CHEST / Edizione Italiana
ANNO V / NUMERO 1 / GENNAIO-MARZO 2003

www.chestjournal.org

Periodico trimestrale Sped. in A.P. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1586 del 02/01/2002

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

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

CHEST

THE CARDIOPULMONARY
AND CRITICAL CARE JOURNAL

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

BPCO

Fattibilità di un allenamento intensivo ad intervalli per i muscoli respiratori nei pazienti affetti da BPCO (p 18)

Gavin Sturdy e Coll.

Critical care

Comparazione di cinque ventilatori a doppio livello di pressione in pazienti con insufficienza ventilatoria cronica. Uno studio fisiologico (p 54)

Michele Vitacca e Coll.

Critical care review

Le polmoniti nosocomiali. L'importanza di una strategia antibiotica "de-escalating" per il trattamento delle polmoniti in UTI (p 82)

Gert Höffken e Coll.

Editoriali

Il corretto uso dei farmaci antibiotici: una sfida per lo specialista pneumologo (p 1)

Michael S. Niederman

Le polmoniti acquisite in comunità: il ruolo del medico di medicina generale (p 1)

Giuseppe U. Di Maria e Coll.

Sarcoidosi

Percorsi diagnostici nella sarcoidosi (p 40)

Marc A. Judson e Coll.

CHEST

THE CARDIOPULMONARY AND CRITICAL CARE JOURNAL

Official Publication of the American College of Chest Physicians

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

W. Michael Alberts, MD, FCCP, Tampa, FL
Ezra A. Amsterdam, MD, Sacramento, CA
W. McDowell Anderson, MD, FCCP, Tampa, FL
Nestor Angomachalelis, MD, FCCP, Greece
Robert M. Aris, MD, Chapel Hill, NC
Alejandro C. Arroliga, MD, FCCP, Cleveland, OH
Robert P. Baughman, MD, FCCP, Cincinnati, OH
Gerald L. Baum, MD, FCCP, Israel
Richard B. Berry, MD, FCCP, Gainesville, FL
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, 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
Ivan A. D'Cruz, MD, Memphis, TN
Francesco de Blasio, MD, FCCP, Italy
Teresita S. DeGuia, MD, FCCP, Philippines
Bob Demers, RRT, Stanford, CA
Robert J. DiBenedetto, MD, FCCP, Savannah, GA
Rajiv Dhand, MD, FCCP, Hines, IL
Guillermo do Pico, MD, FCCP, Madison, WI
Norman H. Edelman, MD, FCCP, Stony Brook, NY
Arn H. Eliasson, MD, FCCP, Washington, DC
Alan M. Fein, MD, FCCP, Manhasset, NY
Juan C. Figueroa-Casas, MD, FCCP, Argentina
Victor F. Froelicher, MD, Palo Alto, CA
Allan Garland, MD, Cleveland, OH
Samuel Z. Goldhaber, MD, FCCP, Boston, MA
Andrew Harver, PhD, Charlotte, NC
John E. Heffner, MD, FCCP, Charleston, SC
Richard Irwin, MD, FCCP, Worcester, MA
Surinder K. Jindal, MD, FCCP, India
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. Kronenberg, MD, FCCP, Tyler, TX
Friedrich Kueppers, MD, Philadelphia, PA
Peretz Lavie, PhD, Israel
Abraham Joseph Layon, MD, FCCP, Gainesville, FL
Louis Lemberg, MD, FCCP, Miami, FL
Stephanie M. Levine, MD, FCCP, San Antonio, TX
Jack Lieberman, MD, FCCP, Northridge, CA
Brian J. Lipworth, MD, Scotland
Joseph LoCicero, III, MD, FCCP, Boston, MA
Carlos M. Luna, MD, FCCP, Argentina
John E. Madias, MD, Elmhurst, NY
Paul E. Marik, MD, FCCP, Pittsburgh, PA
Boaz A. Markewitz, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
Malek G. Massad, MD, FCCP, Chicago, IL
Atul C. Mehta, MBBS, FCCP, Cleveland, OH
Richard A. Mintzer, MD, FCCP, Chicago, IL
Brian F. Mullan, MD, FCCP, Iowa City, IA
Matthew T. Naughton, MD, Australia
Michael S. Niederman, MD, FCCP, Mineola, NY
Dennis E. Niewoehner, MD, FCCP, Minneapolis, MN
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
Neil W. Schluger, MD, New York, NY
Jeff Schnader, MD, FCCP, Dayton, OH
Moises Selman, MD, FCCP, Mexico
Nikolaos M. Siafakas, MD, FCCP, Greece
Anthony D. Slonim, MD, MPH, Washington, DC
Samuel V. Spagnolo, MD, FCCP, Washington, DC
David A. Spain, MD, Stanford, CA
Darryl Sue, MD, FCCP, Torrance, CA
Morton Tavel, MD, FCCP, Indianapolis, IN
Marcel Topilsky, MD, FCCP, Israel
Antoni Torres, MD, FCCP, Spain
Michael Unger, MD, FCCP, Philadelphia, PA
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
Carolyn H. Welsh, MD, FCCP, Denver, CO
Anthony Yim, DM, FCCP, Hong Kong
Dani S. Zander, MD, Gainesville, FL
Kenton J. Zehr, MD, FCCP, Rochester, MN

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

Circulation/Editorial Coordinator:
Barbara J. Anderson

Editorial Coordinators:
Laura Lipsey
Lisa Mathis (Florida)
Carla Miller
Tammie Kight (Florida)

National Sales Representatives
The Walchli Tauber Group, Inc.
2225 Old Emmorton Road, Suite 201
Bel Air, MD 21015
Telephone: 443-512-8899
Fax: 443-512-8909
Gary Walchli: ext 102
Steve Tauber: ext 103

Future Sites for CHEST

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

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
CHEST 2006 Salt Lake City, UT - October 21-26, 2006

CHEST

Edizione Italiana

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

Mario Del Donno
Divisione di Pneumologia
Ospedale "G. Rummo", Benevento
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:

Alfio Proietto
Università degli Studi, Messina

Claudio Mastruzzo
Università degli Studi, Catania

Stefano Picciolo
Ospedale Universitario, Messina

Monique Novo
Policlinico San Matteo, Pavia

Alessia Verduri
Ospedale "Rasori", Parma

Roberta Ginanni
Ospedale "Villa d'Ognissanti", Firenze

Ilaria Busi
Ospedali Riuniti di Bergamo
Università degli Studi, Milano-Bicocca

Elisa Calabrò
Ospedale "Rasori", Parma

Olga Torre
Ospedale "Rasori", Parma

Lucia Spicuzza
Università degli Studi, Catania

Paola Ciriaco
Ospedale "San Raffaele", Milano

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'indirizzario 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
MidiaDesign

CTP e stampa
Artestampa sas
Via Belvedere, 26
21020 Galliate Lombardo (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 accettati 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.

CHEST indice
Edizione Italiana
ANNO V / NUMERO 1 / GENNAIO-MARZO, 2003

editoriali

1 Il corretto uso dei farmaci antibiotici: una sfida per lo specialista pneumologo
Michael S. Niederman

1 Le polmoniti acquisite in comunità: il ruolo del medico di medicina generale
Giuseppe U. Di Maria, Mario Cazzola

studi clinici

8 Ha senso usare parametri biochimici per discriminare tra essudati e trasudati pleurici?
Santiago Romero-Candeira; Luis Hernández; Susana Romero-Brufao; David Orts; Cleofé Fernández; Concepción Martín

14 Sicurezza della broncoscopia, della biopsia e del BAL nello studio di pazienti con BPCO
Keith Hattotuwa; Elizabeth A. Gamble; Terence O'Shaughnessy; Peter K. Jeffery; Neil C. Barnes

18 Fattibilità di un allenamento intensivo ad intervalli per i muscoli respiratori nei pazienti affetti da BPCO
Gavin Sturdy; David Hillman; Daniel Green; Sue Jenkins; Nola Cecins; Peter Eastwood

28 Il test del cammino dei 6 minuti: una misura rapida dello stato funzionale negli adulti anziani
Paul L. Enright; Mary Ann McBurnie; Vera Bitter; Russell P. Tracy; Robert McNamara; Alice Arnold; Anne B. Newman

40 Percorsi diagnostici nella sarcoidosi
Marc A. Judson, Bruce W. Thompson; David L. Rabin; Joanne Steimel; Genell L. Knattereud; Daniel T. Lackland; Cecile Rose; Cynthia S. Rand; Robert P. Baughman; Alvin S. Teirstein

47 Il carvedilolo riduce l'aumento improprio della ventilazione durante l'esercizio fisico nei pazienti con insufficienza cardiaca
Piergiuseppe Agostoni; Marco Guazzi; Maurizio Bussotti; Stefano De Vita; Pietro Palermo

studi clinici in critical care

54 Comparazione di cinque ventilatori a doppio livello di pressione in pazienti con insufficienza ventilatoria cronica. Uno studio fisiologico
Michele Vitacca; Luca Barbano; Silvestro D'Anna; Roberto Porta; Luca Bianchi; Nicolino Ambrosino

64 Emocolture in Unità di Terapia Intensiva. Miglioramento d'utilizzo e d'efficacia
Shirin Shafazand; Ann B. Weinacker

75 Complicanze della tracheostomia eseguita in Unità di Terapia Intensiva. Tracheostomia subtiroidea vs cricotiroidotomia chirurgica
Bruno François; Marc Clavel; Arnaud Desachy; Stéphane Puyraud; Jérôme Roustan; Philippe Vignon

critical care review

82 Le polmoniti nosocomiali. L'importanza di una strategia antibiotica "de-escalating" per il trattamento delle polmoniti in UTI
Gert Höffken; Michael S. Niederman

tecniche diagnostiche mini-invasive

96 Giustificando la chirurgia toracica videoassistita per l'emopneumotorace spontaneo
Yi-Cheng Wu; Ming-Shian Lu; Chi-Hsiao Yeh; Yun-Hen Liu; Ming-Ju Hsieh; Hung-I Lu; Hui-Ping Liu

la radiografia del mese

100 Addensamento polmonare simil-necrotico a carico del lobo superiore
Craig E. Stewart; Helen T. Winer-Muram; S. Gregory Jennings; Ian Dowdeswell; Cristopher A. Meyer

CHEST editoriali
Edizione Italiana
ANNO V / NUMERO 1 / GENNAIO-MARZO, 2003

Il corretto uso dei farmaci antibiotici: una sfida per lo specialista pneumologo

Le infezioni delle vie respiratorie rappresentano ancora un problema di comune riscontro per il medico specialista in pneumologia e terapia intensiva. Queste infezioni sono principalmente rappresentate da bronchite acuta e da polmonite, e siamo frequentemente indotti a decidere se utilizzare una terapia antibiotica e, in caso affermativo, di che tipo. Esistono Linee Guida per il trattamento di queste infezioni, che possono essere di grande aiuto principalmente per la stratificazione dei pazienti sulla base della patologia acuta e delle co-morbidità, il che consente di prevedere quale potrà essere la più verosimile etiologia e, di conseguenza, orientare nella terapia. Inoltre, è di grande ausilio la conoscenza delle peculiarità microbiologiche delle singole realtà ospedaliere e/o territoriali, nonché della sensibilità dei germi ai trattamenti antibiotici. Queste informazioni, infatti, consentono un'interpretazione "personalizzata" delle indicazioni presenti nelle Linee Guida.

Quando viene prescritta una terapia antibiotica per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie, dobbiamo necessariamente affrontare due problemi spesso contrapposti. Innanzitutto, come si può essere ragionevolmente sicuri di utilizzare la terapia più adeguata, in considerazione del fatto che spesso devono essere prescritti più antibiotici ad ampio spettro? In secondo luogo, come razionalizzare l'impiego degli antibiotici al fine di evitare la insorgenza di antibiotico-resistenza? Una prima strategia può essere rappresentata dal miglioramento della nostra capacità diagnostica, in modo da limitare l'uso degli antibiotici esclusivamente per quei pazienti con diagnosi accertata di infezione. Tuttavia, tale atteggiamento potrebbe causare un ritardo nella prescrizione di farmaci potenzialmente "salvavita".

Un'alternativa potrebbe essere costituita dalla cosiddetta terapia "a scalare", che incoraggia l'uso di antibioticoterapia ad ampio spettro per pazienti di primo accertamento e gravemente ammalati, con la ragionevole certezza di coprire i patogeni potenzialmente coinvolti, compresi eventuali ceppi resistenti. Contemporaneamente, al momento dell'acquisizione di ulteriori dati clinici e batteriologici, viene eseguita una rivalutazione della terapia, con la scelta di un approccio più mirato, fino alla sospensione della terapia in quei pazienti con risoluzione clinica completa. Questi concetti si sono dimostrati particolarmente validi in pazienti affetti da polmoniti nosocomiali, ma potrebbero essere applicati a pazienti con qualsiasi tipo di infezione.

In conclusione, in qualità di specialisti in malattie dell'apparato respiratorio, tutti noi siamo tenuti a curare in maniera adeguata in nostri pazienti, quando impegnati nel trattamento antibiotico.

Michael S. Niederman, M.D.
Professor of Medicine
SUNY at Stony Brook
Chairman, Department of Medicine
Winthrop-University Hospital
Mineola, NY 11501

Corrispondenza: 222 Station Plaza N., Suite 509, Mineola, NY 11501; e–mail: mniederman@winthrop.org

Le polmoniti acquisite in comunità: il ruolo del medico di medicina generale

Le infezioni del tratto respiratorio inferiore in genere e in particolare le polmoniti batteriche acquisite in comunità (CAP) sono una delle principali cause di morbosità e mortalità a livello mondiale. Il rapporto ufficiale dell'OMS per l'anno 2000 riferisce che su oltre 50 milioni di decessi registrati in tutto il mondo nel 1999, circa un terzo sono stati causati da malattie infettive e parassitarie[1]. Tra le malattie infettive, la prima causa di morte è rappresentata dalle infezioni del tratto respiratorio inferiore (3,7 milioni), seguita dalla tubercolosi (2,9 milioni) e dalle infezioni intestinali (2,5 milioni).

L'interesse della medicina generale per la CAP è aumentato in questi ultimi anni principalmente a causa del loro carattere relativamente benigno e della disponibilità di antibiotici di provata efficacia. Per esempio, in Gran Bretagna esse rappresentano il 6% di tutte le consultazioni di medicina generale[2]. Un recente studio condotto in Italia dimostra che anche in questo Paese una certa quota di pazienti con polmonite è gestita direttamente e con successo dai medici di famiglia[3]. Parallelamente, la fisionomia della CAP è cambiata in maniera sostanziale nel corso degli ultimi 10-20 anni. Le novità più importanti di questo settore riguardano l'eziologia. È di questi ultimi anni, infatti, l'emergenza di patogeni respiratori considerati fino a poco tempo fa di scarsa importanza o perfino sconosciuti. Si pensi, ad esempio, alla *Legionella pneumophila*, alla *Pneumocystis carinii*, o alla polmonite da *Micoplasma* e da *Clamydia*, e, più recentemente, all'epidemia di S.A.R.S. (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), una polmonite ad eziologia non nota, probabilmente virale, e ad elevata letalità, verificatasi nel Sud-Est Asiatico circa dieci settimane fa e tuttora in corso[4]. Inoltre, la segnalazione del progressivo aumento di ceppi batterici resistenti ha messo in crisi l'affidabilità della scelta empirica dell'antibiotico determinando un dilagante sentimento di insicurezza tra i medici chiamati a operare questa scelta ed enfatizzando la necessità di isolare i germi patogeni e di saggiarne la suscettibilità agli antibiotici in vitro[5,6]. Contemporaneamente, numerose linee guida sulla diagnosi e il trattamento della CAP sono state prodotte in molti Paesi industrializzati al fine di ridurre la variabilità dei medici nell'approccio a questa malattia fornendo loro i mezzi necessari per una valutazione più oggettiva e per una maggiore uniformità di comportamenti[7]. Molte di queste linee guida sottolineano la necessità della scelta empirica del trattamento e di un approccio terapeutico diversificato fondato sulla gravità del quadro clinico[7,8]. Benché non vi sia ancora una definizione di CAP grave universalmente accettata, è stato tentato di fissare i criteri per la formulazione di un giudizio prognostico e per la necessità di ospedalizzazione[9,10].

Recentemente è stato osservato che nei pazienti con CAP più giovani e senza comorbosità prevale l'eziologia batterica di tipo "non pneumococcico" mentre in quelli con età superiore a 65 anni che sono affetti da altre malattie croniche concomitanti avviene esattamente il contrario. Molto spesso, inoltre, in questi pazienti l'eziologia "pneumococcica" e quella "non pneumococcica" non coincidono con i tradizionali quadri clinico-radiologici con i quali si suole distinguere le polmoniti "atipiche" dalle "classiche" polmoniti batteriche. Pertanto, in assenza di informazioni microbiologiche la scelta empirica del trattamento antibiotico dovrebbe essere guidata dall'associazione tra età e comorbosità del paziente e la probabile eziologia, piuttosto che sul più tradizionale ma incerto approccio di tipo sindromico, oltre che dalle caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico[11,12]. I medici di medicina generale sono chiamati a svolgere un ruolo chiave nella gestione dei pazienti con CAP[13,14]. Superata la fase della diagnosi, il loro compito è quello di valutare la gravità del quadro clinico e il rischio di mortalità e, conseguentemente, decidere se ospedalizzare il paziente o trattarlo a domicilio facendosi carico di scegliere il trattamento e di effettuare un adeguato follow-up[8,12-14]. Gli incentivi, non solo economici, della non-ospedalizzazione sono considerevoli[13]. In questo contesto il ruolo maggiore dello pneumologo, a cui spetta la competenza di confermare la gravità e di valutare il grado di compromissione della funzione respiratoria, consiste nell'integrazione del giudizio formulato dal medico di medicina generale e nel fornire una valida assistenza alla gestione dei pazienti più gravi.

