, 0.5; 95% IC, da 0.1 a 2.0).

#### *Analisi multivariata dei fattori predittivi l'esito dell'estubazione*

In questo gruppo di pazienti l'efficacia della tosse, la quantità di secrezioni, ed il livello di emoglobina apparivano come fattori predittivi indipendenti dell'esito dell'estubazione (Tabella 4). L'età (≥ 65 anni o ≤ 75 anni), il punteggio APACHE II (≥ 20), la durata dell'intubazione (> 4 giorni o < 7 giorni), e la presenza di insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica, o broncopneumopatia cronica ostruttiva non erano indipendentemente associate all'esito dell'estubazione. L'efficacia della tosse era lievemente influenzata dalla presenza di encefalopatia. Una scarsa efficacia della tosse e secrezioni abbondanti agivano in maniera sinergica nel predire il fallimento dell'estubazione (Tabella 5). I pazienti con tosse a comando assente o scarsa e con secrezioni

moderate o abbondanti avevano 32 volte più possibilità di fallire l'estubazione rispetto a quelli con tosse moderata o forte e secrezioni scarse o assenti. Esisteva un effetto additivo pari a circa quattro volte quando secrezioni moderate o abbondanti si combinavano con una tosse assente o debole (RR, 3.7; IH, 0.57). Risultati simili erano ottenuti utilizzando la frequenza di aspirazione come misura dell'entità delle secrezioni o il risultato del TCB come misura dell'efficacia della tosse. Infatti, mentre 9 dei 13 pazienti (69%) che richiedevano aspirazioni endotracheali ogni 2 ore o più spesso e che avevano una tosse debole fallivano l'estubazione, nessuno dei 38 pazienti con necessità di aspirazioni meno frequenti e tosse valida andava incontro ad un insuccesso di tale procedura. Non esisteva effetto sinergico con i bassi livelli di emoglobina (≤ 10 g/dL).

#### *Test predittivi*

La Tabella 6 mostra la sensibilità, la specificità, ed il valore predittivo per il successo dell'estubazione delle misure utilizzate per valutare l'entità delle secrezioni, dell'efficacia della tosse, e dei valori di emoglobina. Le sensibilità variavano dal 59% per la frequenza di aspirazione, all'83% per l'efficacia della tosse. Le specificità variavano dal 50% per il TCB al 94% per la frequenza delle aspirazioni endotracheali. Tutti i test avevano buoni valori predittivi positivi, che variavano dall'88% per il TCB al 98% per la quantità di secrezioni.

#### DISCUSSIONE

Questo studio identifica alcuni fattori di "capacità funzionale delle vie aeree", e cioè l'efficacia della tosse e l'entità delle secrezioni endobronchiali, come fattori predittivi importanti dell'esito dell'estubazione in un gruppo di pazienti che hanno già completato con successo un TRS. In questo gruppo esiste un sinergismo fra una scarsa efficacia della tosse e la presenza di secrezioni endotracheali abbondanti nel predire il fallimento dell'estubazione. Inoltre,

**Tabella 6—Caratteristiche predittive delle variabili risultate fattori predittivi indipendenti dell'esito dell'estubazione**

Caratteristiche	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Secrezioni (assenti/scarse vs. moderate/abbondanti)	0.61	0.89	0.96	0.33
Frequenza delle aspirazioni endotracheali (> ogni 2 ore vs. ≤ ogni 2 ore)	0.59	0.94	0.98	0.33
Efficacia della tosse (forte/moderata vs. debole)	0.83	0.56	0.89	0.42
Risultato del TCB (positivo vs. negativo)	0.80	0.50	0.88	0.36
Emoglobina (> 10 g/dL vs. ≤ 10 g/dL)	0.76	0.72	0.93	0.39

un'anemia significativa ( $\leq 10$  g/dL) appare rivestire un ruolo indipendente come fattore predittivo del fallimento di tale procedura. I parametri di svezzamento tradizionali, come l'indice di respiro rapido superficiale ed il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , non rappresentavano fattori predittivi validi dell'esito dell'estubazione in questo gruppo di pazienti con patologie di tipo medico che avevano superato un TRS.

Che tali fattori di capacità funzionale delle vie aeree abbiano un ruolo decisivo nel predire l'esito dell'estubazione non costituisce una sorpresa. Il mantenimento di un adeguato scambio gassoso dopo l'estubazione richiede che il paziente mantenga pervie le vie aeree e continui a respirare senza l'aiuto del ventilatore. Secrezioni endotracheali eccessive, specialmente in assenza di tosse valida, potrebbero determinare ingombro bronchiale, atelettasia, e/o polmonite da aspirazione, tutti fattori che possono causare insufficienza respiratoria. Inoltre, dato che molti di questi pazienti hanno una scarsa forza dei muscoli respiratori, un'insufficienza respiratoria non correlata alla capacità funzionale delle vie aeree potrebbe verificarsi come conseguenza di un lavoro respiratorio aumentato. Studi precedenti hanno indicato uno o più di questi fattori come responsabili di una nuova intubazione in questo tipo di pazienti. Epstein e Ciubotaru<sup>7</sup> hanno analizzato le cartelle di 74 pazienti con patologie di tipo medico che avevano richiesto una nuova intubazione nonostante avessero portato a termine con successo un TRS prima di procedere all'estubazione: insufficienza respiratoria (n = 21), insufficienza cardiaca congestizia (n = 17), presenza di secrezioni endotracheali eccessive (n = 12), ostruzione delle vie aeree superiori (n = 11), ed encefalopatia (n = 7) ne rappresentavano le cause principali. In tale studio, condotto retrospettivamente, è difficile determinare il contributo relativo della mancata capacità funzionale delle vie aeree alla patogenesi dell'insufficienza respiratoria. Uno studio più recente<sup>4</sup> condotto su pazienti con patologie cerebrali ha analizzato gli effetti di una serie di fattori clinici, inclusi parametri riguardanti le vie aeree, sull'esito dell'estubazione; sebbene "molti pazienti fossero estubati con successo nonostante poche evidenze di buona funzionalità delle vie aeree e clearance delle secrezioni", la presenza di tosse spontanea ed una bassa frequenza di aspirazione nel giorno dell'estubazione erano associati al successo della procedura. Il nostro studio estende l'importanza del "fattore vie aeree" sull'esito dell'estubazione a pazienti critici con varie patologie di tipo medico. Il nostro studio non definisce tuttavia con precisione il grado di compromissione cerebrale, un altro fattore che potrebbe influire sulla scelta del momento adatto all'estubazione e sulla capacità di tossire a comando.

Non è chiaro il meccanismo attraverso il quale una bassa concentrazione di emoglobina aumenta il rischio di fallimento dell'estubazione. In studi precedenti, alcuni pazienti nei quali il processo di svezzamento falliva mostravano un apporto di  $\text{O}_2$  ai tessuti globalmente insufficiente<sup>8</sup> o un'ischemia miocardica,<sup>9</sup> che l'anemia può accentuare. Tuttavia, non abbiamo raccolto dati sull'emodinamica, il metabolismo dell'ossigeno, o elettrocardiografici che potessero essere utili nell'esaminare i meccanismi potenzialmente in grado di spiegare questa osservazione. Inoltre, la patogenesi alla base del fallimento del processo di svezzamento e quella responsabile del fallimento dell'estubazione possono differire significativamente. Nonostante ciò, è interessante notare che 20 dei 33 pazienti (61%) che presentavano livelli di emoglobina  $\leq 10$  g/dL poterono essere estubati con successo, mentre non sarebbero stati presi in considerazione per affrontare un TRS o l'estubazione in alcuni dei più importanti studi clinici.<sup>10-12</sup> Quindi l'anemia non dovrebbe essere utilizzata di per sé stessa per escludere i pazienti dal TRS o dal tentativo di estubazione. I dati derivati da un ampio studio prospettico precedentemente condotto<sup>13</sup> hanno dimostrato che non esiste alcun vantaggio nell'emotrasfondere arbitrariamente il paziente al fine di ottenere livelli di emoglobina  $> 10$  g/dL. I nostri dati non giustificano allo stato attuale la pratica di emotrasfondere sistematicamente i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, ma dovrebbe essere realizzato in futuro uno studio che determini se i pazienti che in un primo tempo non siano stati in grado di superare un TRS o l'estubazione possano trarre vantaggio da livelli più elevati di emoglobina circolante.