Giuseppe U. Di Maria, MD, FCCP
Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica (Malattie Respiratorie), Università di Catania

Mario Cazzola, MD, FCCP
Dipartimento di Medicina Respiratoria, Unità Operativa di Pneumologia e Allergologia, Ospedale Cardarelli, Napoli

Bibliografia

1 WHO. The world health report 2000. World Health Organization, Geneva 2000
2 OPCS. Morbidity statistics from general practice. Fourth National Study 1991-1992. London, HMO 1995
3 Viegi G, Pistelli R, Falcone F, Cazzola M, Cerveri I, Di Maria GU, Rossi A, DeBernardi B. Risultati preliminari dell'indagine epidemiologica italiana sulle polmoniti acquisite in comunità (EPI-CAP99). Rass. Patol. App. Respir. 2000; 15:361-374
4 CDC. Interim travel advisory: Acute respiratory syndrome, multi-country outbreak. http://ww.cdc.gov/travel/other/acute_resp_syn_multi.htm
5 Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial – Drug Resistance. N. Engl. J. Med. 1996; 19: 1445-1453
6 Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MCJ, Graham C, Johnson AP, Heine H, Monnickendam MA, Barker KF, James D, George RC. Bacteremia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. BMJ 2000; 320:213-216
7 Cazzola M, Blasi F. Valutazione critica delle linee guida per il trattamento delle infezioni batteriche a carico del tratto respiratorio inferiore. Rass. Patol. App. Respir. 1999; 14: 215-229
8 Cazzola M, Blasi F, Allegra L. Critical evaluations of guidelines for the treatment of lower respiratory tract bacterial infections. Respir. Med. 2001; 95:95-108

9 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WM. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336:243-250
10 Ewig S, Schafer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2000; 16:1193-1201
11 Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: Impact of age, comorbidity, and severity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160:397-405
12 Wise R. Clinical efficacy and antimicrobial pharmacodynamics. Hosp. Med. 2000; 61:1-7
13 Fine MJ, Chowdry T, Ketema A. Outpatient management of community-acquired pneumonia. Hosp. Pact. 1998; June 15:123-133
14 Farber MO. Managing community-acquired pneumonia. Postgrad. Med. 1999; 105:106-114

studi clinici

Ha senso usare parametri biochimici per discriminare tra essudati e trasudati pleurici?*

Santiago Romero-Candeira, MD; Luis Hernández, MD; Susana Romero-Brufao, MD; David Orts, MD; Cleofé Fernández, MD; Concepción Martín, MD

Obiettivi: **L'utilità dei criteri biochimici per distinguere i trasudati pleurici dagli essudati è controversa, e qualche perplessità sollevano le limitazioni che i criteri di Light hanno nei pazienti in trattamento con diuretici. Noi abbiamo preso in esame il valore aggiuntivo di alcuni criteri biochimici nella valutazione clinica volta a differenziare i trasudati dagli essudati.**
Sede: **ospedale generale di insegnamento.**
Disegno: **studio prospettico, osservazionale, per la valutazione di test diagnostici.**
Pazienti e misure: **In 249 pazienti consecutivi inviati per toracentesi diagnostica, due medici hanno classificato il versamento come trasudato o essudato sulla base delle informazioni disponibili prima di eseguire la toracentesi. La sensibilità, la specificità e l'accuratezza della presunzione clinica erano confrontate con quelle dei criteri di Light e dei gradienti fra siero e liquido pleurico di albumina e proteine. È stata anche valutata l'accuratezza della combinazione dei criteri clinici e biochimici.**
Risultati: **L'accuratezza dei criteri di Light (93%) era significativamente più elevata di quella derivante dalla valutazione clinica iniziale (84%; p < 0,01) e dagli altri criteri biochimici: gradiente siero-liquido pleurico di albumina (87%; p < 0,03) e di proteine (86%; p < 0,01). Nei pazienti in terapia con diuretici l'accuratezza dei criteri di Light era dell'83% (60 su 72 casi), e non differiva da quella del gradiente di albumina (88%; 63 su 72 casi) o del gradiente proteico (86%; 62 su 72 casi). Quando questi criteri biochimici alternativi erano applicati esclusivamente ai pazienti trattati con diuretici, che erano ritenuti avere un versamento trasudatizio sulla base di criteri clinici ma essudatizio secondo i criteri di Light, i risultati non miglioravano significativamente. Usando un modello multiparametrico nei pazienti che assumevano diuretici, l'accuratezza era superiore (93%; 67 di 72 casi) a quella dei criteri di Light, ma non raggiungeva la significatività statistica (p = 0,12).**
Conclusioni: **I criteri di Light sono significativamente superiori alla presunzione clinica nel differenziare i trasudati pleurici dagli essudati. Nei pazienti in trattamento con diuretici i criteri di Light perdono in accuratezza, che diviene simile a quella relativa all'uso di criteri biochimici alternativi da soli o in combinazione con la valutazione clinica.**

(CHEST Edizione Italiana 2003; 122:8-13)

Parole chiave: criteri biochimici; essudati; versamenti pleurici; trasudati

Abbreviazioni: CHF = scompenso cardiaco congestizio; LDH = latticodeidrogenasi

Si ammette comunemente che definire un versamento pleurico come trasudato limita la diagnosi differenziale ad un piccolo numero di malattie. Ciò elimina anche la necessità di ulteriori indagini diagnostiche per il versamento pleurico[1-3]. Come conseguenza si ha una drammatica riduzione dei costi e della morbilità. Occasionalmente (< 5%) i versamenti neoplastici possono essere trasudatizi, ma in questi casi la classificazione rimane utile. Il verificarsi di un versamento trasudatizio in un paziente con cancro polmonare in assenza di altre potenziali cause di versamento pleurico indica la presenza di atelettasia polmonare o di precoce ostruzione linfatica[4,5], reperti che possono indurre ad andare avanti nel processo diagnostico.

*Dal Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante, Spagna.
Manoscritto ricevuto il 21 agusto 2001; revisione accettata il 5 giugno 2002.
Corrispondenza: Santiago Romero-Candeira, MD, C/Italia, n° 30, Esc. 2ª, 1° Dcha., 03003 Alicante, Spain; e-mail: romero_san@gva.es
(CHEST 2002; 122:1524-1529)

L'impiego dei criteri di Light per differenziare i trasudati dagli essudati è stato in generale considerato il primo passo nello studio di un versamento pleurico da causa sconosciuta[6]. Comunque sono crescenti le preoccupazioni circa l'utilità di questo approccio. Prima di tutto, sono stati raccomandati parametri biochimici alternativi, come il livello di colesterolo[7-9], o complementari, come il gradiente di albumina fra siero e versamento pleurico quando il paziente sia in terapia con diuretici[10,11]. Più recentemente sono sorti dubbi sulla reale utilità di tali parametri e su quella di altre alternative biochimiche[12]. I criteri biochimici migliorano o piuttosto confondono l'iniziale diagnosi basata sulla valutazione clinica?

In questo studio abbiamo valutato in maniera prospettica le informazioni aggiuntive alla diagnosi clinica derivanti dall'uso dei criteri di Light per differenziare i trasudati dagli essudati. Abbiamo anche valutato la convenienza di adottare criteri alternativi, come il gradiente siero-versamento di albumina, da solo o in combinazione con i criteri clinici, nei pazienti che ricevevano terapia diuretica. Infine, poiché nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) che hanno iniziato la diuresi gli aumenti nella concentrazione pleurica di albumina sono simili a quelli delle proteine totali[13], abbiamo anche analizzato la convenienza di utilizzare come alternativa, in questi pazienti, un parametro maggiormente costo-efficiente, il gradiente fra siero e liquido pleurico di proteine.

Materiali e Metodi

Sono stati studiati in maniera prospettica i pazienti consecutivi inviati al nostro servizio per toracentesi diagnostica fra il maggio del 1999 e il marzo del 2000. Sui campioni di liquido pleurico erano effettuati i seguenti studi: glucosio, proteine, albumina, lattico deidrogenasi (LDH), colesterolo, conta cellulare totale e differenziale,coltura batterica, ricerca diretta e colturale dei bacilli acido-resistenti ed esame citologico. Simultaneamente alla toracentesi era prelevato un campione di siero per misurare glucosio, proteine totali, albumina, colesterolo e LDH. A richiesta del medico inviante erano eseguiti ulteriori studi, comprendenti la biopsia pleurica.

I parametri biochimici erano determinati usando un analizzatore multicanale selettivo (Hitachi 747; Hitachi, Tokio, Giappone). La concentrazione delle proteine totali era stimata con il metodo del bioureto. Il livello di LDH era misurato con un metodo ultravioletto standard ottimizzato in accordo alle raccomandazioni della Società Tedesca di Chimica Clinica; il limite superiore della norma nel siero è di 460 UI/L. La concentrazione pleurica di albumina era determinata con metodo nefelometrico usando l'Array Protein System (Beckman Instruments; Brea, CA).

La diagnosi clinica finale era basata sui risultati di tutti gli studi diagnostici, ma all'insaputa dei parametri biochimici pleurici, e della risposta al trattamento alla fine del periodo di monitoraggio. Tutti i pazienti in terapia diuretica giornaliera erano classificati come gruppo "terapia diuretica", indipendentemente dalla dose usata. I versamenti erano considerati di natura maligna se si riscontrava uno dei seguenti criteri: (1) dimostrazione di cellule maligne all'esame citologico o su campione bioptico, o (2) tumore primitivo istologicamente provato con esclusione di ogni altra causa nota associata con versamento pleurico. Un versamento pleurico era considerato parapneumonico quando vi era una malattia acuta febbrile con escreato purulento ed infiltrato polmonare, in assenza di malignità o di malattie che causino versamento trasudatizio. La pleurite tubercolare era diagnosticata sulla base del reperto colturale di *Mycobacterium Tuberculosis* sul liquido pleurico o sulla biopsia pleurica o sull'escreato e/o sulla presenza di granulomi caseosi nella biopsia pleurica. Una diagnosi di embolia polmonare o di infarto è stata fatta quando vi era un forte sospetto clinico ed un reperto di alta probabilità alla scintigrafia polmonare perfusionale o reperto angiografico alterato.

La CHF è stata diagnosticata dall'ingrandimento della immagine cardiaca con congestione delle vene polmonari alla radiografia, edema periferico, risposta al trattamento per CHF e assenza di processi maligni o infiltrati polmonari infiammatori. La sindrome nefrosica era diagnosticata quando il paziente presentava proteinuria, edema ed ipoalbuminemia. I versamenti erano considerati conseguenti a cirrosi epatica quando si verificava evidenza clinica o laboratoristica di danno epatico con ipertensione portale o ipoalbuminemia, in assenza di insufficienza cardiaca o di patologia neoplastica.

I versamenti secondari a malattie coinvolgenti direttamente le superfici pleuriche erano considerati essudati e i restanti trasudati. I versamenti secondari a tumore polmonare senza evidenza di invasione pleurica e con aumentata pressione negativa pleurica (polmone intrappolato), erano considerati trasudati. I versamenti secondari ad embolia polmonare erano considerati essudati, poiché nella nostra esperienza questa era la regola. Quando nello stesso paziente al momento della toracentesi erano presenti due malattie causa di versamenti pleurici di diverso tipo, il paziente non era escluso dallo studio se una delle due condizioni appariva chiaramente come causa principale del versamento al termine del periodo di osservazione.

Erano misurati i seguenti parametri biochimici: (1) i criteri di Light et al[6] (cioè il rapporto dei valori di proteine fra siero e liquido pleurico, il rapporto di LDH fra versamento e siero, il contenuto di LDH nel liquido pleurico); (2) il gradiente di albumina (la concentrazione di albumina sierica meno quella nel liquido pleurico); e (3) il gradiente di proteine (la concentrazione proteica totale nel siero meno quella nel versamento pleurico)[13]. Per distinguere fra trasudati ed essudati erano utilizzati i valori discriminanti consigliati in letteratura[9,10,13].

La presunzione clinica della natura del versamento (trasudato o essudato) era basata su tutte le informazioni disponibili prima di fare la toracentesi ed era messa a confronto con quella derivante dai parametri biochimici. A due medici (il medico che aveva inviato il paziente, generalmente un internista o uno pneumologo, e lo pneumologo che effettuava la toracentesi) era richiesto separatemente di classificare il versamento come trasudato o essudato. Una seconda opinione era chiesta allo pneumologo dopo aver fatto la toracentesi.

La sensibilità e la specificità di tutti i criteri diagnostici erano calcolate usando il teorema di Bayes ed erano confrontate usando il test del χ^2[,14]. Le curve operative di referenza erano generate utilizzando un software del commercio (SPSS per Windows,V 9.0; SPSS; Chicago, IL). Per identificare parametri indipendenti con maggior impatto classificativo, abbiamo ottenuto un modello multiparametrico che tiene conto della probabilità pre-test (presunzione clinica), dei criteri di Light, del gradiente di albumina e di quello proteico. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati

Sono stati valutati 273 pazienti con versamento pleurico. In 17 pazienti, nonostante una valutazione estensiva, la causa del versamento rimaneva indeter-

Tabella 1—*Cause di versamento pleurico*

Variabili	No.	(%)
Essudati	185	(74)
Neoplastici	81	(33)
Su base infettiva	59	(24)
Parapneumonica	36	
Empiema	11	
Tubercolosi	11	
Aspergillosi	1	
Embolia polmonare	6	(2)
Traumatico o post-chirurgico	28	(11)
Lupus eritematoso sistemico	5	(2)
Esposizione all'asbesto	3	(1)
Pleuropericardite	2	(1)
Chilotorace post-chirurgico	1	
Trasudati	64	(26)
Scompenso cardiaco congestizio	44	(18)
Cirrosi	5	(2)
Sindrome nefrosica	10	(4)
Polmone intrappolato (atelettasia)	4	(2)
Shunt ventricolo-pleura	1	
Totale	249	

minata. Quattordici pazienti avevano un versamento pleurico essudativo secondo i criteri di Light, e 11 un essudato secondo il gradiente di albumina fra versamento e siero. Questi 17 pazienti, e un altro ancora (essudato con entrambi i criteri) che aveva avuto un pneumotorace iatrogeno durante la toracentesi, erano esclusi dallo studio. Erano anche esclusi sei pazienti in cui la determinazione dell'albumina nel liquido pleurico non era stata fatta.

L'età media (±DS) dei rimanenti 249 pazienti (151 uomini e 98 donne) con versamento da causa nota era di 61 ± 17 anni (range 14-90 anni). La diagnosi finale è riportata nella Tabella 1. I versamenti erano alla fine classificati come trasudati in 64 pazienti (26%) e come essudati in 185 pazienti (74%). In tre pazienti con atelettasia dovuta a cancro del polmone ed in un paziente con un polmone intrappolato a seguito di tubercolosi il versamento era considerato un trasudato. Le cause che lasciavano sospettare un'altra origine del versamento e inducevano alla toracentesi in 44 pazienti affetti da CHF erano: la febbre in 11 pazienti; nessun miglioramento del versamento con terapia diuretica in 11 pazienti; il rischio di trombosi venosa in 7; una patologia maligna in 5; altre malattie associate in 7 (3 bronchiectasie, 2 AIDS, 1 asma bronchiale, 1 sclerodermia); presenza di infiltrato polmonare a focolaio in 2 pazienti; precedente essudato di eziologia sconosciuta in un paziente.

La Tabella 2 mostra la percentuale di trasudati ed essudati classificati correttamente e l'accuratezza di ogni criterio usato. I criteri di Light hanno dimostrato una sensibilità ed una accuratezza significativamente più elevate rispetto ai gradienti siero-versamento di albumina e di proteine. Sedici pazienti (25%) con trasudati (12 in terapia con diuretici) erano classificati erroneamente come essudati dai criteri di Light. Il gradiente di albumina classificava erroneamente 9 pazienti (14%) con versamenti trasudatizi (cinque in terapia con diuretici) ed il gradiente proteico sei pazienti (di cui 4 in terapia con diuretici). Impiegando i criteri di Light et al[1], non solo l'accuratezza, ma anche la sensibilità e la specificità erano significativamente più elevate (da $p < 0,05$ a $p < 0,01$) rispetto a quanto ottenuto con la presunzione clinica iniziale (indice di concordanza semplice tra osservatori 94%; indice κ 0,80). Il medico che aveva eseguito la toracentesi modificava la sua presunzione iniziale 38 volte (15%), ma l'accuratezza non cambiava.

Settantadue pazienti erano in trattamento con diuretici al momento della toracentesi. In questi pazienti l'accuratezza per i criteri di Light era 83% (60 su 72 casi), 88% per il gradiente di albumina (63 su 72 casi), e 86% per il gradiente proteico (62 su 72 casi). Le differenze non erano significative (Tabella 3).

Quando, a seguito di una raccomandazione[11], erano applicati criteri biochimici alternativi (gradiente di albumina o di proteine) a quei pazienti che

Tabella 2—*Trasudati ed essudati classificati correttamente con diversi criteri in 249 pazienti*

Criteri	Sensibilità, Essudati	Specificità,Trasudati	Accuratezza
Criteri di Light	184/185 (99.5)	48/64 (75)	232/249 (93)
Gradiente di albumina	162/185 (88)†	55/64 (86)	217/249 (87)‖
Gradiente di proteine	155/185 (84)†	58/64 (91)§	213/249 (86)‡
Presunzione clinica A	173/185 (94)	36/64 (56)‖	209/249 (84)‡
Presunzione clinica B	172/185 (93)‡	37/64 (58)‖	209/249 (84)‡
Presunzione clinica più toracentesi	169/185 (91)†	39/64 (61)	208/249 (84)‡

*I dati sono presentati come N° di classificazioni corrette sul totale dei pazienti (%).
†Significativamente inferiore ($p < 0,001$) rispetto ai criteri di Light.
‡Significativamente inferiore ($p < 0,01$) rispetto ai criteri di Light.
§Significativamente maggiore ($p < 0,03$) rispetto ai criteri di Light.
‖Significativamente inferiore ($p < 0,05$) rispetto ai criteri di Light.

Tabella 3—*Trasudati ed essudati classificati correttamente con criteri diversi in 72 pazienti che assumevano diuretici**

Criteri	Sensibilità, essudati	Specificità, trasudati	Accuratezza
Criteri di Light	31/31 (100)	29/41 (71)	60/72 (83)
Gradiente di albumina	27/31 (87)	36/41 (88)	63/72 (88)
Gradiente di proteine	26/31 (84)†	36/41 (88)	62/72 (86)
Presunzione clinica A	26/31 (84)†	27/41 (66)	53/72 (74)
Presunzione clinica B	26/31 (84)†	27/41 (66)	53/72 (74)
Presunzione clinica più toracentesi	29/31 (94)	26/41 (63)	55/72 (76)

* I dati sono presentati come numero di classificazioni corrette/totale pazienti (%).
† Significativamente inferiore ($p < 0,01$) rispetto ai criteri di Light.

erano in terapia con diuretici, ritenuti avere un versamento trasudatizio sulla base dei criteri clinici ma essudatizio secondo i criteri di Light, l'accuratezza migliorava, ma non significativamente (Tabella 4).

Non vi erano significative differenze tra area sotto la curva operativa di referenza dei gradienti sieroversamento delle proteine e dell'albumina rispetto alla diagnosi finale per l'intera popolazione (0,946 vs. 0,907), per la popolazione dei non trattati con diuretici (0,962 vs. 0,899) e per il gruppo dei pazienti che assumevano diuretici (0,941 vs 0,935).

Usando un modello multiparametrico (Tabella 5) l'accuratezza per l'intera popolazione era 96% (235 su 244 casi), non significativamente diversa da quella ottenuta con i soli criteri di Light (93%). I seguenti parametri indipendenti avevano il maggior impatto classificativo: i criteri di Light ($p < 0,001$), la presunzione clinica B ($p < 0,001$) ed il gradiente proteico ($p = 0,001$). Per il gruppo dei pazienti che non ricevevano diuretici l'accuratezza era 97% (171 su 177 casi), ancora simile a quella ottenuta applicando i criteri di Light (97%; 172 su 177 casi). Il parametro indipendente con il maggior impatto classificativo erano i criteri di Light ($p < 0,001$). Per la popolazione che assumeva diuretici il modello multiparametrico aveva una accuratezza del 93% (67 su 72 casi), più elevata, ma senza significatività statistica ($p = 0,12$), di quella ottenuta con i criteri di Light da soli (83%; 60 su 72 casi). I parametri indipendenti con il maggior impatto classificativo erano: la presunzione clinica B ($p = 0,022$) ed il gradiente proteico ($p = 0,032$). Eliminando i criteri di Light in quest'ultima popolazione, l'accuratezza del modello multiparametrico non variava (93%; 67 su 72 casi).

Discussione

Ha senso usare parametri biochimici per differenziare i versamenti pleurici trasudatizi dagli essudati? Tradizionalmente, la risposta a tale quesito è stata considerata affermativa; comunque, per quanto di nostra conoscenza, il presente studio è il primo designato per rispondere a tale quesito.

I risultati di una analisi preliminare che comprendeva i primi 108 pazienti di questa casistica[15], sollevava alcuni dubbi circa la superiorità dei criteri biochimici sulla presunzione clinica per differenziare i trasudati dagli essudati. Comunque, una volta ampliate le dimensioni del campione di pazienti, il presente studio mostra una significativa superiorità dei criteri di Light (cioè i criteri biochimici maggiormente utilizzati) rispetto alla presunzione clinica o agli altri criteri biochimici qui testati.

È importante sottolineare, comunque, che i criteri di Light non hanno consentito una separazione perfetta tra queste categorie diagnostiche nonostante il

Tabella 4—*Trasudati ed essudati classificati correttamente utilizzando i gradienti di albumina e di proteine in combinazione con la presunzione clinica in 72 pazienti in terapia con diuretici**

Criteri	Sensibilità, essudati	Specificità, trasudati	Accuratezza	Valore di p
Criteri di Light	31/31 (100)	29/41 (71)	60/72 (83)	
Gradiente di albumina più				
Presunzione clinica A	30/31 (97)	33/41 (80)	63/72 (88)	0.54
Presunzione clinica B	30/31 (97)	32/41 (78)	62/72 (86)	0.79
Presunzione clinica più toracentesi	31/31 (100)	33/41 (80)	64/72 (89)	0.43
Gradiente di albumina più				
Presunzione clinica A	29/31 (94)	34/41 (83)	63/72 (88)	0.54
Presunzione clinica B	30/31 (97)	34/41 (83)	64/72 (89)	0.43
Presunzione clinica più toracentesi	31/31 (100)	34/41 (83)	65/72 (90)	0.33

* I dati sono presentati come numero di classificazioni corrette/totale pazienti (%)

Tabella 5—*Dati ottenuti con un modello multiparametrico**

Variabili	ß	Indice di rischio	Intervallo di confidenza	valore di p
Intera popolazione				
Presunzione clinica	3.132	22.9	5.1–103.9	< 0.001
Criteri di Light	4.237	69.2	7.5–635.3	< 0.001
Gradiente proteico	–1.822	0.2	0.1–0.5	0.001
Gradiente di albumina	–0.001	1.0	1.0–1.0	0.15
Coefficiente	2.656	14.2		0.18
Probabilità di essudato= $\frac{1}{1 + EXP^{[0-((3.132xcp)+(4.237xlp)-(1.822xpg)-(0.001xag)+2.656)]}}$				
Pazienti che non assumevano diuretici				
Presunzione clinica	3.401	30.0	1.1–803.9	< 0.05
Criteri di Light	5.035	153.7	11.3–2098.6	< 0.001
Gradiente proteico	–2.410	0.1	0.0–0.6	0.01
Gradiente di albumina	–0.001	1.0	1.0–1.0	NS
Coefficiente	4.256	92.4		0.110
Probabilità di essudato= $\frac{1}{1 + EXP^{[0-((3.401xcp)+(5.035xlp)-(2.410xpg)-(0.001xag)+4.256)]}}$				
Pazienti che assumevano diuretici				
Presunzione clinica	2.632	13.9	1.5–131.9	< 0.05
Criteri di Light	8.246	3811.0	0.0–∞	NS
Gradiente proteico	–2.011	0.1	0.0–0.8	< 0.05
Gradiente di albumina	–0.003	1.0	1.0–1.0	< 0.105
Coefficiente	–0.164	0.9		NS
Probabilità di essudato= $\frac{1}{1 + EXP^{[0-((2.632xcp)-(8.246xlp)-(2.011xpg)-(0.003xag)-0.164)]}}$				
Pazienti che assumevano diuretici (escludendo i criteri di Light)				
Presunzione clinica	2.780	16.1	1.7–155.4	< 0.05
Criteri di Light	–2.192	0.1	0.02–0.7	< 0.05
Gradiente proteico	–0.004	1.0	1.0–1.0	< 0.05
Gradiente di albumina	9.442	12601.5		< 0.01
Coefficiente				
Probabilità di essudato= $\frac{1}{1 + EXP^{[0-((2.780xcp)-(2.192xpg)-(0.004xag)+9.442)]}}$				

* cp = presentazione clinica; lp = criteri di Light; pg = gradiente proteico; ag = gradiente di albumina; EXP = e (base dei logaritmi naturali).

loro potere discriminante superiore. Usando i criteri di Light, dal 15 al 30% dei trasudati sono classificati erroneamente come essudati (25% in questo studio). A parte la potenziale presenza di una malattia essudativa non sospettata, la maggior parte dei casi di falsi essudati secondo i criteri di Light si verifica in pazienti che sono in trattamento con diuretici[16], come confermano anche i nostri risultati.

Per ovviare a questo limite, nei pazienti in trattamento con diuretici è stato raccomandato l'uso di criteri alternativi, come i gradienti di albumina e di proteine[10,13]. I nostri risultati dimostrano però che un uso indiscriminato di questi criteri alternativi in tutti i pazienti che ricevono diuretici non migliora l'accuratezza. Poiché solo alcuni pazienti selezionati potrebbero trarre beneficio da questo approccio, è stato raccomandato di usare i criteri biochimici alternativi solo nei pazienti in terapia con diuretici che si pensa abbiano un trasudato, ma in cui l'applicazione dei criteri di Light fa diagnosticare un essudato[11]. Seguendo questa raccomandazione, l'accuratezza migliorava ma senza raggiungere la significatività statistica. E neanche l'uso di una analisi multiparametrica (che comprendeva la presunzione clinica, unitamente ai gradienti siero-versamento di proteine totali e di albumina) era in grado di modificare significativamente i risultati ottenuti con le precedenti raccomandazioni.

Questi dati dimostrano come l'utilizzo del giudizio clinico abbia un valore limitato ai fini della selezione. Come risulta evidente dal presente studio, il giudizio clinico, così come i criteri di Light, classifica erroneamente una più elevata proporzione di trasudati che di essudati; similmente, una elevata percentuale dei pazienti classificati erroneamente stavano assumendo diuretici. Una probabile spiegazione di questi risultati è il frequente sospetto, non sempre confermato, di una causa non apparente di essudato quando un paziente, che inizialmente si pensava avesse un trasudato, non risponde alla terapia diuretica. Tutto ciò diminuisce il valore aggiuntivo del suddetto approccio combinato. Tuttavia, poiché il numero dei pazienti che in questo studio ricevevano diuretici era limitato e alcune combina-

zioni di criteri mostravano una tendenza verso la significatività statistica, non si può escludere che quest'ultima potrebbe essere raggiunta con un più elevato numero di pazienti. Comunque, in nessun caso l'impiego di criteri biochimici alternativi deve comportare un aumento dei costi; come dimostrano i risultati del presente studio, il gradiente proteico, che ha una accuratezza simile a quella del gradiente di albumina ma non richiede la determinazione di alcun parametro aggiuntivo rispetto a quelli usati per calcolare i criteri di Light, sembrerebbe l'alternativa di scelta.

Altri parametri, come i livelli di colesterolo o bilirubina, non sono stati inclusi nella presente analisi poiché studi precedenti di confronto fatti presso di noi[17] hanno dimostrato che essi non sono superiori ai criteri di Light nella differenziazione fra trasudati ed essudati. L'uso di marker infiammatori sensibili come la selettina solubile dei leucociti necessita di ulteriore verifica[18].

In conclusione, i criteri di Light apportano significative informazioni in aggiunta al giudizio clinico nella classificazione dei versamenti pleurici come trasudati o essudati. Nei pazienti che assumono diuretici, i criteri di Light perdono in accuratezza, che comunque non è inferiore a quella dimostrata da criteri biochimici alternativi. La raccomandazione di usare parametri biochimici alternativi assieme al giudizio clinico nei pazienti in terapia con diuretici risulta in una migliore accuratezza rispetto ai criteri di Light, ma senza significatività statistica.

Bibliografia

1 Peterman TA, Speicher CE. Evaluating pleural effusions: a two-stage laboratory approach. JAMA 1984; 252:1051–1053

2 Good JT, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. Chest 1990; 78:55–59

3 Bartter T, Santarelli R, Akers SM, et al. The evaluation of pleural effusion. Chest 1994; 106:1209–1214

4 Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998; 19:351–361

5 Fernández C, Martín C, Aranda I, et al. Malignant transient pleural transudate: a sign of early lymphatic tumoral obstruction. Respiration 2000; 67:333–336

6 Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507–513

7 Hamm H, Brohan U, Bohmer R, et al. Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid. Chest 1987; 92:296–302

8 Valdes L, Pose A, Suarez J, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural transudates and exudates. Chest 1991; 99:1097–1102

9 Romero S, Candela A, Martı´n C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. Chest 1993; 104:399–404

10 Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. Chest 1990; 98:546–549

11 Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 1999; 5:245–249

12 Carlenton RA. Dichotomous disservice? Ann Intern Med 1997; 126:589–591

13 Romero S, Ferna´ndez C, Martı´n C, et al. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. Am J Med 2001; 110:681–686

14 Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 4th ed. Belmont, CA: Duxbury Press, 1995; 141–185

15 Fernández C, Orts D, Sánchez J, et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions [abstract]? Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:A69

16 Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. Chest 1995; 107:1604–1609

17 Romero S, Martinez A, Hernandez L, et al. Light's criteria revisited: consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudates from exudates. Respiration 2000; 67:333–336

18 Longmore LH, Gallup RA, Worley BD, et al. Soluble leukocyte selectin in the analysis of pleural effusions. Chest 2001; 120:362–368

Sicurezza della broncoscopia, della biopsia e del BAL nello studio di pazienti con BPCO*

Keith Hattotuwa, MD; Elizabeth A. Gamble, MD; Terence O'Shaughnessy, MD; Peter K. Jeffery, PhD; Neil C. Barnes, MD

Background: **La broncoscopia con biopsia e BAL, come mezzo di ricerca, è usata sempre più in pazienti con BPCO. Precedenti studi hanno dimostrato che tali procedure, sono sicure in pazienti asmatici, anche se ci sono pochi dati sulla sicurezza nella BPCO.**
Metodi: **Abbiamo studiato 57 pazienti con BPCO (11 donne e 46 uomini; FEV_1 medio 1,2 L [range da 0.64 L a 2.69 L]; FEV_1 del 44,5% del teorico [range da 25 a 74,8%]). In base alla classificazione della British Thoracic Society, 11 pazienti presentavano malattia di gravità lieve, 28 moderata, 18 severa. Sono state eseguite 98 broncoscopie seguendo le linee guida dell'American Thoracic Society: 68 esami con biopsia endobronchiale e BAL, e 30 solo con biopsia, con monitoraggio dei segni vitali, della pulsossimetria, e somministrazione di ossigeno controllato attraverso cannula nasale.**
Risultati: **Si sono presentate 5 complicanze: grave broncospasmo in un paziente del gruppo con malattia di grado moderato con 4 giorni di trattamento. Un paziente del gruppo con malattia di grado severo, pnemotorace con 7 giorni di trattamento in regime di ricovero. Tre episodi di emottisi, 2 con dolore pleurico(nel gruppo BAL) scomparsi senza alcun intervento. In nessun caso vi è stato prolungamento della malattia. Nessun decesso. Abbiamo riscontrato un'incidenza del 2.0% di complicanze che richiedevano trattamento ospedaliero e un'incidenza del 3.1% di emottisi non imponente.**
Conclusioni: **Broncoscopia, biopsia e BAL possono essere usati senza pericolo in pazienti con BPCO, incluso quelli con malattia di grado severo, purché venga praticata con attenzione e ci si attenga, inoltre alle linee guida.**

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:14-17)

Parole chiave: complicanze; BAL; biopsia; broncoscopia; sicurezza.

La BPCO è uno dei maggior problemi di salute nel Regno Unito e nel mondo. La sua prevalenza è in aumento ed è associata ad una significativa morbilità e morbosità. Nel Regno Unito è al terzo posto tra le cause più comuni di morte. Attualmente la BPCO è al sesto posto tra le cause più comuni di morte nel mondo e si pensa che possa arrivare al terzo posto nel 2020[1].

Durante l'ultimo decennio, sono stati fatti alcuni studi su biopsie bronchiali effettuate attraverso la broncoscopia a fibre ottiche, in pazienti con BPCO[2-5]. Tali studi hanno fornito preziose informazioni sul processo infiammatorio delle grosse vie aeree in questa malattia, ed hanno incrementato la nostra conoscenza della progressione della BPCO che può contribuire allo sviluppo di nuovi trattamenti. Inoltre, le biopsie bronchiali possono essere usate per valutare gli effetti antinfiammatori di alcuni trattamenti.

Tuttavia, per valutare l'infiammazione in pazienti con BPCO, possono essere utilizzate metodiche meno invasive, quali, in particolare, lo sputo indotto, che si è dimostrato come tecnica valida e riproducibile[6]. Oltretutto, sul supernatante possono essere misurate citochine e mediatori dell'infiammazione[7]. Nella BPCO, la popolazione cellulare prevalente nello sputo indotto è quella neutrofila[8], mentre nelle biopsie bronchiali, il tipo cellulare predominate è dato dai linfociti T CD8+[4,5]. Dal semplice sputo, possono essere valutati, l'integrità dell'epitelio,la densità della membrana basale, l'iperplasia/ipertrofia della mucosa ghiandolare, le sottopopolazioni linfocitarie e la loro predominanza nell'epitelio o nel subepitelio delle vie aeree. Inoltre in pazienti con

*Dal Department of Respiratory Medicine (Dott. Hattotuwa, Gamble, and Barnes), London Chest Hospital, Londra; Lung Pathology (Dott. Jeffrey), Department of Gene Therapy, Imperial College School of Medicine, Royal Brompton Hospital, Londra; Newham General Hospital (Dott. O'Shaughnessy), Londra, Regno Unito.
Studio finanziato da GlaxoSmithKline, Greenford, Londra, Regno Unito.
Manoscritto ricevuto il 21 febbraio 2002; revisione accetata il 13 giugno 2002.
Corrispondenza: Neil C. Barnes, MD, Department of Respiratory Medicine, London Chest Hospital, Bonner Rd, London, E2 9JX United Kingdom; e-mail: neil.barnes@ bartsandthelondon.nhs.uk

(CHEST 2002; 122:1909–1912)

BPCO, che hanno una più alta incidenza di carcinoma polmonare, possono essere riscontrate broncoscopicamente, lesioni endopolmonari non sospette, portando a una diagnosi precoce. L'analisi dello sputo fornisce dati utili sull'infiammazione delle vie aeree, che sono differenti e complementari a quelli dati dalle biopsie bronchiali[9]. Questo probabilmente riflette una differenza nella distribuzione delle cellule infiammatorie tra la parete e il lume bronchiale.

La broncoscopia a fibre ottiche è stata usata sempre più come indagine diagnostica e di ricerca in pazienti con BPCO per valutare la patologia delle vie aeree e gli effetti del trattamento. La biopsia in corso di broncoscopia fornisce tessuto dalle pareti delle vie aeree, attraverso cui può essere valutata la morfologia, la quantificazione di cellule infiammatorie e l'identificazione di prodotti genici. La maggior parte della letteratura sull'uso investigativo della broncoscopia e della biopsia bronchiale riguarda l'asma. Dopo l'esame, dovrebbero essere monitorati la pulsossimetria e lo stato clinico, occorrerebbe dare istruzioni chiare alla dimissione e fornire un contatto telefonico in caso di problemi[10]. Le linee guida suggeriscono che la broncoscopia può essere effettuata, con meno rischi, in pazienti con BPCO, rispetto a quelli con asma, a causa della più bassa iperresponsività bronchiale[11]. Tuttavia, non si è concordi sul più basso limite di sicurezza del FEV_1 per effettuare una broncoscopia in pazienti con BPCO e inoltre non si sono trovati lavori specifici sulla sicurezza dell'indagine broncoscopica e della biopsia in pazienti con BPCO.