Per quanto sappiamo, questo è il primo studio che analizza gli effetti dell'ossigenazione sull'esito dell'estubazione. Sebbene alcuni clinici e sperimentatori inizino lo svezzamento in presenza di un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ , molti ancora considerano come valore soglia un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ . Dato che nella nostra TI utilizziamo come solo criterio per iniziare il TRS un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 120$ , abbiamo avuto l'opportunità di valutare gli effetti dell'ossigenazione sull'esito dell'estubazione. Si noti che nel nostro studio tutti i pazienti (19 dei quali con rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  compreso fra 120 e 200) completavano con successo il TRS come richiesto dai requisiti per l'arruolamento. Dato che non seguiamo i pazienti che non avevano superato il TRS, i nostri risultati non analizzano l'effetto del rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  sull'esito dello svezzamento. Tuttavia, il fatto che 17 dei 19 pazienti con rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  compreso fra 120 e 200 siano stati estubati con successo suggerisce che il valore soglia di ossigenazione

(rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ ) utilizzato in alcuni degli studi più importanti<sup>10,14,15</sup> per iniziare il TRS possa essere troppo rigoroso. Il campione ( $n = 5$ ) con rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  compreso fra 120 e 150 era troppo piccolo per consentire di trarre conclusioni definitive riguardanti questo particolare gruppo di pazienti ipossiemici, sebbene quattro su cinque di loro siano stati estubati con successo.

Numerosi studi<sup>1-3</sup> hanno suggerito che l'indice di respiro rapido superficiale (IRRS) costituisce uno dei migliori fattori predittivi disponibili riguardo l'esito dell'intero processo costituito da distacco dal ventilatore ed estubazione nei pazienti che non abbiano ancora superato un TRS. Il fatto che l'IRRS non sia di aiuto nel predire l'esito della sola estubazione suggerisce, come atteso, che esso valuti la capacità di respirare senza il ventilatore. In altre parole, l'IRRS predice essenzialmente l'esito del TRS, che può avere un peso maggiore nel determinare l'esito dell'intero processo di svezzamento che la necessità di mantenere un via aerea artificiale.

Le misure utilizzate in questo studio per determinare l'entità delle secrezioni e l'efficacia della tosse a comando erano in un certo qual modo soggettive. A nostra conoscenza, non esistono misure validate in grado di quantificare la forza della tosse e la quantità di secrezioni endotracheali nei pazienti critici. L'utilizzo di un solo osservatore assicurava probabilmente una relativa coerenza nell'applicazione del sistema classificativo. Tuttavia, è possibile si siano verificate alcune classificazioni errate. Queste ultime, se effettivamente occorse, sono probabilmente casuali, in quanto i pazienti venivano classificati prima dell'estubazione e l'attribuzione all'una o all'altra classe non si rifletteva sulla decisione di estubare il paziente o di reintubarlo. Inoltre, l'uso di due sole categorie nell'analisi dei dati garantisce che qualsiasi effetto determinato da un'eventuale errata classificazione non abbia praticamente pregiudicato la validità dei risultati.<sup>16-17</sup> Per esempio, se si assume che una tosse scarsamente efficace sia effettivamente correlata ad un fallimento dell'estubazione, allora i pazienti con tosse debole erroneamente attribuiti al gruppo con tosse da moderata a forte avrebbero determinato una sovrastima del fallimento dell'estubazione in tale gruppo. Allo stesso modo, pazienti con tosse valida attribuiti erroneamente al gruppo con tosse debole avrebbero determinato una sottostima del fallimento dell'estubazione in quel gruppo. Il reale FR di fallimento dell'estubazione per i pazienti con tosse debole comparati a quelli con tosse valida sarebbe stato maggiore di quello riportato in presenza di classificazioni erronee. Quindi, è improbabile che i notevoli risultati di questo studio siano da attribuirsi ad errate classificazioni. La riproducibilità dei risultati ottenuta utiliz-

zando la frequenza delle aspirazioni ed il TCB, ulteriori e probabilmente più oggettive misure della quantità di secrezioni e dell'efficacia della tosse, conferma l'importanza del ruolo di tali variabili nel predire l'esito dell'estubazione. Pensiamo che molti clinici già considerino questi "parametri" riguardanti le vie aeree (o altri simili) nel processo decisionale che conduce all'estubazione, ma questo è il primo studio che formalmente valuta l'utilità predittiva di tali fattori in questa popolazione di pazienti. Questo studio, insieme a quello condotto sui pazienti con lesioni cerebrali,<sup>4</sup> suggeriscono che la tosse e le secrezioni influenzino l'esito dell'estubazione. Sono necessari ulteriori studi, che utilizzino preferenzialmente misure più oggettive e validate e più di un osservatore, per generalizzare questi risultati. Infine, il presente studio è anche limitato dal fatto che né la decisione di procedere all'estubazione, né quella di reintubare il paziente erano basate su protocolli espliciti da rispettare obbligatoriamente; la decisione ultima veniva presa dai medici che avevano in carico il paziente. Tutto ciò costituisce un ulteriore impedimento alla generalizzazione dei risultati di questo studio e rafforza la necessità di studi futuri che li confermino.

Se l'importanza della tosse e delle secrezioni fosse confermata, come potrebbero tali parametri essere utilizzati nel guidare il processo decisionale che conduce all'estubazione? Si potrebbe sostenere che l'alta mortalità associata al fallimento dell'estubazione<sup>18</sup> richieda che il numero di fallimenti sia ridotto al minimo. Nessuna singola misura di efficacia della tosse o di quantità delle secrezioni aveva una sufficiente sensibilità e specificità da poter essere utilizzata da sola per determinare la decisione di procedere all'estubazione (Tabella 6). Tuttavia, i pazienti con tosse debole e secrezioni da moderate ad abbondanti avevano un'alta probabilità (82%) di andare incontro ad un fallimento dell'estubazione nonostante avessero completato con successo il TRS (Tabella 5). Quelli con secrezioni moderate o abbondanti e tosse valida sembrano rappresentare un gruppo a rischio intermedio (19% fallivano l'estubazione), ed i clinici dovrebbero usare cautela nell'estubare questo tipo di pazienti. Coloro che presentavano secrezioni scarse (o che richiedevano aspirazioni endotracheali con frequenza inferiore alle due ore) e tosse valida hanno molte poche probabilità di andare incontro ad un fallimento dell'estubazione e possono essere estubati con relativa tranquillità dopo aver superato il TRS.

In conclusione, questo studio suggerisce che nei pazienti che abbiano superato un TRS, l'efficacia della tosse a comando e la quantità di secrezioni endotracheali sono fattori significativamente predittivi dell'esito dell'estubazione. La possibilità di falli-

mento dell'estubazione è aumentata in maniera sinergica dalla presenza di secrezioni endotracheali abbondanti e di tosse assente o debole. Questi fattori di capacità funzionale delle vie aeree, o "parametri di estubazione", possono avere più importanza dei classici "parametri di svezzamento", inclusi l'IRRS ed il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , nel predire l'esito dell'estubazione in pazienti che abbiano superato un TRS. Sono necessari ulteriori studi che utilizzino un maggior numero di osservatori e/o misure più oggettive per la tosse e le secrezioni. Infine, nel gruppo studiato, molti pazienti con rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  (fra 120 e 200) o livelli di emoglobina  $\leq 10$  g/dL, valori tradizionalmente utilizzati per escludere lo svezzamento, hanno potuto essere estubati con successo.