Materiali e Metodi

Soggetti

Sono stati reclutati 57 pazienti con BPCO (11 donne e 46 uomini) per tre studi. Lo studio 1 valutava l'effetto degli steroidi inalati sul profilo infiammatorio della BPCO. Questo era uno studio a singolo centro, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, in cui si è utilizzato fluticasone propionato. Tale studio richiedeva soggetti da sottoporre a 2 broncoscopie con biopsie e BAL a distanza di 12 settimane[12]. Lo studio 2, in cui veniva utilizzato un nuovo inbitore della fosfodiesterasi di tipo 4 (Cilomilast; GlaxoSmithKline; Greenford, Londra, UK), era multicentro, doppio cieco, placebo-controllato; i soggetti erano sottoposti a due broncoscopie a distanza di 10 settimane solo con biopsia. Solo i soggetti che furono sottoposti a broncoscopia al London Chest Hospital vennero inclusi nel presente studio. Lo studio 3, usato per comparare il profilo infiammatorio nei fumatori con BPCO e bronchite cronica senza ostruzione delle vie aeree, utilizzando volontari sani, era uno studio a singolo centro; i soggetti erano sottoposti ad una broncoscopia con sola biopsia[4].

I pazienti erano reclutati dalle cliniche toraciche del London Chest Hospital e attraverso inserzioni. L'approvazione del Comitato Etico fu ottenuta dall'East London e dalla City Health Authority, Comitato Etico di ricerca per ogni studio; ai soggetti veniva fatto firmare un consenso informato. Soggetti idonei erano maschi o femmine, di età compresa tra i 40 e gli 80 anni, fumatori o ex fumatori di più di 10 pacchi l'anno, con un FEV_1 dal 25 all'80% del teorico, che non aumentava più del 15% o di 200 ml dal basale, dopo inalazione di 200 µg di salbutamolo, e con un rapporto $FEV_1/FVC < 70\%$. Erano esclusi, soggetti che presentavano problemi di salute severi concomitanti, fragili psicologicamente, sottoposti a trattamento immunosoppressivo, o con una infezione toracica contratta nelle 8 settimane precedenti. Ai soggetti che assumevano cortisonici inalatori veniva ritirato il farmaco e dovevano essere in condizione stabile per un minimo di 8 settimane, prima della prima biopsia. Gli stessi, in caso di sintomatologia, ricevevano salbutamolo o ipatropio bromuro.

Al momento del reclutamento, tutti i pazienti erano sottoposti ad un esame fisico completo, a prove di funzionalità respiratorie basali, includendo FEV_1, FVC, e picco di flusso con uno spirometro rolling seal (Sensor Medics; Yorba Linda, CA) e al test di reversibilità con salbutamolo. I test fisiologici venivano eseguiti in accordo con le linee guida della American Thoracic Society[13]. Veniva effettuata l'emogasanalisi dal lobo auricolare (Emogasanalizzatore modello 278, Ciba-Corning; Medfield,MA) su tutti i pazienti del gruppo 1 e sui pazienti di grado severo del gruppo 2. In aggiunta, veniva effettuato l'esame emocromo, il pannello coagulativo, l'ECG, e la radiografia del torace come definito dal protocollo di ricerca. Statistiche descrittive, furono ottenute usando un software di statistica SPSS (SPSS; Chicago,IL).

Broncoscopia

La broncoscopia a fibre ottiche, per tutti i gruppi, veniva effettuata su pazienti non ospedalizzati nell'unità endoscopica del London Chest Hospital. I soggetti venivano sottoposti alla broncoscopia in accordo con le raccomandazioni dell'American Thoracic Society[11]: a digiuno dalla mezzanotte, venivano convocati il giorno dopo e venivano controllati i parametri di base. Tutte le broncoscopie erano effettuate di mattina; tutti i soggetti, eccetto quelli di gravità lieve, ricevevano 2.5 mg di salbutamolo nebulizzato e durante la broncoscopia erano continuamente monitorati attraverso la pulsossimetra, e ricevevano ossigeno attraverso la cannula nasale come richiesto. Il broncoscopista praticava a tutti lidocaina spray sull'orofaringe, e da 2.5 a 10 mg di midazolam in vena. Lidocaina 4% veniva iniettata attraverso il broncoscopio sulle corde vocali, e successivamente lidocaina 2% era utilizzata per l'albero tracheo-bronchiale. Il broncoscopio era inserito attraverso il naso quando possibile; la via buccale, invece, era utilizzata come seconda possibilità. Le biopsie bronchiali venivano effettuate sulla carena dei bronchi di secondo ordine, dei lobi medio e inferiore di destra, usando un broncoscopio (Pentax FB-19TX;Pentax; Tokyo, Giappone) e pinze (Pentax x1718A; Pentax) o l'Olympus FB 20-C (Olympus; Tokyo, Giappone). Il BAL veniva effettuato attraverso l'instillazione di soluzione fisiologica fino a 180 ml, con un intervallo di 30 secondi, seguita dall'aspirazione. Dopo la broncoscopia i pazienti stavano in osservazione e venivano monitorati i segni vitali e l'ossimetria. Venivano quindi congedati dopo un minimo di 2 ore di osservazione, una volta fuori pericolo, capaci nuovamente di inghiottire e una volta che le osservazioni risultavano soddisfacenti. A tutti veniva dato un numero di telefono per le emergenze e venivano seguiti per 2 settimane. Le complicanze venivano documentate sia durante la broncoscopia sia alla visita clinica di controllo.

RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti e i risultati dei test polmonari sono riportati nella Tabella 1. I risultati

Tabella 1—*Caratteristiche dei pazienti**

Caratteristiche	Minimo	Massimo	Media	SEM
Età	40	78	63.4	1.2
Pacchetti/anno	14.5	196	53.8	4.8
Picco di flusso, l	70	420	256	10
FEV_1, l	0.64	2.7	1.39	0.064
FEV_1 % teorico	23	75	47.9	1.8
FEV_1 /FVC, %	25	70	49	0.01
Reversibilità	– 2.5	17.1	10.4	1.69
$FEF_{25-75\%}$	8.2	30.4	17.0	1.0
KCO, %	17.8	110.0	53.9	3.0
pH7.37	7.46	7.4	0.04	
PaO_2 in aria ambiente, kPa	7.2	10.6	9.1	0.1
$PaCO_2$, kPa	4.8	6.7	5.7	0.08

* $FEF_{25-75\%}$ = massimo flusso espiratorio medio; KCO: coefficiente di trasferimento; i soggetti con reversibilità del 17.1% avevano un FEV_1 di 1.05 l e un incremento assoluto nel FEV_1 di solo 0.18 l dopo inalazione di salbutamolo.

della funzione polmonare all'inizio degli studi sono i seguenti: FEV_1 medio 1.3 L (SEM 0.006 L), FEV_1 predetto percentuale 46,1% (SEM 2.1%). Usando i criteri della British Thoracic Society, 11 pazienti presentavano malattia di grado lieve, 28 di grado moderato, e 18 pazienti di grado severo[14].

Si sono documentati 5 eventi avversi. Un paziente nel gruppo di grado moderato ebbe un broncospasmo severo che necessitò di 4 giorni di trattamento in ospedale con broncodilatatori nebulizzati, antibiotici, e prednisolone orale. Non presentava, al momento del reclutamento dello studio, una significativa responsività al broncodilatatore. Fu successivamente ri-randomizzato per unirsi allo studio e fu sottoposto ad una seconda broncoscopia, senza complicanze. Un paziente nel gruppo di grado severo ebbe uno pnemotorace che necessitò di 7 giorni di trattamento ospedalizzato con drenaggio intercostale. Ambedue questi pazienti furono sottoposti sia a biopsia che a BAL. Ci furono tre episodi di emottisi, due con dolore pleurico (nel gruppo del BAL), che si risolsero senza trattamento. Non ci furono decessi, e tutti i pazienti racuperarono completamente e senza sequele a lungo termine.

Tutti i pazienti erano monitorati durante la broncoscopia con la pulsi-ossimetria. Furono osservate cadute della saturazione dell'ossigeno (la più bassa 88%) durante il BAL e in seguito a tosse prolungata. Queste cadute erano transitorie e furono trattate con successo con supplemento di ossigeno. Il flumazenil fu somministrato per opporsi alla sedazione in una occasione per il paziente che ebbe il broncospasmo severo. Un paziente dello studio 1 ebbe un'insufficienza respiratoria di tipo 2 trattata con ossigeno terapia a lungo termine. Egli fu sottoposto a biopsia bronchiale e a BAL in due occasioni a distanza di tre mesi e senza complicanze.

Nel gruppo dell'emorragia primaria, un paziente con BPCO severa ebbe un'emorragia nella seconda broncoscopia, che fu controllata con lavaggio bronchiale con soluzione salina fredda. Egli fu mandato a casa nello stesso giorno dopo l'osservazione. Gli altri due pazienti non necessitarono di intervento.

I tre eventi avversi significativi accaddero nel gruppo di BPCO di grado da moderato a severo, mentre nessuno nel gruppo di grado lieve. Abbiamo riscontrato un'incidenza del 2% di eventi avversi che necessitarono di trattamento in ospedale e un'incidenza del 3.1% di emottisi che non necessitarono di intervento.

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che l'indagine broncoscopica può essere praticata con sicurezza in pazienti selezionati con BPCO, finanche in quelli con ostruzione severa delle vie aeree. I nostri pazienti erano attentamente selezionati per escludere soggetti con significative patologie concomitanti, ed essere in fase stabile di malattia (assenza di recenti riacutizzazioni), e di qui essere considerati sicuri per broncoscopia. Venne usata la minima quantità di sedativo per permettere al paziente di sopportare l'esame. Fu somministrata lidocaina topica come anestetico locale per sopprimere la tosse.

Per ragioni di sicurezza, biopsie e lavaggio furono eseguite solo nei lobi medio e inferiore di destra, sebbene i rimanenti lobi furono anche ispezionati in successione per escludere altre patologie endobronchiali. In accordo con le linee guida sopracitate, si prelevarono sei campioni bioptici[11], sebbene studi più recenti suggeriscono che possono essere ottenuti tranquillamente fino a 10 campioni bioptici[15].

Non osservammo problemi di insufficienza respiratoria, né durante né dopo l'esame, che non fossero suscettibili a correzione con ossigeno a bassi flussi. Questa è una osservazione molto importante, considerando che noi somministravamo midazolam a pazienti con BPCO severa, che potevano essere più suscettibili ad effetti deprimenti sull'apparato respiratorio.

Il paziente che ebbe uno pnemotorace alla seconda broncoscopia aveva una BPCO severa con esteso enfisema bolloso e un FEV_1 del 25% del teorico. Analizzammo attentamente i prelievi bioptici e non trovammo evidenza di biopsie transbronchiali involontarie. Si è così ipotizzato che lo pnemotorace venne causato dall'incremento della tosse durante l'esame che aveva provocato innalzamento della pressione intratoracica, conducendo alla rottura di una bolla. Il paziente fu ricoverato, ma non fu riscontrata un' ulteriore diminuzione della funzione polmonare.

Il paziente con broncospasmo severo, che fu reclutato, aveva una BPCO moderata. Era, in atto, fumatore che aveva avuto recenti e numerosi ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni. Non mostrava segno di significativa risposta al broncodilatatore, né al momento del reclutamento né in altre occasioni. La sua degenza dopo la broncoscopia non oltrepassava la normale durata, ed egli continuò a partecipare allo studio e fu sottoposto alla seconda broncoscopia senza complicanze.

La broncoscopia a fibre ottiche è un'indagine relativamente invasiva per studiare pazienti con BPCO, ma permette di individuare patologie endobronchiali coesistenti, e permette di ottenere campioni multipli, sia di tessuto, che di materiale di stato fluido, per ricerca e scopi diagnostici. Inoltre, può essere eseguito lo spazzolato bronchiale, il quale può essere una tecnica utile per lo studio dell'epitelio, ed è stato anche eseguito, per mezzo di un broncoscopio ultrafine, al fine di ottenere campioni, delle vie aeree distali[16].

Abbiamo dimostrato che, in questo gruppo di studio è possibile utilizzare per il BAL una quantità di 180 ml, senza complicazioni. L'utilizzo di una quantità maggiore necessiterebbe di ulteriore valutazione. Per ragioni di sicurezza, vi invitiamo a evitare l'uso della broncoscopia in pazienti con patologie multiple, in particolare con patologie cardiache concomitanti. Raccomandiamo il monitoraggio della pulsossimetria durante l'esame, e un monitoraggio nelle 2 ore successive all'indagine. È inoltre importante fornire al paziente un numero telefonico di emergenza per permettere di comunicare la presenza di sintomi dopo l'esame.

Abbiamo dimostrato la presenza di un'incidenza del 2.0% di complicanze richiedenti l'ospedalizzazione e un'incidenza del 3.1% di emorragia non richiedente trattamento, in un gruppo di pazienti di BPCO di severità mista, incluso soggetti di grado severo (il più basso FEV_1 0.64 l [23% del teorico]).

Possiamo concludere affermando che la broncoscopia a fibre ottiche, le biopsie endobronchiali, e il BAL con soluzione salina fino a 180 ml, possano essere eseguite in pazienti selezionati con BPCO, con una bassa incidenza di complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1 Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. Lancet 1997; 349:1498–1504

2 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1993; 147:301–306

3 Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P, et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:629–632

4 O'Shaughnessy T, Ansari TW, Barnes NC, et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of $CD8^+$ T lymphocytes with FEV_1. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:852–857

5 Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, et al. Subepithelial immunopathology of large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2000; 15:512–516

6 Spanevello A, Migliori GB, Sharara A, et al. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. Clin Exp Allergy 1997; 27:1138–1144

7 Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, et al. A comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53:953–956

8 Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:530–534

9 Rytila PH, Laitinen A, Lindqvist A, et al. Comparison between bronchial biopsy and induced sputum in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:A515

10 Jarjour NN, Peters SP, Djukanovic R, et al. Investigative use of bronchoscopy in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:692–697

11 Workshop summary and guidelines: investigative use of bronchoscopy, lavage and bronchial biopsies in asthma and other airway diseases. J Allergy Clin Immunol 1991; 88:808–814

12 Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1592–1596

13 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107–1136

14 Group of the Standards of Care Committee: BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52(suppl 5):S1–28

15 Humbert M, Robinson DS, Assoufi B, et al. Safety of fibreoptic bronchoscopy in asthmatic and control subjects and effect of asthma control over two weeks. Thorax 1996; 51:664–669

16 Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278:L906–L913

Fattibilità di un allenamento intensivo ad intervalli per i muscoli respiratori nei pazienti affetti da BPCO*

Gavin Sturdy, BSc; David Hillman, MD; Daniel Green, PhD; Sue Jenkins, PhD; Nola Cecins, MSc; Peter Eastwood, PhD

Introduzione: **L'allenamento specifico dei muscoli respiratori nei pazienti con BPCO può determinare il miglioramento della funzione di tali muscoli, ma il grado di miglioramento appare essere dipendente dall'entità del carico di lavoro imposto dall'allenamento. Allenamenti con carichi di lavoro elevati non sono facilmente eseguibili utilizzando le tecniche convenzionali di carico costante, ma possono essere effettuati utilizzando tecniche di allenamento ad intervalli.**
Metodi: **Per valutare la fattibilità di un allenamento intensivo dei muscoli respiratori, nove soggetti con BPCO di grado moderato-severo (FEV_1 34 ± 12% del predetto [media ± SD]) hanno completato un programma di otto settimane di allenamento dei muscoli respiratori ad intervalli associato ad un programma di allenamento generale. Il programma di allenamento prevedeva tre sessioni di 20 minuti per settimana, ogni sessione comprendeva sette periodi di due minuti di respirazione contro una soglia di resistenza inspiratoria costante, ed ogni periodo era separato dal successivo da un minuto di respirazione libera. La pressione inspiratoria veniva progressivamente aumentata. La forza (massima pressione inspiratoria generata contro un via aerea occlusa [PImax]) e la resistenza (massima pressione generata contro una pressione inspiratoria di soglia progressivamente crescente [Pthmax]) dei muscoli respiratori veniva misurata prima ed immediatamente dopo il periodo di allenamento di 8 settimane.**
Risultati: **A partire dalla terza seduta di allenamento (prima settimana) i pazienti respiravano contro una soglia che richiedeva la generazione di una pressione pari al 68 ± 5% della PImax pre-allenamento. All'ottava settimana di allenamento, tale soglia era aumentata fino al 95 ± 12% rispetto alla PImax pre-allenamento. Alla fine del programma di allenamento la PImax era incrementata del 32 ± 27% ($p < 0,05$), la Pthmax era aumentata fino al 56 ± 33% ($p < 0,05$), e il rapporto Pthmax/PImax era aumentato al 20 ± 20% ($p < 0,05$).**
Conclusioni: **Questo studio ha dimostrato che è possibile effettuare un allenamento ad alta intensità, ad intervalli, dei muscoli respiratori in pazienti con BPCO di grado severo-moderato, ottenendo un significativo miglioramento della forza e della resistenza dei muscoli respiratori con sedute di allenamento tre volte la settimana per otto settimane.**

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:18-27)

Parole chiave: riabilitazione polmonare; allenamento dei muscoli respiratori; soglia di resistenza

Abbreviazioni: FRC = capacità funzionale residua; ISWT = incremental shuttle walking test; PImax = pressione inspiratoria massima generata contro una via aerea occlusa; Pth = pressione soglia; Pthmax = pressione massima generata contro una soglia pressoria inspiratoria progressivamente crescente; RV = volume residuo; 6MWT = 6-min walk test

*Da Departments of Pulmonary Physiology (Dr. Eastwood e Dr. Hillman) and Physiotherapy (Ms. Cecins), Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands; Department of Human Movement and Exercise Science (Dr. Green e Mr Sturdy), University of Western Australia, Perth; School of Physiotherapy (Dr. Jenkins), Curtin University of Technology, Bentley, Western Australia.
Lo studio è stato supportato dal finanziamento n. 212016 del National Health and Medical Research Council (Australia).
Manoscritto ricevuto il 20 febbraio 2002; revisione accettata l'8 luglio 2002.
Corrispondenza: Peter R. Eastwood, PhD, Department of Pulmonary Physiology, Sir Charles Gairdner Hospital Ave, Nedlands, WA, Australia 6009; e-mail:eastwood@cygnus.uwa.edu.au
(CHEST 2002; 122:584-589)

Nei pazienti affetti da BPCO la forza e la resistenza dei muscoli respiratori risultano essere ridotti. La ragione di ciò comprende l'aumento del lavoro respiratorio dovuto a iperinflazione, scarsa nutrizione e generale decondizionamento[1]. Attualmente, nei pazienti affetti da BPCO i programmi tradizionali di riabilitazione con esercizi standard sono ampiamente utilizzati per migliorare la capacità di esercizio di tutto il corpo, la qualità della vita e la dispnea. Tuttavia, non è chiaro se tali programmi di riabilitazione sono in grado di migliorare la funzionalità dei muscoli respiratori, infatti esi-

stono in letteratura studi che dimostrano un reale miglioramento della funzione dei muscoli respiratori[2-7] ed altri dimostranti l'esatto contrario[8-13]. È da osservare che gli studi che documentano un reale miglioramento nella funzionalità dei muscoli respiratori in risposta ad un allenamento (training) totale, riguardante cioè tutto il corpo, hanno utilizzato programmi con una frequenza, durata e intensità di allenamento usualmente maggiori di quanto sarebbe stato il caso. Bisogna anche rilevare che l'entità del miglioramento osservato in questi studi è minore di quello ottenuto in altri che hanno utilizzato un allenamento specifico e mirato per i muscoli respiratori[2,3,7-9,14-19]. Tale training specifico solitamente comprende la respirazione ad aumentati livelli di ventilazione oppure contro resistenze meccaniche esterne. Non è chiaro se poi il risultante miglioramento nella funzionalità dei muscoli respiratori porti anche ad un miglioramento delle prestazioni di tutto il corpo, in quanto ci sono studi dimostranti un'aumentata capacità e resistenza all'esercizio fisico[14-16,19-22] così come ne esistono altri attestanti l'assenza di tali effetti[7,17,23,24]. Conseguentemente, le attuali linee guida per la riabilitazione polmonare non includono il training dei muscoli respiratori tra le loro raccomandazioni[25].

I contraddittori risultati riguardanti i benefici del training dei muscoli respiratori, potrebbero derivare o da programmi di allenamento non adeguati o dall'utilizzo di parametri di valutazione imprecisi. Nella stesura di un programma di allenamento, la modalità, la frequenza, la durata e l'intensità dovrebbero essere di un livello sufficiente ad indurre un adattamento centrale e periferico dei muscoli respiratori. Tutto ciò porta di conseguenza anche ad un miglioramento della funzione dei muscoli scheletrici periferici[26,27]. Sebbene la maggior parte degli studi sul training dei muscoli respiratori ha utilizzato bassi carichi, sono stati osservati ottimi miglioramenti in risposta ad un training ad alti carichi[26,27]. Inoltre, molti di questi studi non hanno valutato il potenziale effetto dell'apprendimento nei loro risultati.

Abbiamo ipotizzato che un programma che adotti i principi di un training ad intervalli dovrebbe permettere una rapida progressione verso un allenamento che utilizzi resistenze relativamente alte. Un training ad intervalli permette di utilizzare resistenze molto alte e ripetibili nel tempo, intervallando periodi sotto sforzo a periodi di recupero ed è un ottimo metodo per massimizzare il rendimento di programmi di allenamento utilizzati per incrementare le prestazioni atletiche[26,27]. Il grado di risposta al training è proporzionale alla durata e all'intensità dello stimolo utilizzato[27]. In base alle nostre conoscenze, questo principio è stato applicato all'allenamento dei muscoli respiratori solo in due studi precedenti[7-16], dove il raggiungimento di carichi massimi di allenamento permetteva di ottenere, rispettivamente, pressioni approssimativamente del 52% e del 63% della massima pressione inspiratoria generata contro una via aerea chiusa (PImax).

Poiché l'entità della risposta all'allenamento aumenta con l'aumentare delle resistenze, abbiamo pensato di applicare carichi di resistenze maggiori rispetto a quelli utilizzati negli studi precedenti. Il nostro scopo è stato quello di sviluppare un regime di facile applicabilità e rapido; a tal fine, abbiamo elaborato un programma che utilizzava lo stesso rapporto lavoro/recupero dal principio alla fine, aumentando sistematicamente lo stimolo dell'allenamento attraverso resistenze via via crescenti. Al contrario degli studi precedenti, le resistenze sono state aumentate attraverso sedute al massimo del tollerabile. Abbiamo richiesto al programma di: (1) essere realizzato in associazione ad un programma generale di riabilitazione, (2) essere tollerabile per pazienti con BPCO di grado moderato e severo, e (3) dare risultati solo quando eseguito per almeno tre volte a settimana. I parametri di valutazione adottati avrebbero potuto aiutare a determinare i meccanismi alla base di ogni miglioramento nella funzione dei muscoli respiratori. Volevamo, soprattutto, distinguere i cambiamenti nella forza intrinseca e nella resistenza dei muscoli respiratori dalle modificazioni nel modello respiratorio adottato in risposta allo sforzo o dai cambiamenti nella percezione della dispnea o della fatica.

Materiali e metodi

Soggetti

I soggetti sono stati reclutati da un gruppo di pazienti ambulatoriali affetti da BPCO che avevano programmato di iniziare un programma di riabilitazione polmonare. I criteri di inclusione richiesti erano un'età minore di 75 anni, un'ostruzione delle vie aeree da moderata a severa (FEV_1 < 65% del predetto), minimamente reversibile, una terapia farmacologia stabile e l'assenza di patologie concomitanti che potevano limitare in maniera significativa la capacità all'esercizio fisico. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Ospedale "Sir Charles Gairdner" e prima della partecipazione allo studio è stato richiesto un consenso scritto informato.

Disegno dello studio

Ogni soggetto è stato studiato per un totale di undici settimane. Durante le prime due settimane furono ottenute le misurazioni della funzione polmonare a riposo, della funzione dei muscoli respiratori, della capacità all'esercizio fisico (cicloergometria incrementale, 6-min walk distance [6MWD], e incremental shuttle walking test [ISWT]), e della qualità della vita. I soggetti sono stati poi sottoposti ad un programma di training di 8 settimane che consisteva in 3 sedute a settimana, ognuna delle quali prevedeva la partecipazione ad un programma di esercizi generali di 60 min che era subito dopo seguito da uno specifico

allenamento per i muscoli respiratori di 20 min. Immediatamente dopo queste 8 settimane, i soggetti venivano rivalutati nell'arco di una settimana riguardo la funzione polmonare a riposo, la funzione dei muscoli respiratori, la capacità all'esercizio, la qualità della vita.

Test preliminari

Funzione polmonare a riposo: le misure ottenute sono state la capacità polmonare totale, ottenuta mediante un pletismografo corporeo (Collins; Braintree, MA), la FVC, il volume residuo (RV), il FEV_1 (pneumotacografo digitale, modello 400VR; Hewlett Packard; Walthan, MA) e il fattore di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO) (modello 1182; P.K. Morgan Ltd; Gillingham, UK).

Resistenza dei muscoli respiratori: per poter seguire ogni potenziale effetto di apprendimento, prima del programma delle otto settimane, sono state misurate la PImax e la resistenza dei muscoli respiratori in quattro occasioni a distanza di almeno 24 ore l'una dall'altra usando i metodi di seguito specificati. La resistenza dei muscoli respiratori è stata valutata usando una soglia di resistenza respiratoria progressiva[29]. I soggetti respiravano attraverso uno pneumotacografo collegato in serie ad una valvola a soglia inspiratoria modificata che richiedeva lo sviluppo di una pressione-soglia negativa (Pth) prima che il flusso inspiratorio fosse raggiunto[30,31]. L'altezza del sedile e del boccaglio sono state determinate durante il primo test e mantenute costanti per tutti quelli successivi. Ai soggetti non è stata data alcuna istruzione riguardante quale modello respiratorio adottare. La Pth è stata incrementata ogni minuto aggiungendo delle resistenze alla valvola fino a che il soggetto non era più in grado di sostenere la manovra nonostante l'incitamento (fallimento della manovra). L'incremento di resistenza per ogni minuto era identico per tutti i test pre e post training, essendo equivalente approssimativamente al 10% della PImax misurata nel corso del primo test.

Durante ogni test furono ottenute le misurazioni respiro per respiro della Pth (Microswitch; Honeywell; Freeport, IL), del flusso inspiratorio e del volume corrente (penumotacografo e trasduttore differenziale di pressione Fleisch; Valydine Engineering; Northridge, CA). La saturazione arteriosa dell'O_2, misurata al dito tramite un pulsoossimetro (Ohmeda 3700; Ohmeda; Boulder CO), veniva monitorata durante il test e lo stesso valeva per la PCO_2 transcutanea (TCM3; Radiometer; Copenhagen, Denmark). Il tempo di inspirazione e di espirazione venivano ottenuti attraverso un segnale di pressione. I movimenti della gabbia toracica e dell'addome venivano continuamente monitorati per mezzo di una pneumografia respiratoria ad induzione (Respitrace; Ardsley, NY) con dei trasduttori posti a livello dei capezzoli e dell'ombelico rispettivamente. Questi segnali erano calibrati da un manometro isovolumetrico e sommati elettronicamente per ottenere la misura della variazione di volume. I cambiamenti dei volumi polmonari fine-espiratori durante il test venivano determinati attraverso la somma dei segnali pneumografici sommati alla capacità funzionale residua (FRC) e a volume residuo (VR) ottenuto prima e dopo la respirazione sotto sforzo. Il volume polmonare fine espiratorio veniva espresso come percentuale del volume di riserva espiratoria (RV, 0%; FRC, 100%). Precedentemente abbiamo confrontato questo metodo di misurazione dei volumi di fine espirazione con le misure ottenute usando un pletismografo corporeo, in soggetti sani[32]. Tutti i dati sono stati registrati tramite un poligrafo a dodici canali diretti (Graphtec Corporation; Yokohama, Japan).

Durante i dieci secondi finali di ogni minuto venivano stimate la sensazione di dispnea e la percezione della fatica mediante la scala a 10 punti di Borg[33]. Prima di iniziare ogni attività, veniva ricordata ai partecipanti allo studio la differenza tra la "sensazione di disagio respiratorio" e quella di "sforzo per prendere un respiro"[34]. Alla fine di ogni minuto la scala analogico-visiva di Borg veniva posta di fronte al soggetto al quale veniva chiesto a quale punto o numero corrispondeva la propria sensazione al momento.

Forza dei muscoli respiratori: la forza dei muscoli respiratori venne misurata prima e immediatamente dopo ogni test di valutazione della resistenza dei muscoli respiratori (vedi sopra), misurando il picco di pressione sviluppato durante gli sforzi inspiratori massimali a FRC contro una via aerea chiusa (PImax)[35]. Una FRC costante fu assicurata per tutti gli sforzi attraverso un monitoraggio continuo del volume polmonare di fine espirazione tramite la somma dei segnali pneumografici. In ogni occasione le misurazioni venivano ripetute fino ad ottenerne tre che si differenziavano le une dalle altre non più del 5%. La più alta di queste veniva registrata come PImax.

Cicloergometria incrementale: 90 minuti prima del quarto test di valutazione della resistenza dei muscoli respiratori, ogni soggetto veniva sottoposto a test da sforzo incrementale su cicloergometro elettronico frenato (ER900; Jaeger; Hoechberg, Germany) il cui limite era rappresentato dai sintomi. Le misure dei gas respiratori scambiati, il pattern respiratorio e la ventilazione venivano esaminate utilizzando un sistema automatizzato per lo studio metabolico dell'esercizio fisico (Morgan Benchmark Exercise Test; PK Morgan Ltd). Dopo quattro minuti di riposo seduto, il paziente veniva istruito a iniziare a pedalare a 60-75 cicli al minuto. La resistenza iniziale era fissata a 20 W e veniva incrementata di 8 W al minuto fino a raggiungere lo spossamento fisico.

6MWD: il test veniva eseguito su una distanza di 45 metri e veniva valutata la massima distanza percorsa in sei minuti. Ogni soggetto eseguiva il test 2 volte in un periodo di tempo non superiore ai 30 min e poi veniva calcolata la distanza massima[36].

ISWT: il ISWT veniva realizzato utilizzando un protocollo standard[37]. Venivano eseguiti 2 test separati da un periodo di recupero di 30 minuti e poi veniva registrata la massima distanza percorsa.

Qualità della vita: ad ogni paziente veniva somministrato un questionario sulle patologie respiratorie croniche[38] che includeva quattro domande (dispnea, fatica, coinvolgimento emozionale e padronanza della propria vita).

Programma di allenamento

Esercizi generali di riabilitazione: subito dopo i test preliminari ogni soggetto veniva inserito in un programma di riabilitazione polmonare della durata di otto settimane, che prevedeva una serie di esercizi, supervisionati, tre volte a settimana con sessione della durata di circa un'ora. Il programma di allenamento enfatizzava esercizi di resistenza, concentrandosi sui maggiori gruppi muscolari degli arti inferiori ma prevedeva anche esercizi per gli arti superiori. Ogni seduta di esercizi cominciava con 20 min di camminata continua; ad ogni modo i pazienti che avvertivano una severa dispnea o una desaturazione marcata dell'O_2 adottavano un protocollo che prevedeva periodi di camminata intervallati da riposo (walk-rest-walk protocol). Seguivano quindi cinque serie di esercizi per gli arti superiori/inferiori. L'intensità fu progressivamente aumentata nel corso del periodo di training di otto settimane.

Training specifico per i muscoli respiratori: immediatamente dopo ogni seduta di riabilitazione generale, i soggetti partecipavano ad un programma specifico, supervisionato, di allenamento specifico per i muscoli respiratori della durata di 20 min. Nel corso di ogni seduta veniva richiesto ai soggetti di respirare attraverso una valvola a soglia inspiratoria portatile (HealthScan Products; Cedar Grove, NJ) per 2 min; a questo seguiva 1 min di recupero, nel corso del quale il paziente respirava attraverso la valvola senza resistenza. L'esercizio veniva eseguito per sette volte, per un totale di 14 min di respirazione sotto sforzo e 6 min di recupero. Per permettere ai pazienti di familiarizzare con la

valvola respiratoria portatile, durante la prima sessione di allenamento veniva applicata una bassa resistenza inspiratoria (pari al 20% della PImax pre-training). La resistenza veniva progressivamente aumentata così che alla terza seduta tutti i soggetti generavano una pressione inspiratoria equivalente almeno al 70% della PImax pre-training ad ogni respiro. Ai pazienti non veniva fornita alcuna istruzione riguardo il pattern respiratorio da adottare. La resistenza veniva ulteriormente incrementata nel corso delle otto settimane con lo scopo di portare i soggetti ad un livello che permettesse loro di completare l'intervallo finale di 2 min.

Test post-training

Nella settimana immediatamente successiva al programma di allenamento di otto settimane, venivano misurati nuovamente tutti i parametri di funzionalità respiratoria a riposo, funzionalità dei muscoli respiratori, capacità all'esercizio fisico e qualità della vita. La forza e la resistenza dei muscoli respiratori venivano valutate per due volte a distanza di 24 h l'una dall'altra e la cicloergometria incrementale precedeva il secondo test di misurazione della funzionalità dei muscoli respiratori di 90 min.

Analisi statistica

Per confrontare le modificazioni della funzione dei muscoli respiratoria da un test ad un altro, i cambiamenti del carico di allenamento da una settimana all'altra, e tutti i cambiamenti del pattern respiratorio, dei volumi polmonari, e della percezione della dispnea e dello sforzo prima e dopo il periodo di training, è stata utilizzata l'analisi ad una via della variazione delle misurazioni ripetute. Test *post hoc* sono stati utilizzati usando il sistema di correzione Bonferroni. Gli effetti del programma di allenamento sulla funzione polmonare, capacità di esercizio e qualità della vita sono stati valutati mediante il test *t* di Student per dati appaiati. Tutti i dati sono stati espressi come media ± SD; una $p < 0,05\%$ è stata considerata significativa.

RISULTATI

Sono stati reclutati in questo studio tredici pazienti. Due pazienti si sono ritirati dallo studio nelle prime due settimane a causa di un'esacerbazione della loro patologia respiratoria e altri due pazienti sono stati esclusi a causa della presenza di patologie cardiologiche non precedentemente indagate e rivelatesi durante il test col cicloergometro. Nove soggetti, sette uomini e due donne, di età compresa tra i 49 e i 74 anni (media ± SD, 63 anni ± 8) con un FEV_1 pari al 34 ± 12% del predetto ed un indice di massa corporeo pari a 26 ± 4 hanno completato l'intero studio. In un soggetto le misurazioni della forza e della resistenza dei muscoli respiratori sono state ottenute in sole tre occasioni prima del training e in un occasione dopo il training.

Cambiamenti nella funzione polmonare, nell'abilità all'esercizio fisico e nella qualità di vita

I volumi polmonari a riposo, i flussi espiratori massimi e la capacità di diffusione alveolo capillare non sono stati modificati dal programma di allenamento muscolare generale e respiratorio durato otto settimane (Tabella 1). L'abilità all'esercizio fisico è stata incrementata dall'allenamento, come è risultato evidente dal significativo aumento del massimo carico di lavoro sotto resistenza ottenuto durante il test col cicloergometro, durante il 6MWD e nella distanza percorsa durante il ISWT. I miglioramenti ottenuti nella misurazione della qualità di vita hanno raggiunto una significatività clinica così come statistica[39].