**RINGRAZIAMENTI:** Gli autori sono grati alla *Fondazione Famiglia Daniell*, il cui contributo al nostro programma di ricerca in terapia intensiva ha finanziato in parte questo studio. Inoltre ringraziamo il personale infermieristico ed i terapisti della respirazione dell'Unità di Terapia Intensiva del Bridgeport Hospital per la loro continua dedizione ed il supporto ai nostri impegni di ricerca.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324:1445-1450
- 2 Chatila W, Jacob B, Guaglione D, et al. The unassisted respiratory rate:tidal volume ratio accurately predicts weaning outcome. *Am J Med* 1996; 101:61-67
- 3 Jacob B, Chatila W, Manthous CA. The unassisted respiratory rate:tidal volume ratio accurately predicts weaning outcome in post-operative patients. *Crit Care Med* 1996; 25:253-257
- 4 Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1530-1536
- 5 Hogan MD, Kupper LL, Most BM, et al. Alternatives to Rothman's approach for assessing synergism (or antagonism) in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1978; 108:60-67
- 6 Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976; 103:506-511
- 7 Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:489-493
- 8 Jubran A, Mathru M, Dries D, et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1763-1769
- 9 Srivastava S, Adjepong Y, Chatila W, et al. Myocardial ischemia during weaning in patients with coronary artery disease: an update. *Crit Care Med* 1999; 27:2109-2112
- 10 Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332:345-350
- 11 Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 pt 1):459-465
- 12 Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512-518
- 13 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-417
- 14 Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect of the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864-1869
- 15 Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997; 25:567-574
- 16 DeKlerk NH, English DR, Armstrong BK. A review of the effects of random measurement error on relative risk estimates in epidemiologic studies. *Int J Epidemiol* 1989; 18:705-712
- 17 Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, et al. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977; 105:488-495
- 18 Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112:186-192

## ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

**20-22 giugno 2002**  
**Napoli, Centro Congressi**  
**Hotel Continental**



**Tel. 081 403837 - Fax 081 404036 - E-mail: [g.p.congress@napoli.com](mailto:g.p.congress@napoli.com)**



# broncoscopia

## Simulazione di broncoscopia in realtà virtuale\*

### Una rivoluzione nell'addestramento alla procedura

Henri G. Colt, MD, FCCP; Stephen W. Crawford, MD, FCCP;  
Oliver Galbraith III, PhD

**Premessa:** Nell'industria aeronautica l'addestramento è costoso e dev'essere evitato ogni errore da parte dell'operatore. Perciò la realtà virtuale (RV) è routinariamente usata per apprendere, attraverso la simulazione, abilità manuali e tecniche prima che i piloti si assumano le responsabilità del volo reale. Nel campo della medicina, le abilità manuali e tecniche devono essere parimenti acquisite per effettuare con competenza procedure invasive come la broncoscopia flessibile a fibre ottiche (BFF). Fino a poco tempo fa, l'addestramento per la BFF e per altre manovre endoscopiche è avvenuto nella pratica su pazienti reali. Abbiamo ipotizzato che allievi giovani potessero acquisire rapidamente capacità di base utilizzando un centro di formazione in RV e che i risultati si potessero paragonare con quelli di allievi anziani addestrati con le metodiche convenzionali.

**Metodi:** Abbiamo effettuato uno studio prospettico su cinque broncoscopisti giovani che entravano a far parte di un corso di formazione in pneumologia e terapia intensiva. È stato insegnato loro ad effettuare una ispezione con broncoscopio flessibile utilizzando un centro di addestramento di broncoscopia in RV; destrezza, velocità e accuratezza sono state testate utilizzando il centro di addestramento ed un modello inanimato di vie aeree, prima e dopo 4 ore di istruzione di gruppo e 4 ore di pratica individuale non supervisionata. I risultati sono stati comparati con quelli di un gruppo di controllo di quattro medici esperti che avevano effettuato almeno 200 broncoscopie durante 2 anni di corso. Sono stati utilizzati i test t di Student per comparare i punteggi medi dei gruppi di studio e di controllo, sia per il modello inanimato che per il simulatore di broncoscopia in RV. I punteggi dei test prima dell'addestramento e dopo l'addestramento sono stati messi a confronto utilizzando il test t per dati appaiati. Per i confronti fra i punteggi degli allievi giovani dopo l'addestramento e dei medici esperti è stato utilizzato il test t per dati non appaiati.

**Risultati:** I broncoscopisti giovani hanno migliorato significativamente la loro destrezza e accuratezza in entrambi i modelli. Hanno tralasciato meno segmenti dopo l'addestramento rispetto a prima e hanno avuto meno contatti con la parete bronchiale. Non c'è stato nessun miglioramento statisticamente significativo nella velocità e nel tempo totale speso non visualizzando l'anatomia delle vie aeree. Dopo l'addestramento, la performance dei broncoscopisti giovani ha uguagliato o superato quella dei medici esperti. I primi hanno effettuato più esami completi e tralasciato meno segmenti in maniera significativa in entrambi i modelli: inanimato e di simulazione virtuale.

**Conclusione:** Un corso breve ed orientato di istruzione e pratica non supervisionata utilizzando un simulatore di broncoscopia virtuale, ha permesso agli allievi più giovani di raggiungere un livello tecnico e manuale, nell'effettuare un'ispezione broncoscopica diagnostica, simile a quello dei colleghi con diversi anni di esperienza. Queste abilità sono state rapidamente riproducibili in un modello di addestramento convenzionale inanimato delle vie aeree, suggerendo che potrebbero essere anche trasferite nella gestione diretta del paziente.

(*CHEST Edizione Italiana 2002; 1:44-50*)

**Parole chiave:** addestramento broncoscopia; simulazione computer; formazione medica; realtà virtuale

**Abbreviazioni:** BFF=broncoscopia flessibile a fibre ottiche; RV=realtà virtuale

\*Dall'International Pulmonary Section, Pulmonary and Critical Care Medicine Division, University of California-La Jolla Medical Center, La Jolla, CA.  
Manoscritto ricevuto in data 23 ottobre 2000; revisione accettata in data 15 marzo 2001.

Corrispondenza: Henry G. Colt, MD, FCCP, Professor of Medicine, Director, Interventional Pulmonary Services, UCSD La Jolla, 9310 Campus Point Dr, La Jolla, CA 92037-7372; e-mail hcolt@ucsd.edu

(*CHEST 2001; 120:1333-1339*)

La realtà virtuale (RV) è un ambiente simulato in cui gli utenti interagiscono con un computer ad alte prestazioni, grafica, software specializzato e dispositivi che forniscono un'esperienza visiva, tattile e uditiva, che riproduce perciò un ambiente di vita reale. Gli ambienti simulati di RV permettono agli allievi di ripetere esperienze procedurali a loro piacimento. Questi esercizi o procedure, condotte in ambito diverso, richiederebbero numerose sedute e costose ore di supervisione.<sup>1</sup>

Un tipo di esperienza comunemente accettata di RV è quello della simulazione di volo. Nel campo aerospaziale, nell'aviazione e nelle industrie militari, l'addestramento con simulatore di volo è indispensabile prima che i piloti si assumano le responsabilità del volo reale. In più, la simulazione di volo è regolarmente usata per aiutare i piloti delle linee aeree commerciali a mantenere le proprie abilità o per acquisire familiarità con i problemi che si potrebbero verificare giornalmente.<sup>2,3</sup>

Oggi nel campo della medicina la tecnologia simulativa sta diventando sempre più disponibile per imparare manovre invasive,<sup>4-8</sup> in quanto è poco plausibile che pazienti possano essere oggetto dell'addestramento alle procedure mediche invasive. Nella nostra esperienza l'addestramento nella pratica sui pazienti può portare al prolungamento delle manovre invasive, a possibili diagnosi errate, a maggiore disagio del paziente e ad un aumento del rischio di morbidità correlata alla procedura.

Lo scopo di questo studio è stato di appurare se medici meno esperti (allievi di pneumologia e terapia intensiva), utilizzando un centro di addestramento di broncoscopia virtuale, potessero acquisire rapidamente abilità tecniche di base, necessarie a svolgere le comuni procedure invasive endoscopiche diagnostiche come la broncoscopia flessibile a fibre ottiche (BFF). Abbiamo ipotizzato che abilità manuali come la destrezza, la velocità e l'abilità di ispezionare completamente l'anatomia tracheobronchiale, acquisite in un ambiente virtuale da allievi giovani, potessero essere applicabili alla broncoscopia flessibile in un modello convenzionale inanimato delle vie aeree. Abbiamo anche ipotizzato che le capacità manuali e tecniche, acquisite dagli allievi giovani dopo una interazione limitata nell'ambito dell'ambiente procedurale virtuale, potessero essere comparate con le capacità manuali e tecniche dimostrate da allievi più anziani (colleghi del terzo anno di pneumologia e terapia intensiva dello stesso corso di insegnamento universitario).

## MATERIALI E METODI

### *Soggetti e impostazione del corso*

È stato preparato un corso di 8 ore di insegnamento per familiarizzare cinque giovani allievi di pneumologia e terapia inten-

siva, durante i primi 3 mesi del loro primo anno di corso (il gruppo di studio primario comprendeva i soggetti da 1 a 5), con le tecniche base di BFF. Nessuno degli allievi era stato precedentemente istruito nelle procedure endoscopiche bronchiali.

Le prime 4 ore del corso includevano: (1) una sessione di gruppo di un'ora durante la quale gli allievi hanno osservato un video on-line sulla BFF fornito con un simulatore di broncoscopia (PreOp Endoscopy Simulator; HT Medical Systems; Gaithersburg, MD); (2) una panoramica di un'ora guidata da un istruttore, sull'anatomia tracheobronchiale e le tecniche d'ispezione di BFF, che includeva la manipolazione del broncoscopio flessibile a fibre ottiche, la postura dell'operatore e i metodi di ispezione dell'anatomia della trachea e dei bronchi segmentari. È stato anche fornito un commento critico del video on-line e una dimostrazione di tecniche alternative; (3) una sessione supervisionata di 2 ore d'istruzione di gruppo durante la quale ciascun individuo ha fatto pratica di BFF utilizzando il simulatore.