Training dei muscoli respiratori

I soggetti sono stati sottoposti durante i test preliminari ad uno sforzo inspiratorio sotto resistenza (usando uno stantuffo calibrato), ma non avevano mai utilizzato il dispositivo con boccaglio tenuto in mano prima di entrare nel training delle otto settimane. Di conseguenza, durante i primi due min. della prima seduta fu applicata una resistenza molto bassa (equivalente al 20% della PImax calcolata nel pre-training). Questa resistenza fu progressivamente aumentata durante gli intervalli successivi, così che alla fine della prima seduta di training la resistenza applicata fu del 66 ± 7% della PImax pre-training. A partire dalla terza seduta la resistenza è stata aumentata al 68 ± 5% della PImax. In seguito per tutto il rimanente training è stata mantenuta > 70%, ma veniva progressivamente aumentata cosicché alla fine delle otto settimane aveva raggiunto il 95 ± 12% della PImax (Fig. 1).

Cambiamenti nella funzione dei muscoli respiratori

Durante il corso dei quattro test pre-training sulla funzione dei muscoli respiratori, la PImax è aumentata del 20 ± 15% ($p < 0.05$, n = 8) e la massima pressione generata contro una soglia di resistenza inspiratoria progressivamente crescente (Pthmax) è aumentata del 31 ± 20% ($p < 0.05$, n = 8). Tra tutti i miglioramenti che si sono verificati durante le prime tre esposizioni, per quanto concerne la PImax e la Pthmax, non vi sono state significative differenze tra il terzo e il quarto test (60 ± 19 cm H_2O e 62 ± 19 cm H_2O, e 39 ± 14 cm H_2O e 41 ± 17 cm H_2O rispettivamente; n = 8). Risulta interessante notare che il rapporto PImax/Pthmax (65 ± 11%) non è cambiato nel corso dei quattro test pre-training ($p = 0.35$, n = 8).

Immediatamente dopo le otto settimane di training, le misurazioni della PImax e della Pthmax, sono state ripetute in due occasioni separate. Né la PImax, né la Pthmax né il rapporto Pthmax/PImax sono risultati significativamente differenti tra i due test post-training (rispettivamente: PImax 80 ± 17 cm H_2O e 77 ± 15 cm H_2O, Pthmax 61 ± 21 cmH_2O e 64 ± 25 cm H_2O, PImax/Pthmax 75 ± 16% e 81 ± 20%, n = 8). Pertanto, i valori medi ottenuti dai test pre-training tre e quattro sono stati confrontati con

quelli ottenuti dai due test post-training allo scopo di stabilire l'effetto del programma di training sulla funzione dei muscoli respiratori (Fig. 2). Nel soggetto che non ha eseguito tutti i test, i dati del test pre-training finale (il terzo) sono stati comparati col suo unico test post-training. Dopo il periodo di training, la PImax è incrementata del 32 ± 27% ($p < 0,05$, $n = 9$) e la Pthmax del 56 ± 33% ($p < 0,05$, $n = 9$). Il rapporto PImax/Pthmax è aumentato del 20 ± 20% ($p < 0,05$, $n = 9$).

Cambiamenti nel pattern respiratorio durante il training con soglia di resistenza inspiratoria progressiva

Le figure 3-5 mostrano il pattern respiratorio, le modificazioni nel volume polmonare di fine espirazione, e la sensazione di dispnea e di fatica durante il training con soglia di resistenza inspiratoria progressiva prima e dopo le 8-settimane del programma di allenamento. Il pattern respiratorio si è modificato in tutti i soggetti in risposta alle aumentate resistenze inspiratorie. Successivamente al training per un determinato carico di lavoro sono stati registrati un volume corrente maggiore e una minore frequenza respiratoria sebbene la ventilazione/minuto non abbia subito variazioni (Fig. 3). La riduzione della frequenza respiratoria è risultata essere una conseguenza dell'aumentato tempo espiratorio, considerando che il tempo inspiratorio non si era modificato (Fig. 4). Un aumento del volume corrente è stato ottenuto grazie ad un incremento medio del flusso inspiratorio. Il volume polmonare di fine espirazione è vicino a quello della FRC durante tutto lo studio, restando invariato durante tutte le otto settimane di training (Fig. 5). Dopo l'allenamento, i soggetti che ricevevano una resistenza pari alla massima raggiunta prima del training hanno riferito una minore fatica e una ridotta sensazione di dispnea (Fig. 5).

Tabella 1—*Modificazioni della funzione polmonare, della capacità di esercizio e della qualità della vita prima e dopo un programma di allenamento generale e specifico per i muscoli respiratori (n = 9)

Variabili	Prima dell'allenamento	Dopo l'allenamento
Capacità polmonare totale, L	7.5 ± 1.6	7.4 ± 1.5
% del predetto	123 ± 20	121 ± 19
FVC, L	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.8
% del predetto	81 ± 23	81 ± 14
RV, L	4.4 ± 1.5	4.1 ± 1.2
% del predetto	197 ± 63	183 ± 49
FEV_1, L	0.93 ± 0.31	0.96 ± 0.24
% del predetto	34 ± 12	36 ± 11
DLCO, mm/min/mmHg	12.1 ± 4.2	13.5 ± 4.9
% del predetto	55 ± 20	61 ± 24
$\dot{V}O_2$ peak, mL/kg/min	12.6 ± 4.0	13.6 ± 3.8
Max workload al cicloerg., W	65 ± 17	73 ± 15†
6MWD, m	484 ± 107	520 ± 78†
ISWT, m	330 ± 108	379 ± 108†
Qualità della vita, CRDQ		
Dispnea	19 ± 5	24 ± 6†‡
Emotività	40 ± 6	44 ± 3†‡
Fatica	18 ± 3	22 ± 3†‡
Sicurezza	20 ± 5	25 ± 3†‡

*I dati sono presentati come media ± SD. DLCO = capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbone; VO_2 peak = picco del consumo di ossigeno durante il test incrementale al cicloergometro.
†$p < 0.05$
‡Significatività clinica[39]

DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che un programma di allenamento specifico per i muscoli respiratori, di otto settimane, ad alta intensità e ad intervalli è realizzabile in pazienti con BPCO di grado moderato-severo. Il programma di training dei muscoli respiratori è stato realizzato in associazione ad un programma di riabilitazione generale ed è stato ben tollerato da tutti i partecipanti, ed ha determinato il raggiungimento di significativi miglioramenti per quel che riguarda la forza e la resistenza dei muscoli respiratori.

Training dei muscoli respiratori

È generalmente riconosciuto che un training ad alte resistenze è il più efficace per stimolare l'adattamento fisiologico nei muscoli scheletrici[26,27]. È tuttavia difficile mantenere costantemente elevati questi livelli di allenamento per periodi prolungati principalmente a

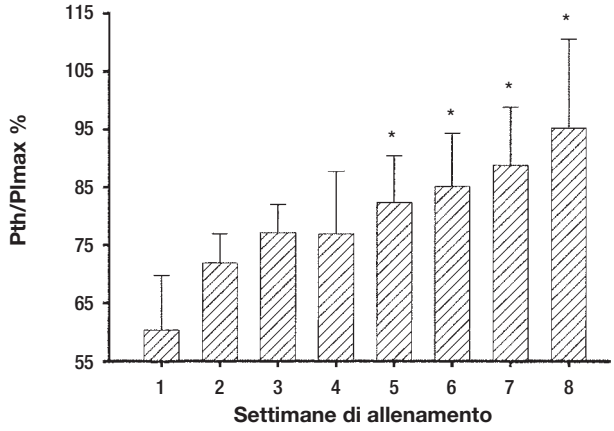

FIGURA 1. Progressivo aumento della resistenza nel corso delle 8 settimane di allenamento dei muscoli respiratori. Ogni barra rappresenta la resistenza media raggiunta durante le tre sessioni di allenamento settimanali (la Pth generata con ogni respiro veniva espressa come percentuale della PImax pre-allenamento). ($n = 9$; error bars ± SD). *$p < 0,05$ vs seconda settimana (la prima settimana è stata considerata come periodo di adattamento).

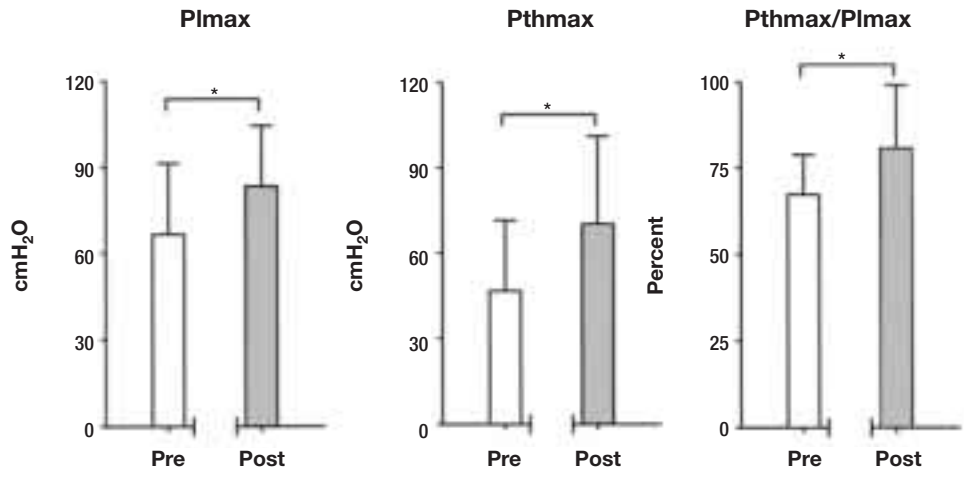

FIGURA 2. PImax e Pthmax prima (Pre, colonna vuota) e dopo (Post, colonna piena) il periodo di allenamento di 8 settimane. (n = 9, error bars ± SD) *p < 0,05.

causa dello sforzo anaerobico risultante con accumulo di acido lattico e conseguente comparsa della fatica muscolare. Di conseguenza, il carico di lavoro utilizzato nella maggior parte degli studi condotti sui muscoli respiratori è relativamente basso, con resistenze che variano dal 15 al 50% della PImax.

Un training ad intervalli che permette l'utilizzo di carichi di lavoro elevati da raggiungere ripetutamente, intervallati con dei periodi di recupero, è un metodo ben conosciuto per migliorare al massimo la forza dei muscoli scheletrici[26,27]. Il periodo di recupero concede il tempo necessario per il ripristino, almeno parziale, delle riserve energetiche di adenosina trifosfato e di creatina fosfato con un conseguente minor accumulo di acido lattico e quindi una riduzione della fatica muscolare. L'osservazione di tali premesse ha permesso di indurre miglioramenti sia della forza dei muscoli periferici sia della loro resistenza[26,27].

Per quanto ci risulta, ci sono solo due studi precedenti al nostro che hanno applicato questo tipo di allenamento ai muscoli respiratori in pazienti affetti da BPCO di grado da moderato a severo. Entrambi utilizzavano un dispositivo a soglia con boccaglio per l'allenamento. Preusser et al[16] hanno applicato tale tipo di allenamento su 12 soggetti con caratteristiche simili a quelle dei pazienti selezionati per il nostro studio (FEV_1 = 33% del predetto) per 12 settimane. Il pattern respiratorio veniva monitorato, la resistenza iniziale era pari al 52% della PImax e veniva incrementata ogni 4 settimane, mantenendola costante in relazione all'incremento della PImax

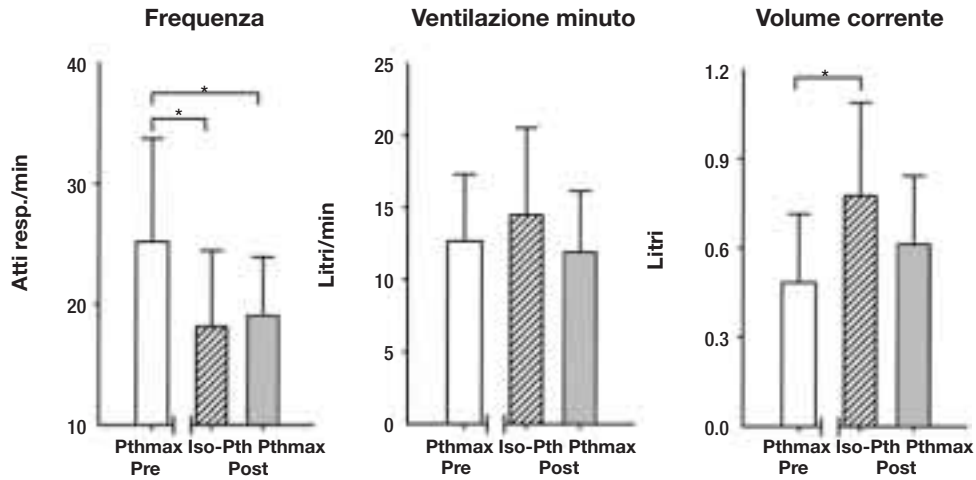

FIGURA 3. Pattern respiratorio durante il progressivo incremento della soglia di resistenza fino al massimo della soglia prima dell'allenamento (Pthmax Pre, barre vuote), e dopo l'allenamento ad una resistenza equivalente alla Pthmax pre-allenamento (Iso-Pth Post, barre con riempimento lineare), e dopo allenamento effettuato con una soglia massima di resistenza (Pthmax Post, barre piene) [n = 9, error bars ± SD]. *p < 0,05.

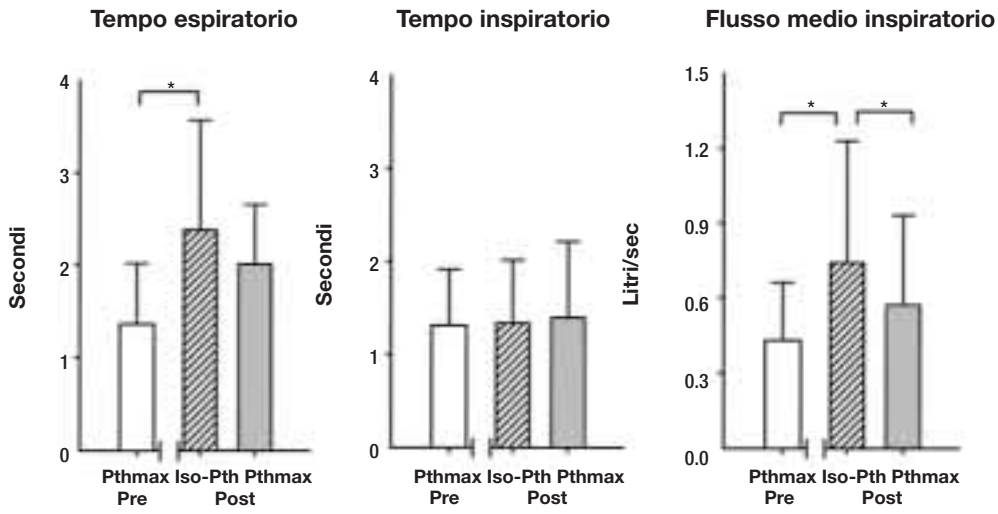

FIGURA 4. Pattern respiratorio durante il progressivo incremento della soglia resistenza prima e dopo l'allenamento. Guarda la legenda della figura 3 per le definizioni delle abbreviazioni (n = 9, error bars ± SD) *p < 0,05.

indotta dal training. Il numero di intervalli di lavoro e di periodi di recupero veniva aggiustato di settimana in settimana. Larson et al[7] hanno invece condotto un programma di training su un campione di pazienti con un FEV_1 pari al 55% del predetto per un periodo di 16 settimane; le sedute erano di 30 min ciascuna, 5 volte a settimana. Ogni seduta prevedeva un allenamento di 5 min per sei volte intervallato da periodi di recupero della durata variabile da 1 a 3 min. La resistenza fu incrementata dopo il terzo mese a partire da una iniziale pari al 31% della PImax pre-training, raggiungendone una pari al 63% della PImax nel corso dell'ultimo mese. Anche se questi studi hanno raggiunto resistenze generalmente maggiori rispetto a quelle utilizzate nei protocolli che adoperano resistenze costanti, non è chiaro se si sia raggiunta una potenza di allenamento tale da ottenere il migliore adattamento fisiologico dei muscoli respiratori. Poiché l'entità della risposta muscolare al training aumenta con l'aumentare della resistenza[27], abbiamo pensato di utilizzare resistenze maggiori, mirando a raggiungere e superare il 70% della PImax mediante un protocollo che era semplice (in quanto utilizzava durante tutta la durata dello studio lo stesso rapporto tra allenamento e recupero) e che permetteva un rapido incremento del carico di lavoro per un periodo di tempo relativamente breve (otto settimane).