La seconda parte del corso di 8 ore consisteva in un massimo di 4 ore di pratica individuale non supervisionata utilizzando il simulatore. Queste sessioni di pratica dovevano essere completate nell'ambito di una settimana dopo la partecipazione alla sessione di addestramento di gruppo. A ciascun allievo era stata assegnata una password individuale per accedere ed usare il simulatore. Gli allievi erano stati informati che il software del simulatore registrava automaticamente l'ora e la durata di ciascuna sessione di pratica.

Quattro allievi anziani del terzo anno di pneumologia e terapia intensiva, con un addestramento documentato precedente in BFF, componevano il gruppo di controllo (soggetti da 6 a 9). Ciascuno di questi medici esperti aveva effettuato più di 200 procedure di BFF durante l'apprendistato presso il nostro istituto. I medici esperti erano considerati competenti in BFF e capaci di sostenere l'esame di certificazione in medicina respiratoria dell'American Board of Internal Medicine. Ciascuno inoltre, aveva precedentemente fatto pratica con la BFF utilizzando un modello inanimato di broncoscopia in un periodo qualunque durante il proprio apprendistato.

### *Simulatore di broncoscopia*

Il dispositivo in RV consiste in un broncoscopio flessibile simulatore, un dispositivo robotico e un personal computer con un monitor ed un software di simulazione (PreOp Endoscopy Simulator). Il broncoscopio flessibile simulatore è stato modellato su un broncoscopio flessibile a fibre ottiche convenzionale e fornisce immagini realistiche mentre l'utente naviga attraverso l'anatomia virtuale. Il dispositivo robotico traccia i movimenti del broncoscopio flessibile simulatore e riproduce tutte le forze avvertite durante un esame broncoscopico reale. Il monitor visualizza le immagini delle vie aeree (derivate da gruppi di dati TC) generate da un computer. Inoltre per essere anatomicamente corretta, la via aerea virtuale è anche fisiologicamente realistica. Il paziente virtuale respira, tossisce, sanguina e mostra cambiamenti nei segni vitali.

Il realismo visivo e funzionale delle simulazioni grafiche di questo dispositivo permette all'operatore di svolgere un esame broncoscopico completo del nasofaringe, laringe, trachea e bronchi. L'anestetico locale virtuale o i lavaggi di soluzione salina sono instillati attraverso il broncoscopio simulatore usando un pedale o un click del mouse. Toccare le pareti della via aerea virtuale causa tosse. Una simulazione del muco sulla punta del broncoscopio può causare un offuscamento bianco o rosso (red out) durante il quale la visualizzazione della via aerea è oscurata. Questi eventi sono simili a quelli che accadono quando la punta di un broncoscopio reale è inavvertitamente incuneata contro il muco o la mucosa.



FIGURA 1. Il dispositivo di addestramento di broncoscopia in RV comprende un carrello, un computer, un monitor, una stampante, un broncoscopio flessibile simulatore, una tastiera. Mentre l'operatore esegue la BFF attraverso la narice sinistra, apprezza una resistenza realistica durante la manipolazione del broncoscopio flessibile simulatore.

Gli utenti possono scegliere fra diversi scenari virtuali di broncoscopia sulla base di esempi clinici reali. Questi includono: l'ispezione del normale tratto respiratorio, tumori endobronchiali e l'esecuzione di una biopsia endobronchiale, il brushing o il BAL. Per gli scopi di questo studio, tutto l'insegnamento, le sessioni di pratica e i test si sono limitati a differenti scenari di ispezione broncoscopica della normale anatomia laringo-tracheo-bronchiale. Non è stata usata nessuna procedura diagnostica che coinvolgeva strumenti accessori simulati come le pinze o le spazzole.

Per effettuare la BFF, il broncoscopio simulatore è inserito manualmente nel dispositivo attraverso la narice di un modello di faccia in plastica (Fig. 1). L'anestesia locale è somministrata nelle vie aeree attraverso il click o il pedale. Durante l'esame, gli utenti ispezionano il nasofaringe, le corde vocali, l'albero tracheo-bronchiale, identificando elettivamente reperi anatomici utilizzando una speciale funzione di mappatura (Fig. 2). Gli utenti possono rispondere alla tosse legata alla procedura o alle secrezioni trattenute, aspirando o cambiando la posizione del broncoscopio nelle vie aeree. Il simulatore registra la durata di



FIGURA 3. Usando un modello inanimato di broncoscopia l'operatore esegue una videobroncoscopia attraverso la narice sinistra mentre si vedono sullo schermo le immagini dell'anatomia di segmento tracheo-bronchiale. L'estremità distale del videobroncoscopio è facilmente visibile all'interno dell'albero tracheo-bronchiale di plastica quando il pezzo frontale ribaltabile del modello inanimato è sollevato.



FIGURA 2. L'anatomia di segmento tracheo-bronchiale appare ben strutturata e realistica sullo schermo, simile alle immagini che si vedono durante gli esami di videobroncoscopia. Una funzione di mappatura etichetta l'anatomia segmentale qualora servisse.

ciascuna procedura, la quantità di anestetico locale utilizzato, il numero e la sequenza dei segmenti bronchiali ispezionati, il numero di urti con la parete tracheo-bronchiale e la durata del red out (definito come il tempo durante il quale l'anatomia delle vie aeree non può essere visualizzata a causa dell'improprio posizionamento del broncoscopio per eccessiva spinta, urto o perdita della direzione).

#### *Modello inanimato di broncoscopia*

Questo ben noto modello di testa e torace (Laerdal Airway Management Trainer; Laerdal; Stavanger, Norway) comprende una laringe di plastica ed un albero tracheo-bronchiale che permettono agli utenti di ispezionare completamente le strutture delle vie aeree superiori ed inferiori (Fig. 3). La broncoscopia è stata effettuata sia attraverso il naso che attraverso la bocca. Durante la broncoscopia l'operatore non poteva vedere il modello tracheo-bronchiale all'interno del torace. Un pannello ribaltabile nella parete toracica anteriore può essere sollevato in qualunque momento, fornendo accesso al modello del tratto aereo e all'osservazione della procedura "dall'esterno".

La BFF nel modello inanimato è stata effettuata utilizzando un videobroncoscopio (Olympus BFP 200; Olympus; Long Beach, CA). Le procedure sono state registrate ed osservate da ispettori (H.G.C. e S.W.C.) che hanno monitorato la procedura osservando lo schermo e guardando l'ispezione bronchiale attraverso il pannello ribaltabile nella parete toracica anteriore del modello.

#### *Protocollo di studio*

*Test di esecuzione pre-addestramento del gruppo di studio:* Dopo la sessione d'istruzione didattica di gruppo, gli allievi più giovani hanno eseguito una ispezione broncoscopica della normale anatomia laringo-tracheo-bronchiale utilizzando prima il simulatore e poi il modello inanimato. Dato che i giovani allievi non avevano mai visto prima il modello inanimato, è stata data a ciascuno la possibilità di familiarizzare per 10 minuti con il videobroncoscopio e il modello inanimato prima del test. Gli allievi sono stati istruiti a svolgere una procedura completa come se stessero cercando una fonte di emorragia in un paziente con

emottisi. Immediatamente prima del test è stata data la possibilità a ciascun giovane allievo di svolgere un esame broncoscopico completo di pratica al simulatore e al modello inanimato.

*Test di esecuzione post-addestramento del gruppo di studio:* Dopo aver completato un massimo di 4 ore di pratica individuale non supervisionata al simulatore di broncoscopia, i giovani allievi sono stati testati ancora al simulatore utilizzando uno scenario, che non avevano precedentemente visto, della normale anatomia laringo-tracheo-bronchiale. Non è stata data la possibilità a nessuno degli allievi di far pratica al modello inanimato durante la settimana precedente. Le istruzioni e le osservazioni degli ispettori durante le sessioni di valutazione dell'addestramento erano identiche a quelle usate per il test pre-addestramento. A ciascuno studente è stata data ancora la possibilità di svolgere una pratica completa di BFF al simulatore e al modello inanimato prima del test.

*Gruppo di controllo:* Dopo una sessione di 30 minuti di pratica non supervisionata utilizzando il simulatore di broncoscopia, i medici esperti sono stati testati al simulatore e quindi al modello inanimato, utilizzando un protocollo identico a quello usato per i giovani allievi. Sebbene ciascun medico esperto avesse avuto precedenti esperienze utilizzando un videobroncoscopio e il modello inanimato durante il proprio corso di studi, 10 minuti aggiuntivi sono stati loro concessi cosicché potessero familiarizzare maggiormente con entrambi prima del test.

#### Misure ottenute

Utilizzando il simulatore di broncoscopia in RV, una registrazione generata dal computer ha identificato gli elementi di abilità manuale che abbiamo definito come (1) *destrezza*, il numero di contatti con la parete tracheobronchiale per minuto di BFF e il numero di minuti di red out per minuto di BFF; (2) *accuratezza*, la completezza dell'esame misurata dal numero di segmenti bronchiali tralasciati; (3) *velocità*, la durata della BFF dall'inizio alla fine. Nel modello inanimato, la velocità (durata) e l'accuratezza (numero di segmenti bronchiali tralasciati) sono stati valutati da un ispettore che vedeva la procedura sullo schermo, mentre un'altro contava il numero di segmenti bronchiali imboccati osservando la procedura attraverso il pannello ribaltabile sollevato nella parete toracica anteriore del modello. Tutte le procedure nel modello inanimato sono state videoregistrate per una revisione off-line da parte degli ispettori per una maggiore accuratezza.

#### Analisi statistiche

È stato usato il test *t* di Student per comparare i punteggi medi dei gruppi di studio e di controllo di ciascuna categoria, sia per il modello inanimato che per il simulatore di broncoscopia in

RV. Le comparazioni fra i punteggi dei test pre-addestramento e post-addestramento sono state fatte utilizzando test *t* per dati appaiati. Per le comparazioni tra i punteggi degli allievi giovani post-addestramento e dei medici esperti, sono stati usati test *t* per dati non appaiati. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

Tutti gli allievi più giovani hanno completato il loro corso individuale di addestramento non supervisionato utilizzando il simulatore. Quattro soggetti del gruppo di studio si sono addestrati per tutti i 240 min concessi, mentre un soggetto si è addestrato per 210 min. La durata media di ciascuna sessione di pratica individuale è stata di 78 min (intervallo da 30 a 160 minuti). Prima di questo studio gli allievi giovani avevano avuto solo un minimo contatto con la BFF, avendo ciascuno osservato precedentemente o partecipato ad una media di 10 procedure durante la propria formazione medica (intervallo da 0 a 15 procedure).

Gli allievi più giovani hanno migliorato significativamente la loro destrezza ed accuratezza in entrambi i modelli (Tabelle 1, 2). Hanno tralasciato meno segmenti dopo l'addestramento rispetto a prima e hanno avuto meno contatti con la parete bronchiale. Questi miglioramenti non sono stati accompagnati comunque da un miglioramento statisticamente significativo nella velocità di esecuzione dell'esame (Tabelle 1, 2). Il tempo totale speso non visualizzando l'anatomia del tratto aereo (a causa del red out) è rimasto immutato.

Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i punteggi dei giovani dopo l'addestramento e dei medici esperti. Inoltre, i giovani dopo l'addestramento hanno svolto più esami completi, tralasciando significativamente meno segmenti rispetto ai medici esperti in entrambi i modelli inanimato e di simulazione virtuale (Tabelle 3, 4). È stata notata comunque una tendenza verso il miglioramento nella velocità, meno contatti con la parete bronchiale per minuto di broncoscopia e meno tempo speso nel red out nel gruppo dei medici esperti.

**Tabella 1—Risultati degli allievi giovani (n = 5) ottenuti usando il simulatore di broncoscopia in RV prima e dopo l'addestramento in RV\***

Misure ottenute	Pre-Addestramento RV	Post-Addestramento RV	p value
Velocità (durata della broncoscopia), min:s	10:20 (7:14-14:52)	10:16 (6:46-14:56)	0.487
Destrezza (contatti con la parete bronchiale per minuto di broncoscopia), n.	13.8 (10.1-17.0)	11.4 (7.5-14.8)	0.022†
Tempo in red out, %	34 (24-49)	26 (9-42)	0.183
Accuratezza (segmenti tralasciati), n.	4.4 (2-7)	0.8 (0-3)	0.029†
Percentuale del totale	25 (39-12)	4.5 (0-17)	

\*I dati sono presentati come media (intervallo).

†Significativo per  $p < 0.05$ .

**Tabella 2—Risultati degli allievi giovani (n = 5) ottenuti usando il modello inanimato prima e dopo l'addestramento in RV\***

Misure ottenute	Pre-Addestramento RV	Post-Addestramento RV	p value
Velocità (durata della broncoscopia), min:s	6:47 (4:10-9:10)	5:47 (3:51-8:01)	0.204
Accuratezza (segmenti tralasciati), n.	2.8 (1-5)	0	0.007†
Percentuale del totale	17 (28-06)	0	

\*I dati sono presentati come media (intervallo).

†Significativo per  $p < 0.05$ .

## DISCUSSIONE

La BFF è una procedura endoscopica comunemente eseguita per la diagnosi ed il trattamento di una varietà di disturbi del tratto respiratorio e polmonari. Più di 500000 di queste procedure sono eseguite ogni anno da pneumologi, otorinolaringoiatri, anestesisti e chirurghi toracici.<sup>9</sup> La competenza presunta nella BFF è tradizionalmente raggiunta durante il corso di specializzazione post laurea. Per gli pneumologi, questo implica da 2 a 3 anni di corso finanziato dopo il tirocinio in medicina interna.<sup>10</sup> Durante il corso finanziato i giovani broncoscopisti imparano a manipolare il broncoscopio flessibile a fibre ottiche o video (i prezzi per questi fragili strumenti vanno da \$16000 a \$20000) inizialmente osservando i loro tutor che eseguono una procedura e successivamente svolgendo esami loro stessi sotto la supervisione dei loro docenti. Le abilità manuali e tecniche vengono gradualmente acquisite, insieme alle capacità di prendere una decisione e di interpretazione, attraverso una combinazione di confronti individuali, esperienze pratiche sul paziente e letture didattiche tenute a conferenze nazionali.

Malgrado la pratica largamente diffusa della broncoscopia flessibile diagnostica, non ci sono linee guida consolidate fra i vari paesi per assicurare un'acquisizione uniforme delle capacità di base e la competenza in questa procedura e non ci sono neanche linee guida per assicurare un addestramento uniforme e la competenza nelle tecniche di

diagnosi avanzata di broncoscopia flessibile, come la biopsia transbronchiale con ago-aspirato o la broncoscopia in fluorescenza. In uno studio recente<sup>11</sup> sponsorizzato dall'American Association for Bronchology, l'87% degli pneumologi intervistati credevano che più di 50 procedure di BFF di base fossero sufficienti per diventare competenti. Tale percentuale è significativamente maggiore rispetto al 61% degli pneumologi che avevano la stessa opinione 10 anni prima.<sup>12</sup> Inoltre più del 50% di coloro che avevano risposto hanno ammesso che la loro formazione alle più nuove procedure diagnostiche broncoscopiche, come l'ago-aspirato transbronchiale, sia stata insufficiente durante il corso di studi.

Haponik et al<sup>13</sup> hanno riportato recentemente l'opinione di allievi anziani di pneumologia riguardo il loro addestramento alla broncoscopia. La maggior parte degli allievi aveva un'alta stima della propria esperienza, sebbene era stata notata una significativa variabilità nell'addestramento. In coloro che ritenevano di avere maggiore perizia, questa era perlopiù correlata con l'insegnamento individuale. Gli autori credono che "è necessario uno sforzo per valutare e migliorare la qualità dell'addestramento alla broncoscopia". Questa necessità di "migliorare gli sforzi nell'addestramento per raggiungere risultati di competenza del laureato e di sicurezza del paziente" era stata ripresa in un editoriale<sup>14</sup> che si rivolgeva ai direttori dei corsi di specializzazione in pneumologia e terapia intensiva.

**Tabella 3—Risultati ottenuti dagli allievi giovani usando il simulatore di broncoscopia in RV dopo l'addestramento in RV (n = 5) comparati con quelli dei medici esperti (n = 4)\***

Misure ottenute	Allievi giovani Post-Addestramento RV	Medici esperti	p value
Velocità (durata della broncoscopia), min:s	10:16 (6:46-14:56)	7:01 (6:58-7:55)	0.062
Destrezza (contatti con la parete bronchiale per minuto di broncoscopia), n.	11.4 (7.5-14.8)	9.8 (8.1-12.1)	0.18
Tempo in red out, %	26 (9-42)	24 (10-34)	0.43
Accuratezza (segmenti tralasciati), n.	0.8 (0-3)	5.25 (3-8)	0.009†
Percentuale del totale	4.5 (0-17)	29 (17-45)	

\*I dati sono presentati come media (intervallo).