In questo studio, abbiamo inizialmente utilizzato

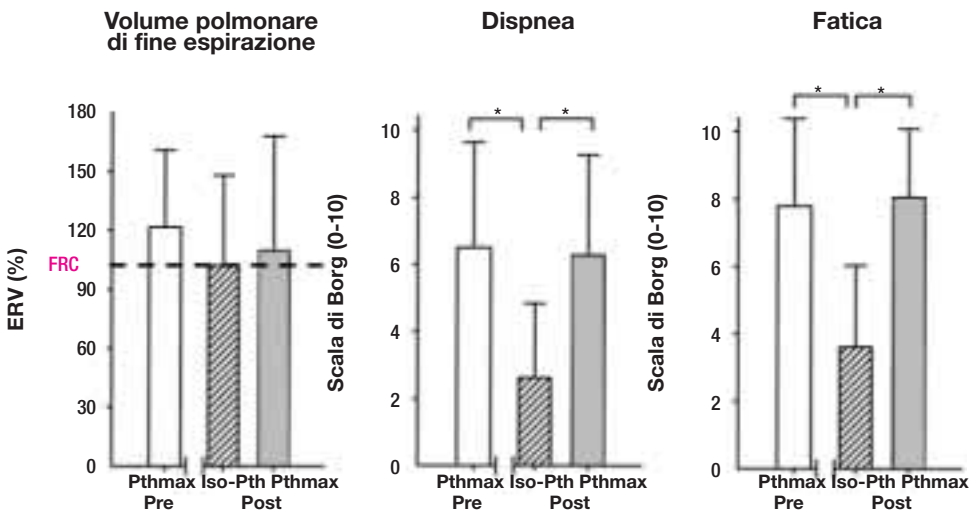

FIGURA 5. Modificazioni del volume polmonare e della sensazione di dispnea e di fatica durante il progressivo incremento della soglia di resistenza prima e dopo l'allenamento. ERV = volume di riserva espiratorio; 0% = RV; 100% = FRC. Guarda la legenda della figura 3 per le definizioni delle abbreviazioni (n = 9, error bars ± SD) *p < 0,05.

una resistenza iniziale più bassa (20% della PImax) per permettere ai pazienti reclutati di familiarizzare con il dispositivo a soglia inspiratorio. Tuttavia, tale bassa resistenza iniziale è stata rapidamente incrementata fino a valori molto alti nelle sedute successive, cosicché alla fine della prima sessione la resistenza utilizzata era pari al 66 ± 7% della PImax pre-training. Nei giorni di allenamento successivi, la resistenza veniva sistematicamente incrementata fino al massimo tollerato da ogni soggetto. Alla fine del programma di otto settimane, i pazienti respiravano contro una resistenza pari al 95 ± 12% della PImax pre-training. È tuttavia importante notare che la forza dei muscoli respiratori aumentava nel corso delle otto settimane in maniera tale che la resistenza utilizzata alla fine del programma di allenamento era pari al 71 ± 6% della PImax post-training, valore questo che era di gran lunga superiore a quello utilizzato nei precedenti protocolli[7,16] e che veniva raggiunto in un periodo di tempo più breve.

Forza e resistenza dei muscoli respiratori

Abbiamo osservato un incremento della PImax pari al 20 ± 15% nel corso dei quattro test preliminari, con un plateau nel livello delle performance raggiunte a partire dal terzo test. La rapidità di questi cambiamenti, che avvenivano prima che il programma di training fosse iniziato, suggerisce che alla base di tali modificazione ci fosse un miglioramento della coordinazione respiratoria neuromuscolare che era pertanto responsabile dell'aumento della PImax, piuttosto che variazioni della contrattilità muscolare. Indipendentemente dai meccanismi sottostanti, i nostri dati suggeriscono che, così come i soggetti normali, i pazienti con BPCO richiedono un periodo di apprendimento e di familiarizzazione prima che misurazioni riproducibili di PImax possano essere ottenute. Il mancato riconoscimento di tale effetto di apprendimento può indurre una sovrastima dell'effetto del training su apparenti miglioramenti nella funzione dei muscoli respiratori successivi al programma di allenamento.

Il programma di otto settimane di allenamento ad intervalli adottato in questo studio ha permesso un miglioramento della PImax pari al 32 ± 27%. L'entità di questo miglioramento è simile a quello ottenuto in precedenti studi di allenamento dei muscoli respiratori condotti su popolazioni di pazienti con caratteristiche simili a quelle dei nostri pazienti e che utilizzavano resistenze > 45% della PImax[2,3,8,16,18]. In generale, miglioramenti della PImax di minore entità sono stati riportati in studi che utilizzavano resistenze inferiori[15,16,19] o programmi di allenamento generali per l'intero corpo piuttosto che un allenamento specifico per i muscoli respiratori. È da osservare che il programma di training ad alta intensità ad intervalli ha determinato un miglioramento della forza dei muscoli respiratori, nonostante non includesse una componente di allenamento specifico per l'incremento della forza. Ciò potrebbe essere la conseguenza degli alti carichi di lavoro raggiunti durante il training, o dell'esercizio di respirare contro resistenza che richiede che la parte iniziale di ogni sforzo inspiratorio sia condotto con una contrazione quasi isometrica dei muscoli respiratori finchè la soglia pressoria non viene superata e segue il flusso.

Nel corso delle quattro sedute di test preliminari la Pthmax è aumentata del 31 ± 20%, con un plateau nel livello delle performance raggiunto a partire dal terzo test. Con riferimento a questo valore di plateau post apprendimento, la Pthmax aumentava dopo il programma di allenamento del 56 ± 33%. L'entità di questo incremento è confrontabile a quello ottenuto in altri studi che hanno utilizzato simili test di resistenza dei muscoli respiratori in pazienti con BPCO[2,7,8,14,40]. Tuttavia, è importante notare che questi studi, rispetto al nostro, hanno utilizzato programmi di allenamento che richiedevano più sedute di allenamento per settimana o un periodo di allenamento più lungo per raggiungere risultati simili a quelli ottenuti in questo studio. Mentre alcuni dei miglioramenti della resistenza osservati possono essere attribuiti all'aumento della forza dei muscoli respiratori (PImax), l'osservazione che il rapporto Pthmax/PImax aumentava dal 67 all'81% implica che altri fattori hanno contribuito al miglioramento della resistenza.

Il pattern respiratorio adottato in risposta all'aumentare della resistenza si è modificato con l'allenamento. Per resistenze equivalenti, c'è stata una riduzione della frequenza respiratoria ed un aumento del volume corrente e del flusso medio inspiratorio successivamente al training[28]. Una tale strategia rappresenta un modo efficiente di affrontare un soglia di resistenza inspiratoria, laddove una volta la soglia di pressione viene superata, il flusso varia indipendentemente dalla pressione[30], e sembra essere stata appresa nel corso delle 8 settimane del programma di training tramite l'utilizzo di un dispositivo impugnabile dotato di soglia di resistenza. Queste modificazioni del pattern respiratorio sono state accompagnate da una riduzione della sensazione di dispnea e di fatica per carichi di lavoro simili.

È possibile che il miglioramento nella funzione dei muscoli respiratori successivo al programma di allenamento sia stato una conseguenza del programma di esercizio generalizzato su tutto il corpo piuttosto che del programma di allenamento specifico per i muscoli respiratori. Mentre una tale questione non può essere affrontata direttamente sulla base dei dati ottenuti in questo studio a causa del-

l'assenza di un gruppo di controllo che abbia condotto esclusivamente il programma di allenamento generale per tutto il corpo senza aver compiuto l'allenamento specifico per i muscoli respiratori, l'analisi della letteratura scientifica ci suggerisce che tale ipotesi sia per lo meno improbabile. Mentre numerosi studi hanno dimostrato miglioramenti della forza dei muscoli respiratori tra il 5 ed il 27%[2-6] e /o della resistenza tra il 15 ed il 23%[2,6,7] in seguito a programmi di allenamento generali per tutto il corpo, altri non sono stati in grado di dimostrare alcun miglioramento né della forza[7-11] né della resistenza[3,8,9,12,13]. È da osservare, tuttavia, che tali studi che documentavano un miglioramento della funzione dei muscoli respiratori in risposta ad un programma di allenamento generale utilizzavano programmi di allenamento per l'intero corpo più intensi di quelli normalmente utilizzati in pazienti con BPCO di grado moderato-severo: training fino a 26 settimane[5], o di 4-5 giorni per settimana[3,7], o sedute di allenamento della durata di 2-3 ore[2,4,6]. È anche importante osservare che l'entità del miglioramento osservato in questi studi è minore di quello ottenuto utilizzando programmi specifici di allenamento dei muscoli respiratori, sia utilizzati insieme a programmi di allenamento generale[2,3,7-9] sia senza[7,14-19]. Pertanto, mentre è possibile escludere che un programma di allenamento generale eseguito ad un'intensità maggiore di quella utilizzata in questo studio potrebbe indurre alcuni miglioramenti nella funzione dei muscoli respiratori, è improbabile che ciò possa essere accaduto nel nostro gruppo di pazienti.

Non risulta neanche chiaro se i miglioramenti nella funzione dei muscoli respiratori possano indurre ad un miglioramento della funzionalità dell'intero corpo. Infatti, mentre alcuni studi dimostrano che il miglioramento della funzionalità dei muscoli respiratori aumentano la capacità di esercizio[14-16,19-22], altri non sono stati in grado di dimostrare alcun effetto[7,17,23,24]. Nel presente studio alla fine del programma di allenamento abbiamo riscontrato significativi miglioramenti nella capacità di esercizio generale dell'intero corpo e nelle misurazioni della qualità della vita. Tuttavia, poiché il training dei muscoli respiratori era associato al training generale, non è stato per noi possibile identificare il singolo contributo dei due tipi di training nel raggiungimento dei miglioramenti registrati. Una tale questione si sarebbe potuta affrontare solo se fosse stato incluso un gruppo di controllo che avesse eseguito il programma di allenamento generale senza eseguire il programma di training specifico per i muscoli respiratori. Tuttavia, non era scopo dello studio mettere a confronto i due tipi di allenamento, ma piuttosto indagare sulla fattibilità di un training che combinasse i due tipi di allenamento in un singolo programma di riabilitazione adatto a pazienti con BPCO di grado severo-moderato.

Questo studio fornisce una guida per meglio condurre altri studi randomizzati per indagare l'effetto dell'allenamento dei muscoli respiratori sulla capacità generale di esercizio. Questo studio dimostra che un programma di allenamento dei muscoli respiratori ad alta intensità ad intervalli può essere associato con successo ad un programma tradizionale di riabilitazione generale, risultando ben tollerato da parte di pazienti con BPCO di grado moderato-severo, e determina significativi miglioramenti nella forza e nella resistenza dei muscoli respiratori quando viene eseguito con sole tre sedute settimanali per otto settimane. Inoltre, bisogna sottolineare la necessità, laddove si effettuano studi simili, di riconoscere la presenza di un "effetto-apprendimento" nel valutare la variazione della forza e della resistenza dei muscoli respiratori.

Bibliografia

1 Rochester DF. Effects of COPD on the respiratory muscles. In: Cherniack NS, ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1991; 134–157

2 Dekhuijzen RPN, Folgering HTM, Van Herwaarden CLA. Target-flow inspiratory muscle training during rehabilitation in patients with COPD. Chest 1991; 99:128–133

3 Wanke T, Formanek D, Lahrmann H, et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. Eur Respir J 1994; 7:2205–2211

4 Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. Eur Respir J 1999; 13:125–132

5 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randonized trial. Am J Med 2000; 109:207–212

6 O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, et al. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1489–1497

7 Larson JL, Covey MK, Wirtz SE, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:500–507

8 Weiner P, Azgad Y, Ganam R. Inspiratory muscle training combined with general exercise reconditioning in patients with COPD. Chest 1992; 102:1351–1356

9 Chen HC, Dukes R, Martin BJ. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1985; 131:251–255

10 Couser JI, Martinez FJ, Celli BR. Pulmonary rehabilitation that includes arm exercise reduces metabolic and ventilatory requirements for simple arm elevation. Chest 1993; 103: 37–41

11 Simpson K, Killian K, McCartney N, et al. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. Thorax 1992; 47:70–75

12 Reis AL, Ellis B, Hawkins RW. Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1988; 93:688–692

13 Belman MJ, Kendregan A. Exercise training fails to increase

skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1981; 123:256–261
14 Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, et al. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease, impact on exercise capacity, dyspnea and quality of life. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1709–1714
15 Lisboa C, Villafranca C, Leiva A, et al. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance. Eur Respir J 1997; 10:537–542
16 Preusser BA, Winningham ML, Clanton TL. High- vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD. Chest 1994; 106:110–117
17 Flynn MG, Barter CE, Nosworthy JC, et al. Threshold pressure training, breathing pattern, and exercise performance in chronic airflow obstruction. Chest 1989; 95:535–540
18 Patessio A, Rampulla C, Fracchia C, et al. Relationship between the perception of breathlessness and inspiratory resistive loading: report on a clinical trial. Eur Respir J 1989; 2:587s–591s
19 Larson JL, Kim MJ, Sharp JT, et al. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1988; 138:689–696
20 Belman J, Mittman C. Ventilatory muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients. Am Rev Respir Dis 1980; 121:273–280
21 Pardy RL, Rivington RN, Despas PJ, et al. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1981; 123:421–425
22 Sonne LJ, Davis JA. Increased exercise performance in patients with severe COPD following inspiratory resistive training. Chest 1982; 81:436–439
23 Guyatt G, Keller J, Singer J, et al. Controlled trial of respiratory muscle training in chronic airflow limitation. Thorax 1992; 47:598–602
24 Levine S, Weiser P, Gillen J. Evaluation of a ventilatory muscle endurance training program in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133:400–406
25 British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. Thorax 2001; 56:827–834
26 Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1986
27 Fox EL, Mathews DK. Interval training: conditioning for sports and general fitness. Philadelphia, PA: Saunders, 1974
28 Eastwood PR, Hillman DR, Morton AR, et al. The effect of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1190–1196
29 Martyn JB, Moreno RH, Pare PD, et al. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. Am Rev Respir Dis 1987; 135:919–923
30 Nickerson BC, Keens TG. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. J Appl Physiol 1982; 52:768–772
31 Eastwood PR, Hillman DR. A threshold loading device for testing of inspiratory muscle performance. Eur Respir J 1995; 8:463–466
32 Eastwood PR, Hillman DR, Finucane KE. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading and role of muscle fatigue in task failure. J Appl Physiol 1994; 76:185–189
33 Borg G. Psychophysical basis of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14:377–381
34 Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. Chest 1995; 107:1590–1597
35 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis 1969; 99:696–702
36 Sciurba FC, Slivka WA. Six-minute walk testing. Sem Respir Crit Care Med 1998; 19:383–392
37 Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, et al. The development of the shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax 1992; 47:1019–1024
38 Guyatt GH, Berman L, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. Thorax 1987; 42:773–778
39 Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Control Clin Trials 1989; 10:407–415
40 Villafranca C, Borzone G, Leiva A, et al. Effect of inspiratory muscle training with an intermediate load on inspiratory power output in COPD. Eur Respir J 1998; 11:28–33

CHEST **Journal On-line**

Access *CHEST* on-line (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!

Il test del cammino dei 6 minuti*

Una misura rapida dello stato funzionale negli adulti anziani

Paul L. Enright, MD; Mary Ann McBurnie, PhD; Vera Bitter, MD; Russell P. Tracy, PhD; Robert McNamara, MD; Alice Arnold, PhD; Anne B. Newman, MD per il Cardiovascular Health Study

Obiettivi: **Determinare le possibili variabili correlate alla distanza totale percorsa nel test del cammino dei 6 minuti (6MWD) in un campione di popolazione di adulti di età ≥ 68 anni.**
Metodi: **La coorte del Cardiovascular Health Study durante il settimo controllo annuale è stata sottoposta al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) standardizzato.**
Risultati: **Hanno effettuato il test 2281 soggetti (68%) su 3333 partecipanti che avevano effettuato la visita clinica. Non si sono verificati eventi indesiderati. La media della 6MWD è stata di 344 m (DS, 88 m). Usando la metodica della regressione lineare, le variabili generali indipendenti associate con una minore 6MWD, nelle donne e negli uomini, sono state: età avanzata, peso maggiore, maggiore circonferenza vita, stretta di mano più debole, sintomi di depressione e riduzione delle capacità cognitive. Malattie o fattori di rischio indipendenti correlati con una minore 6MWD sono stati: ridotta PA alla gamba, uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e artrite per gli uomini e le donne; proteina C reattiva più elevata, ipertensione diastolica e basso FEV_1 per le donne, uso di digitale per gli uomini. I modelli di regressione lineare sono riusciti a spiegare il 30% circa della varianza nella 6MWD. Sono state in seguito descritte associazioni bivariate con una minore 6MWD: alterazioni nelle attività della vita quotidiana; riferito scarso stato di salute; minore cultura; razza non bianca; storia di malattia coronarica, attacchi ischemici transitori, ictus o diabete; alti livelli di proteina C reattiva, fibrinogeno o elevata conta leucocitaria.**
Conclusioni: **La maggior parte delle persone anziane residenti in comunità possono effettuare rapidamente e in maniera sicura, ambulatorialmente, questo test dello stato funzionale. Il test può essere usato per misurare clinicamente, in soggetti anziani, l'impatto di comorbidità multiple come malattie cardiovascolari, polmonari, artrite, diabete, disfunzioni cognitive e depressione, sulla capacità di esercizio e di resistenza. I valori predetti dovrebbero essere corretti secondo l'età del paziente, il sesso, l'altezza e il peso.**

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:28-39)

Parole chiave: cammino dei 6 minuti; anziani; esercizio; stato funzionale; insufficienza cardiaca

Abbreviazioni: 6MWD = distanza percorsa nel cammino dei 6 minuti; 6MWT = test del cammino dei 6 minuti; AAI = indice caviglia-braccio; ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ADL = attività della vita quotidiana; ATS = American Thoracic Society; AVAS = trasformazione additiva e di stabilizzazione della varianza; BMI = indice di massa corporea; CHF = insufficienza cardiaca congestizia; CHS = Cardiovascular Health Study; CI = intervallo di confidenza; CVD = patologia cardiovascolare; LVM = massa ventricolare sinistra; MI = infarto del miocardio; MMSE = Mini-Mental State Examination; TIA = attacco ischemico transitorio

*Da University of Alabama at Birmingham (Dr. Bittner), Birmingham, AL; PAD Clinical Trial Center (Dr. McBurnie), Seattle, WA; Pediatrics (Dr. Newman), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; University of Vermont (Dr. Tracy); University of Arizona (Dr. Enright) e libero professionista (Dr. McNamara), Phoenix, AZ; University of Washington Coordinating Center (Dr. Arnold), Seattle, WA.
Questa ricerca è stata finanziata con i contratti dal N01-HC-85079 al N01-HC-85086, N01-HC-35129 e N01-HC-15103 del National Heart, Lung and Blood Institute.
Manoscritto ricevuto il 6 novembre 2001; revisione accettata il 6 giugno 2002.
Corrispondenza: Paul Enright, MD, 4460 East Ina Rd, Tucson, AZ 85718; e-mail: lungguy@aol.com

(CHEST 2002; 122:387-398)

La valutazione della capacità di percorrere camminando una certa distanza rappresenta una misura rapida ed economica della performance individuale e componente importante della qualità della vita; essa infatti riflette la capacità di svolgere le normali attività quotidiane o, di converso, il grado di limitazione funzionale del soggetto[1]. Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) può essere effettuato da molti pazienti anziani, deboli e fortemente limitati che non possono svolgere i test standard (più costosi) della cicloergometria massimale o dell'esercizio su tapis roulant[2]. I test del cammino, nei pazienti più anziani, sono più affidabili di altri tipi di

misure della performance individuale come le alzate temporizzate dalla sedia o i sollevamenti pesi[3]. È noto che la distanza percorsa nel cammino dei 6 minuti (6MWD) si riduce in diversi tipi di malattie, come le malattie polmonari ostruttive, l'insufficienza cardiaca, le artriti e le malattie neuromuscolari[4,5].