†Significativo per  $p < 0.05$ .

**Tabella 4—Risultati ottenuti dagli allievi giovani usando il modello inanimato dopo l'addestramento in RV (n = 5) comparati con quelli dei medici esperti (n = 4)\***

Misure ottenute	Allievi giovani Post-Addestramento RV	Medici esperti	p value
Velocità (durata della broncoscopia), min:s	5:47 (3:51-8:01)	5:11 (3:45-7:15)	0.33
Accuratezza (segmenti tralasciati), n.	Nessuno	3.25 (1-7)	0.045†
Percentuale del totale	0	17 (5-38)	

\*I dati sono presentati come media (intervallo).

†Significativo per  $p < 0.05$ .

Raggiungere competenza in una procedura medica invasiva come la broncoscopia, tuttavia richiede, innanzitutto, che gli operatori acquisiscano capacità manuali e tecniche come la destrezza, la completezza delle tecniche d'esame e l'abilità di lavorare rapidamente e delicatamente; le procedure sono eseguite in pazienti completamente svegli o utilizzando una leggera sedazione. Idealmente i broncoscopisti dovrebbero anche approfondire protocolli che assicurano la sicurezza del paziente, dello strumento e dell'operatore così come acquisire conoscenze e capacità di prendere una decisione.

Tradizionalmente le capacità manuali e tecniche sono acquisite man mano che i broncoscopisti eseguono un maggior numero di procedure. Queste capacità possono essere sviluppate durante il lavoro, ma anche sugli animali da laboratorio o usando modelli inanimati di plastica come il modello delle vie aeree usato in questo studio. Questi metodi d'insegnamento tuttavia non producono studenti con criticismo costruttivo né forniscono opportunità di ripetere e correggere manovre errate, fintantoché non è presente un istruttore, che individualmente stima la performance e dimostra le tecniche proprie ed improprie di questa procedura. Inoltre la costituzione rigida della maggior parte dei modelli inanimati rischia di danneggiare strumenti fragili e costosi come un broncoscopio flessibile a fibre ottiche o un videobroncoscopio. È ancora più importante la simulazione di eventi di vita reale come i movimenti respiratori, la chiusura delle corde vocali, le secrezioni che ostruiscono le vie aeree, la tosse o la compromissione emodinamica dovuta alla procedura e altri eventi collaterali che sono impossibili in modelli animali o inanimati.

L'ambiente virtuale non ha nessuno degli svantaggi sopradetti. Infatti i risultati del nostro studio, malgrado il piccolo numero di soggetti, mostrano che un corso breve e mirato di formazione e pratica non supervisionata utilizzando un simulatore di broncoscopia virtuale, permette agli allievi giovani di raggiungere un livello di capacità manuali e tecniche di base nello svolgere ispezioni broncoscopiche diagnostiche complete dell'albero tracheobronchia-

le. Inoltre, gli allievi giovani hanno acquisito abilità manuali, utilizzando il simulatore di broncoscopia virtuale, simili a quelle dei colleghi più anziani con diversi anni di esperienza clinica di broncoscopia. Le capacità acquisite nell'ambiente virtuale non si sono limitate a quell'ambiente, perché erano rapidamente riproducibili in un modello convenzionale inanimato di addestramento per le vie aeree. Il miglioramento delle capacità di broncoscopia sul modello inanimato, legato all'addestramento al simulatore, suggerisce che si sarebbero potute avere anche migliori performance direttamente sul paziente. Queste conclusioni rinforzano i risultati recentemente pubblicati sotto forma di abstract, in cui altri studiosi notano che questo simulatore di broncoscopia può distinguere vari livelli di esperienza clinica fra i principianti e i broncoscopisti esperti.<sup>15,16</sup> La durata della broncoscopia, il tempo in red out, e gli urti con le pareti delle vie aeree per gli allievi esperti e non, erano simili tra gli studi menzionati e il presente lavoro. Più che correlare i livelli di esperienza tuttavia il nostro studio dimostra chiaramente che le capacità tecniche e manuali, come la completezza d'esame, la destrezza e la velocità possono essere rapidamente acquisite in un ambiente basato sulla simulazione al computer.

Nelle specialità mediche e chirurgiche come la cardiologia, la chirurgia laparoscopica e l'anestesiologia, la tecnologia simulativa è già stata accettata per la formazione di abilità e la stima della competenza.<sup>17-20</sup> Utilizzando dispositivi come l'Eagle (CEA Electronics; Binghamton, NY) o il McGill Inanimate System for Training and Evaluation of Laparoscopic Skills (Montreal, Canada), si è visto che gli studenti migliorano le capacità tecniche così come quelle cliniche.<sup>1</sup> Il lavoro è ancora in corso per determinare se l'addestramento al simulatore migliori l'acquisizione di conoscenze e la ritenzione delle stesse, in confronto con le tecniche d'insegnamento tradizionali. I risultati del nostro studio supportano la nostra opinione che l'inserimento della tecnologia simulativa per addestrare i broncoscopisti genererà una rivoluzione nell'addestramento alle procedure pneumologiche. Invece di usare il sistema ortodosso per

sviluppare competenza vedendo, facendo e insegnando procedure su pazienti reali, le capacità possono essere prontamente acquisite utilizzando un simulatore virtuale. In questo modo, l'addestramento alla broncoscopia comprende prontamente un'azione deliberata, una reazione e opportunità di ripetizione, correzione di errori e capacità di insegnamento individualizzato, tutte componenti chiave del processo educativo. La presenza di un istruttore (che perde tempo) non è normalmente necessaria durante le sessioni di addestramento, dato che gli allievi possono scegliere fra diversi scenari per ripetere e far pratica sulle procedure a loro piacere. Un feedback sulla loro performance può essere ottenuto da report generati dal computer o dalla revisione video, migliorando sostanzialmente l'apprendimento supplementare rispetto al solo confronto individuale con un istruttore esperto.

Imparare attraverso la simulazione, perciò, raccoglie l'invito di Haponik et al<sup>13</sup> e fornisce un mezzo per stimare e migliorare contemporaneamente la qualità uniforme dell'addestramento broncoscopico. Questa tecnologia non solo cambierà drammaticamente le strategie di addestramento per gli endoscopisti, ma sarà alla lunga adottata nella valutazione della competenza medica procedurale, analogamente alla simulazione di volo per i piloti dei voli commerciali.

**RICONOSCIMENTO:** Gli autori ringraziano HT Medical Systems Inc, Gaithersburg, MD, per l'uso del loro equipaggiamento.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Issenberg SB, McGaghie WC, Hart IR, et al. Simulation technology for health care professional skills training and assessment. *JAMA* 1999; 282:861-867
- 2 Rolfe JM, Staples KJ. *Flight simulation*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1986; 232-249
- 3 Ressler EK, Armstrong JE, Forsythe GB. Military mission rehearsal. In: Tekian A, McGuire C, McGaghie WC, eds. *Innovative simulations for assessing professional competence*. Chicago, IL: Department of Medical Education, University of Illinois Medical Center, 1999; 157-174
- 4 Satava RM, Jones SB. Virtual reality. In: Satava RM, ed. *Cybersurgery, advanced technologies for surgical practice*. New York, NY: Wiley-Liss, 1998; 75-95
- 5 Ursino M, Tasto JL, Nguyen BH, et al. CathSim: the first low-cost intravascular catheterization simulator on a PC. In: *Proceedings of Medicine Meets Virtual Reality 7*; San Francisco, CA; January 20-23, 1999; 360-366
- 6 Psotka J. Immersive training systems: virtual reality and education and training. *Instructional Sci* 1995; 23:405-431
- 7 Bro-Nielsen M, Tasto JL, Cunnigham RL, et al. PreOp endoscopic simulator: a PC-based immersive training system for bronchoscopy. In: *Proceedings of Medicine Meets Virtual Reality 7*; San Francisco, CA; January 20-23, 1999; 76-82
- 8 Derossis AM, Fried GM, Abrahamowicz M, et al. Development of a model for training and evaluation of laparoscopic skills. *Am J Surg* 1998; 175:482-487
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. *Vital and health statistics: ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 1998; DHHS publication 99-1710
- 10 Committee on Bronchoesophagology. Standards for training in endoscopy. *Chest* 1976; 69:665-666
- 11 Colt HG, Prakash UBS, Offord KP. Bronchoscopy in North America; survey by the American Association for Bronchology, 1999. *J Bronchol* 2000; 7:8-25
- 12 Prakash UBS, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 1991; 100:1668-1675
- 13 Haponik EF, Russell GB, Beamis JF, et al. Bronchoscopy training: current fellows' experiences and some concerns for the future. *Chest* 2000; 118:625-630
- 14 Torrington KG. Bronchoscopy training and competency: how many are enough [editorial]. *Chest* 2000; 118:572-573
- 15 Britt EJ, Tasto JL, Merrill GL. Assessing competence in bronchoscopy by use of a virtual reality simulator. In: *Proceedings of the Jubilee 10th World Congress for Bronchology and 10th World Congress for Bronchoesophagology*. Budapest, Hungary; June 14-17, 1998; 10
- 16 Mehta AC, Ost D, Salinas SG, et al. Objective assessment of bronchoscopy skills by a bronchoscopy training simulator [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A234
- 17 Gordon MS, Ewy GA, Felner JM, et al. Teaching bedside cardiologic examination skills using "Harvey" the cardiology patient simulator. *Med Clin North Am* 1980; 64:305-313
- 18 Derossis AM, Bothwell J, Sigman HH, et al. The effect of practice on performance in a laparoscopic simulator. *Surg Endosc* 1998; 12:1117-1120
- 19 Abrahamson S, Denson JS, Wolf RM. Effectiveness of a simulator in training anesthesiology residents. *J Med Educ* 1969; 44:515-519
- 20 DeAnda A, Gaba DM. Role of experience in the response to simulated critical incidents. *Anesth Analg* 1990; 71:77-82



## la radiografia del mese

### Lesione cistica a carico del lobo superiore in un uomo non fumatore\*

Colm T. Leonard, MD; Ann Weinacker, MD, FCCP; Gerald Berry, MD;  
Richard I. Whyte, MD, FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:51-54)

Un uomo di 57 anni riferì tosse, espettorato muco purulento con striature ematiche, e congestione dei seni paranasali che si risolse a seguito di un trattamento antibiotico con associazione amoxicillina/clavulanato. Ad una radiografia del torace (Figura 1), ed alla successiva TC (Figura 2), fu nota la presenza di una lesione cistica a carico del lobo superiore sinistro. L'esame citologico dell'espettorato risultò negativo, mentre l'esame batteriologico mise in evidenza lo sviluppo di *Mycobacterium gordonae*, che tuttavia, non essendo stato più riscontrato nelle successive analisi, fu riconosciuto come presumibile contaminante. Il paziente non aveva mai fumato, ed era stato sempre in buona salute, né aveva lamentato perdita di peso, febbre o sudorazioni; la sua anamnesi lavorativa non era positiva per esposizioni ad inquinanti. L'unico dato di un certo rilievo nella sua anamnesi patologica remota era rappresentato da un intervento di colecistectomia, ed un altro intervento per l'asportazione di una lesione cutanea a carico del cuoio capelluto.

Il paziente non presentò ulteriori sintomi respiratori e la lesione descritta radiograficamente non mostrò alcuna modificazione delle sue dimensioni nei 7 mesi successivi, convincendo il paziente a non eseguire più alcun esame di controllo. Tuttavia, 11 mesi dopo l'iniziale presentazione clinica, si verificò un nuovo episodio di emottisi che non si risolse a seguito di una terapia antibiotica ad ampio spettro. Contemporaneamente, la lesione precedentemente descritta dimostrò un aumento delle dimensioni, sia alla radiografia del torace che alla TC. Ad eccezione dell'emottisi, il paziente si sentiva bene, e gli esami praticati sull'espettorato risultarono negativi per la ricerca di batteri, miceti o micobatteri.

*Qual è la diagnosi?*



FIGURA 1. Porzione sinistra della radiografia toracica al momento dell'osservazione iniziale con emottisi, che mostra lesione cistica del lobo superiore sinistro.



FIGURA 2. TAC al momento dell'osservazione iniziale, che mostra lesione cistica nel lobo superiore sinistro con aspetti circostanti "a vetro smerigliato".

*Diagnosi: angiosarcoma del lobo superiore sinistro, di presumibile natura metastatica*

La broncoscopia mise in evidenza la fuoriuscita di sangue dal bronco lobare superiore sinistro e la presenza di modificazioni a carico della mucosa. La biopsia mostrò un angiosarcoma con istologia identica a quella della lesione dermatologica a carico del cuoio capelluto che era stata rimossa chirurgicamente in precedenza, e che fu trattata con radioterapia locale. Indagini condotte con il metodo dell'immunoistochimica dimostrarono la presenza di marcatori endoteliali CD34 e CD31. Il paziente fu quindi sottoposto ad intervento chirurgico di lobectomia superiore sinistra (per l'esame istologico vedi la Figura 3) con decorso postoperatorio privo di complicanze; 16 mesi dopo la lobectomia, non erano ancora evidenti segni di recidiva toracica, sia alla radiografia del torace che alla TC. 15 mesi dopo la lobectomia, il paziente accusò dolore addominale che si protrasse per diversi mesi, rendendo necessario il ricorso ad un esame radiografico con pasto di bario. L'esame endoscopico esofagogastroduodenale, la colonscopia e la TC addominale praticati 4-5 mesi prima risultarono negativi. L'esame con pasto di bario, viceversa, identificò una lesione espansiva di 8-10 cm a livello del piccolo intestino, nel quadrante inferiore sinistro, che fu confermato da una nuova TC. Il paziente, quindi, fu sottoposto ad un intervento chirurgico di resezione intestinale, che confermò la presenza di due lesioni angiosarcomatose, la più piccola delle quali era sfuggita alle indagini radiografiche, e che fu riscontrata alla laparotomia. Entrambe le lesioni vennero rimosse. A questa epoca, erano ormai passati cinque anni dal primitivo intervento chirurgico di rimozione dell'angiosarcoma del cuoio capelluto.

#### DISCUSSIONE

Sono stati già descritti in letteratura casi di angiosarcoma del cuoio capelluto con metastasi polmonari.<sup>1-12</sup> Il nostro caso clinico è particolarmente raro poiché dimostra la presenza di una lesione sarcoma-

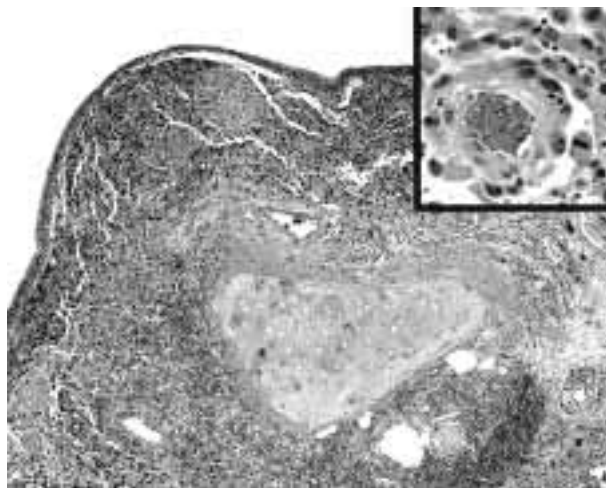


FIGURA 3. Angiosarcoma con aspetti endoteliali papilliformi verso i tessuti sottomucosi bronchiali (colorazione E/E, x 100). Nel riquadro (ingrandito ad alta risoluzione) sono visibili cellule epitelioidi endoteliali con nuclei ipercromatici irregolari e figure mitotiche (E/E, x 400).

tosa singola e pressoché asintomatica e con decorso molto lento.

#### *Caratteristiche cliniche*

Gli angiosarcomi sono neoplasie maligne rare ad origine vascolare, responsabili di circa il 2-3% di tutti i sarcomi, che mostrano una particolare predilezione per il cuoio capelluto.<sup>1</sup> Indifferentemente dalla loro localizzazione primitiva, gli angiosarcomi mostrano una particolare predilezione a metastatizzare al polmone.<sup>2,3</sup> In una review del 1993<sup>2</sup> si afferma che gli angiosarcomi primitivi del polmone sono estremamente rari, con solo 8 casi riportati in letteratura fino a quel tempo. Gli angiosarcomi sono particolarmente comuni tra la 6<sup>a</sup> e la 7<sup>a</sup> decade di vita, nel sesso maschile, con particolare predilezione per l'area del collo e della testa.<sup>8</sup>

Patel e Ryu<sup>2</sup> hanno descritto 15 casi di angiosarcoma polmonare in una casistica della Mayo Clinic. La maggioranza di questi pazienti (12/15) presentavano sintomi caratterizzati da perdita di peso, tosse, emottisi, dolore toracico, dispnea, febbre. 10 su 15 pazienti non manifestavano segni fisici. La localizzazione primitiva della lesione neoplastica era la seguente: cuore (3 casi); mammella (3); avambraccio (1); cuoio capelluto (1); cranio (1); fegato (1); tibia (3); vena giugulare (1); parete toracica (1). Solo in un caso non fu possibile riconoscere la localizzazione primitiva del tumore. Il paziente con la localizzazione primitiva angiosarcomatosa a livello del cuoio capelluto si presentò con pneumotorace e

\*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Leonard e Weinacker) e dai Departments of Histopathology (Dr. Berry) e Cardiothoracic Surgery (Dr. Whyte), Stanford University Medical Center, Stanford, Ca.

Ricevuto in data 29 novembre 1999; revisione accettata in data 16 novembre 2000.

Corrispondenza: Colm T., MD, North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital, Southmoor Rd, Manchester M23 9LT, United Kingdom; e-mail: colmleonard@yahoo.com

(CHEST 2001; 120:1725-1727)

noduli polmonari bilaterali, oltre alla presenza di emottisi. Le metastasi polmonari si verificano in una percentuale variabile dal 60 all'80% dei casi di angiosarcoma cutaneo e cardiaco.<sup>2</sup> Gli angiosarcomi originanti dal cuoio capelluto possono dar luogo a cavitazione, pneumotorace o emotorace. In un'altra review del 1987, dei 95 pazienti con angiosarcoma, quelli con localizzazione al cuoio capelluto (33/95) avevano la più alta incidenza di complicanze polmonari metastatiche (ad esempio, pneumotorace o emotorace). Tutti i pazienti con coinvolgimento polmonare erano affetti da lesioni multiple.<sup>3</sup>

### Radiologia

Le caratteristiche radiografiche associate all'angiosarcoma con metastasi polmonari, descritte nella casistica di Patel e Ryu<sup>2</sup> sono le seguenti: noduli multipli (11 pazienti), infiltrati lineari (3), versamento pleurico (2), pattern diffuso alveolare, pneumotorace, radiografia del torace descritta normale (1 caso ciascuno). In un'altra casistica, in associazione con emopneumotorace spontaneo, è stata riportata una lesione anulare, cistica, con sottile capsula.<sup>4</sup>

Miller e coll<sup>9</sup> hanno descritto un caso di un uomo di 57 anni con una storia di malessere generale da due mesi, febbre di basso grado, perdita di peso, emottisi e pneumotorace spontaneo. Una radiografia del torace ed una TC misero in evidenza la presenza di lesioni anulari multiple, dotate di una sottile capsula, in entrambi i campi polmonari. La agobiopsia TC guidata confermava la diagnosi di angiosarcoma. Ad un esame fisico successivo, si dimostrò la presenza di una lesione cutanea al cuoio capelluto, anch'essa di origine angiosarcomatosa.

In pazienti con diagnosi accertata di sarcoma che si presentino con lesioni cistiche o bollose polmonari alla TC, è possibile ipotizzare il coinvolgimento metastatico polmonare.<sup>5</sup>

Primack e coll<sup>10</sup> hanno descritto 12 pazienti con noduli polmonari emorragici caratterizzati da un'area centrale di consistenza molle, circondata da un sovrvertimento "a vetro smerigliato". In 8 di questi 12 casi era presente un'infezione (aspergilloso in 3 casi; Candidosi - 2; Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, e Coccidioidomicosi 1 caso ciascuno). Nei restanti 4 casi, nei quali non fu dimostrata alcuna infezione, coesistevano altre patologie (granulomatosi di Wegener in due casi; angiosarcoma metastatico e sarcoma di Kaposi in 1 caso ciascuno).

### Anatomia patologica

La diagnosi di angiosarcoma polmonare (Figura 3), sia esso primitivo o metastatico, può essere problematica.<sup>13</sup> Dal momento che il tumore è spesso emor-

ragico, i sintomi possono essere interpretati erroneamente come emorragia polmonare, broncopolmonite emorragica, o emorragia alveolare diffusa. Ovviamente, i dati di istopatologici e l'anamnesi sono di grande aiuto. Tra i rilievi istopatologici più importanti sono incluse le anastomosi vascolari irregolari con cellule ipercromatiche di grandi dimensioni. Le atipie citologiche e le frequenti mitosi distinguono l'angiosarcoma da una proliferazione vascolare reattiva. In alcuni casi di angiosarcoma metastatico, il tumore si sviluppa intorno ad un vaso polmonare, in assenza di ogni risposta infiammatoria da parte dell'ospite. Studi con immunisto chimica sono molto utili per riconoscere quelle varianti epitelioidi o quelle scarsamente differenziate.

### Terapia

Gli angiosarcomi sono neoplasie che non sono sensibili alla chemioterapia.<sup>2</sup> La radioterapia è stata utilizzata, ma frequentemente è seguita da recidive locali e da metastasi a distanza.<sup>6</sup> In letteratura non sono mai stati descritti casi di recidive a seguito della asportazione chirurgica di un angiosarcoma polmonare metastatico isolato.

### Prognosi

Non sono disponibili studi clinici prospettici sulla sopravvivenza dei pazienti con angiosarcoma metastatico, ma il tasso di sopravvivenza dei pazienti descritti in letteratura è generalmente insoddisfacente. Anche nei casi in cui sia stata attuata una terapia combinata, la prognosi è alquanto deludente, con una sopravvivenza 5 anni del 5-10%.<sup>6</sup> Le recidive locali e le metastasi a distanza si verificano in genere entro i due anni.<sup>7</sup> Le più frequenti localizzazioni di metastasi sono i linfonodi regionali ed i polmoni.

Nella già citata casistica di Patel e Ryu<sup>2</sup>, la prognosi dei pazienti era particolarmente insoddisfacente. 10 degli 11 pazienti la cui diagnosi venne effettuata in vita, morirono in media 9 mesi dopo il riconoscimento del coinvolgimento polmonare metastatico.

### CONCLUSIONI

La presenza di una lesione polmonare cistica in un paziente con anamnesi patologica remota positiva per una lesione dermatologica a carico del cuoio capelluto dovrebbe far pensare alla possibilità di un angiosarcoma metastatico. Tuttavia, come evidenziato nel nostro caso, non tutti gli angiosarcomi polmonari metastatici presentano lesioni polmonari multiple ed un decorso clinico rapido come invece riportato nella letteratura.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 1987; 205:349–359
- 2 Patel AM, Ryu JH. Angiosarcoma in the lung. *Chest* 1993; 103:1531–1535
- 3 Kitagawa M, Tanaka I, Takemura T, et al. Angiosarcoma of the scalp: report of two cases with fatal pulmonary complications and a review of Japanese autopsy registry data. *Virchows Arch* 1987; 412:83–87
- 4 Cardoza DW, Phillips LC, Chen I, et al. Cystic pulmonary metastasis complicating angiosarcoma of the scalp. *Calif Med* 1966; 105:210–214
- 5 Sarno RC, Carter BL. Bullous change by CT heralding metastatic sarcoma. *Comput Radiol* 1985; 9:115–120
- 6 Visor RL, Sheridan MF, Burgess LPA. Angiosarcoma of the scalp. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:138
- 7 Rufus JM, Tran LM, Sercarz J, et al. Angiosarcoma of the head and neck, the UCLA experience 1955–1990. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:973–978
- 8 Batsakis JG, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: vasoformative tumors; part 9B. *Head Neck Surg* 1981; 3:326–339
- 9 Miller SR, Chua GT, Jay SJ. General case of the day: angiosarcomatous pulmonary metastases. *Radiographics* 1993; 13:1153–1155
- 10 Primack SL, Hartman TE, Lee KS, et al. Pulmonary nodules and the CT halo sign. *Radiology* 1994; 190:513–515
- 11 Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al. Angiosarcoma in Japan: a review of 99 cases. *Cancer* 1995; 75:989–996
- 12 Sheppard MN, Hansell DM, Du Bois RM, et al. Primary epithelioid angiosarcoma of the lung presenting as pulmonary hemorrhage. *Hum Pathol* 1997; 28:383–385
- 13 Colby TV. Malignancies in the lung and pleura mimicking benign processes. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12:30–44