Gli studi precedenti che hanno impiegato il 6MWT si sono limitati a pazienti con una singola patologia e non hanno considerato persone anziane estratte da un campione di popolazione di diverse comunità. Il Cardiovascular Health Study (CHS) è uno studio osservazionale prospettico su un campione della popolazione generale nato per valutare l'epidemiologia e i fattori di rischio associati con la patologia cardiovascolare (CVD) nell'età avanzata. Sono già state precedentemente descritte[6] le correlazioni delle quattro misure della performance individuale – velocità del passo, alzate temporizzate dalla sedia, forza della stretta di mano e pressione inspiratoria massimale – ottenute durante i controlli di base della coorte. Nel controllo di follow-up della coorte, è stato inserito il 6MWT standard, insieme con altri test sui fattori di rischio per malattie cardiovascolari e polmonari. Abbiamo ipotizzato che la 6MWD potesse essere associata con molti di questi fattori.

Materiali e metodi

Popolazione dello studio

I partecipanti del CHS sono stati scelti utilizzando una lista di eleggibilità di Medicare fornita dalla US Health Care Financing Administration per le quattro comunità partecipanti: Contea di Forsyth, North Carolina; Pittsburgh, PA; Contea di Sacramento, California e Contea di Washington, Maryland. Queste comunità si differenziano nelle proporzioni dei livelli di minoranze, educazione e reddito, grado di urbanizzazione, tassi di mortalità e disponibilità di assistenza sanitaria. I 5201 partecipanti della coorte iniziale dello studio sono stati reclutati ed esaminati dal 1989 al 1990. Nel 1992 e nel 1993 è stata arruolata una coorte aggiuntiva di 687 Afro-Americani per migliorare la rappresentatività dello studio. Il 6MWT è stato effettuato solo una volta, durante il settimo controllo clinico annuale della coorte originale e nel quarto controllo clinico annuale della coorte aggiuntiva (dal giugno 1996 al maggio 1997).

Sono stati utilizzati per l'inserimento nello studio i seguenti criteri di esclusione: istituzionalizzazione, malattia terminale; incapacità a deambulare, comunicare o fornire il consenso informato; possibilità di spostamento dall'area di residenza durante i successivi 3 anni. I partecipanti arruolati nel CHS erano più giovani, con maggiore livello culturale, nella maggioranza sposati e di razza bianca rispetto a coloro i quali hanno rifiutato o non erano eleggibili. Il disegno e il reclutamento del CHS sono descritti in dettaglio in altri lavori[7,8]. Il protocollo di ricerca è stato revisionato ed approvato da un comitato istituzionale di revisione per gli studi sugli esseri umani nei quattro centri clinici ed è stato ottenuto il consenso informato.

Esami

I partecipanti allo studio hanno completato le interviste previste sia a casa che presso il centro così come controlli approfonditi presso i centri in condizioni di base e durante le visite annuali. Non tutte le componenti sono state ripetute in ciascuna visita annuale. La statura è stata misurata, con un'approssimazione al centimetro più vicino, utilizzando uno stadiometro con ai piedi le calze e il peso è stato misurato utilizzando una bilancia a scala, ricalibrata mensilmente. La forza della stretta di mano è stata misurata utilizzando un dinamometro Jamar impostato alla seconda posizione di impugnatura. I partecipanti si trovavano seduti con i polsi in posizione neutra e il gomito flesso a 90°. La forza della stretta di mano è stata misurata tre volte per ciascuna mano ed è stato preso per la nostra analisi il valore più alto (in chilogrammi) della mano dominante del partecipante. È stato raccolto durante ciascun esame un elenco dei farmaci assunti[9], ma non è stata specificata l'indicazione per ciascun farmaco.

I partecipanti hanno valutato il loro stato di salute generale rispondendo alla domanda: "Come giudicherebbe, in complesso, la sua salute (eccellente, molto buona, buona, discreta o scarsa)?" La limitazione delle attività strumentali della vita quotidiana (ADL) è stata definita come la difficoltà ad eseguire una delle seguenti attività: lavori domestici leggeri o pesanti, shopping, preparazione dei pasti, gestione economica e uso del telefono. I sintomi della depressione sono stati giudicati utilizzando la scala della depressione modificata, da 0 a 30, del Center for Epidemiologic Studies[10]. La variabile della categoria *depressione* (un umore, non una categoria diagnostica) è stata definita da un punteggio ≥ 15. Un *buon supporto sociale* era stabilito con un punteggio ≥ 12 utilizzando una scala standard[11]. La funzione cognitiva è stata valutata da intervistatori esperti utilizzando un Mini-Mental Status Examination (MMSE) modificato[12], su una scala di punteggi da 0 a 100 (includendo sia la serie dei 7 che la pronuncia di "mondo" al contrario). Tutte le misure descritte finora sono state effettuate durante la stessa visita in cui è stato somministrato il 6MWT.

Dal 1992 al 1993, abbiamo misurato la pressione arteriosa sistolica di ciascun soggetto sia alla caviglia (arteria tibiale) che al braccio destro (arteria brachiale) a riposo in posizione supina, utilizzando un Doppler portatile e in seguito abbiamo calcolato l'indice caviglia-braccio (AAI), una misura subclinica sensibile di ridotto flusso ematico alle gambe[13]. È stato prelevato il sangue a digiuno ed effettuato un esame emocromocitometrico e la conta leucocitaria, esami ematochimici e livelli di lipoproteine plasmatiche[14]. All'esame di base è stata dosata la proteina C-reattiva in ciascuna coorte[15]. L'ecocardiogramma è stato effettuato durante le visite dal 1995 al 1996[16].

Valutazione di patologia cardiovascolare

Durante i controlli di base è stato valutato lo stato di salute attraverso la diagnosi medica riferita dallo stesso paziente. In caso di riferite patologie cardiovascolari, si sono utilizzati criteri standard che comprendevano i farmaci utilizzati e l'esame di dati come la PA, ECG[17], ecocardiografia e ultrasonografia carotidea[18] per la verifica della sussistenza e dell'entità. Gli eventi cardiovascolari verificatisi dopo la visita di base e prima del 6MWT sono stati studiati attraverso la visione dei referti medici e catalogati secondo dei criteri standard[19].

Valutazioni polmonari

La spirometria è stata eseguita secondo i criteri dell'American Thoracic Society (ATS)[20], con i valori di riferimento ottenuti precedentemente dai componenti sani della nostra coorte[21]. Lo stato di fumatore di ciascun partecipante a ciascuna visita è stato classificato in: non fumatore, ex fumatore o fumatore, utilizzando le risposte del questionario respiratorio standard DLD-78 dell'ATS[22].

I criteri di esclusione dal 6MWT comprendevano: uso regolare di un ausilio (bastone o girello); saturazione di ossigeno a

riposo < 90%; incapacità a deambulare per problemi muscoloscheletrici; dolore al torace nelle 4 settimane precedenti; infarto cardiaco, angioplastica o cardiochirurgia nei 3 mesi precedenti; frequenza cardiaca < 50 battiti/min a riposo (eccetto se il medico o l'infermiere avessero escluso che la causa della bradicardia fosse un blocco AV o un problema di conduzione); frequenza cardiaca > 110 battiti/min a riposo; cambiamenti acuti dell'onda ST-T all'ECG; rifiuto del partecipante o giudizio dello staff clinico che il partecipante non sarebbe stato in grado di completare il cammino in sicurezza (a discrezione del tecnico). Queste esclusioni sono state probabilmente conservative escludendo molti partecipanti che avrebbero potuto effettuare il test per loro desiderio e in sicurezza, perché i medici non potevano essere presenti in clinica durante tutti gli esami per valutare e trattare i partecipanti sintomatici.

6MWT

Il 6MWT è stato condotto secondo dei protocolli standard[23], utilizzando un corridoio con una lunghezza di 100 piedi delimitata da un nastro colorato sul pavimento. Ai partecipanti è stato detto che "lo scopo di questo test è di vedere a quale distanza può arrivare camminando per sei minuti". Quindi è stato spiegato loro di "camminare da un'estremità all'altra del corridoio al proprio passo, per coprire la maggiore distanza possibile". Ogni minuto i tecnici incoraggiavano i partecipanti con frasi standard "Sta andando bene" o "Continua ad andare bene" e fu specificato di non utilizzare altre frasi. I partecipanti potevano fermarsi o riposarsi durante il test, ma fu chiesto loro di ricominciare a camminare quanto prima potessero. I tecnici hanno utilizzato un contagiri meccanico per tener conto del numero dei giri completati e un timer elettronico con una suoneria che squillava 6 minuti dopo l'inizio del cammino. Prima dell'inizio del cammino e al termine dei 6 minuti, è stato mostrato ai partecipanti una scala della dispnea di Borg modificata[24], stampata su un cartoncino, ed è stato chiesto loro di "indicare il suo grado attuale di mancanza di fiato" su una scala da "0 = nulla affatto" a "10 = molto, molto grave". Alla fine del cammino, è stato chiesto se avessero provato qualcuno dei seguenti sintomi specifici: dispnea, dolore toracico, confusione o dolore alle gambe o altri sintomi.

Metodi statistici

Nelle analisi descrittive preliminari sono stati prodotti grafici delle frequenze, istogrammi e diagrammi con error bar per studiare le correlazioni bivariate con le distanze totali percorse. Per le associazioni bivariate sono stati utilizzati i test χ^2 di Pearson per valutare le correlazioni fra le variabili categoriche, le analisi dei test F della varianza per le correlazioni fra le variabili continue e categoriche e i test *t* per le correlazioni parziali fra le misure continue.

È stata effettuata un'analisi di regressione lineare multipla per determinare le relazioni tra la distanza totale percorsa e le variabili potenzialmente predittive. Le variabili sono state studiate per la linearità della relazione con la 6MWD utilizzando la trasformazione additiva e di stabilizzazione della varianza (AVAS) in S-Plus (StatSci; Seattle, WA)[25]. L'AVAS è una tecnica di regressione non parametrica che cerca di trovare trasformazioni uniformi che approssimano un modello additivo. Queste trasformazioni possono essere usate per suggerire forme funzionali appropriate per i modelli lineari standard. Sono state proposte trasformazioni lineari piecewise per l'AAI, la PA diastolica (solo nelle donne) e il MMSE, ed una forma quadratica per il peso che è stata approssimata per ridurre la collineareità fra i termini lineari e quadratici. I valori medi sono sembrati soglie ragionevoli per le trasformazioni piecewise. Le analisi sono state stratificate per sesso basandosi sui risultati delle analisi preliminari che proponevano differenze in alcune correlazioni in base al sesso, ma tutte le variabili inserite nel modello per un sesso, lo sono state anche per l'altro.

Sono state immesse una serie di regressioni stepwise in blocchi successivi di covariate. Le variabili candidate sono state suddivise nel modello nei seguenti gruppi: demografia (età, razza, indicatori di provenienza, minore o maggiore educazione scolastica); antropometria (indice di massa corporea [BMI], circonferenza vita, peso al quadrato, altezza in piedi e estensione delle braccia); malattie cliniche e subcliniche (prevalenza di diabete, artrite, angina, insufficienza cardiaca congestizia [CHF], claudicatio, infarto miocardio [MI], ictus e attacco ischemico transitorio [TIA], FEV_1, AAI, PA sistolica e diastolica brachiale e tibiale), indici infiammatori (fibrinogeno, conta leucocitaria e proteina C-reattiva); abitudine al fumo (attualmente, mai o ex); variabili ecocardiografiche (massa ventricolare sinistra [LVM], cinetica segmentaria di parete e percentuale di frazione d'accorciamento); farmaci (ß-bloccanti, diuretici, vasodilatatori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE], bloccanti dei canali del calcio, digitale, ipertensione, insulina, ipolipemizzanti e farmaci antinfiammatori non steroidei per entrambi i sessi ed estrogeni per le donne); e variabili della "funzione" (forza della stretta di mano, punteggio MMSE e punteggio di depressione). Per determinare le variabili candidate di ingresso e di uscita dal modello sono stati usati rispettivamente i valori di p 0.05 e 0.06. I termini piecewise sono stati inseriti nel modello basandosi sui test F parziali per la significatività simultanea di entrambi i coefficienti. Una volta che è stata completata la selezione stepwise, i modelli finali sono stati riesaminati utilizzando solo le variabili selezionate per minimizzare la quantità di dati persi. Utilizzando l'AVAS è stata riaffermata l'appropriatezza delle forme funzionali.

Non è stata effettuata correzione per le comparazioni multiple. Tutti i valori p sono presentati come misure relative della forza delle associazioni e non dovrebbero essere interpretate in maniera restrittiva a causa del notevole numero di test statistici effettuati. Le analisi sono state condotte utilizzando SPSS per Windows (Versione 9.0; SPSS; Chicago, IL)[26] e S-Plus[27].

Dato che la 6MWD era associata con l'età, il sesso, la razza, l'altezza e il peso, le equazioni di riferimento per il sottoinsieme di partecipanti sani sono state elaborate utilizzando queste variabili come predittive della 6MWD in un modello di regressione lineare. Sono stati esclusi dal sottoinsieme sano i partecipanti con fattori associati ad una più breve 6MWD.

Risultati

Esclusioni dal 6MWT e sicurezza

Dei 3333 partecipanti che hanno partecipato alla visita clinica fra il 1996 e il 1997, circa un terzo sono stati esclusi o hanno scelto di non provare il 6MWT (Tabella 1). Sono stati inclusi nelle analisi di questo studio i 164 partecipanti che hanno incominciato il cammino, ma si sono fermati prima che fossero passati i 6 minuti (*partial completers*). I soggetti che hanno completato il cammino (n = 2117) erano in maniera significativa più sani per molti aspetti rispetto ai *partial completers* o coloro che non avevano effettuato il test (Tabella 2). I soggetti con malattie cardiovascolari comuni (storia di angina, MI, CHF, claudicatio, TIA o ictus) sceglievano di provare o completavano il test con meno probabilità. La metà della coorte che non aveva effettuato la visita clinica (e il 37% di coloro che avevano effet-

Tabella 1—*Partecipazione, Esclusione e Completamento del 6MWT*

Variabili	n. (%)	
Rifiuta o incapace di partecipare	297	(6)
Intervistato fuori dalla clinica	1080	(23)
Eseguito visita clinica 9° anno	3333	(71)
Totale partecipanti 9° anno	4710	(100)
Dei 3333 pazienti che hanno eseguito la visita clinica del 9° anno		
Esclusi dal 6MWT per	766	(23)
Allarme all'ECG	31	
Ausilio	331	
Stenosi aortica	15	
FC < 50 b/m' o > 110 b/m'	153	
PA sistolica > 200 mmHg o diastolica > 110 mmHg	22	
IM recente, angioplastica, bypass	7	
Recente dolore toracico, dispnea o svenimento	84	
SaO_2 a riposo < 90%	1	
Discrezione del tecnico	122	
Non hanno partecipato al 6MWT (ragione sconosciuta)	158	(5)
6MWT non provato	128	(4)
Rifiutato all'intervista	34	
Fisicamente inabile	2	
Discrezione del tecnico	58	
Altro	34	
6MWT parzialmente completato	164	(5)
Si rifiuta durante la descrizione del 6MWT	3	
Fisicamente inabile	42	
6MWT interrotto dal tecnico	88	
Altra ragione, sconosciuta	31	
6MWT completato con successo	2117	(64)

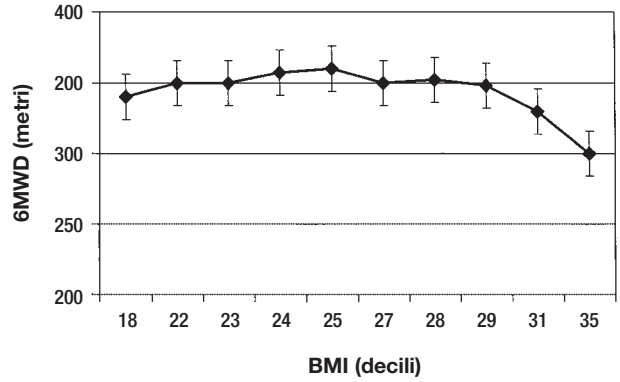

FIGURA 1. L'associazione del BMI per decili con la 6MWD. Nota la più breve distanza percorsa dai soggetti obesi anziani (BMI > 30).

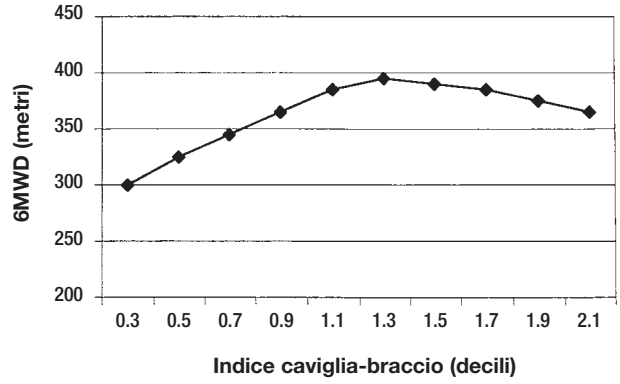

FIGURA 2. La correlazione tra l'AAI della PA sistolica e la 6MWD. È stato trovato un punto d'interruzione per un AAI di 1.10 per le donne e per un AAI di 1.20 negli uomini.

tuato la visita clinica ma senza provare il cammino) riferiva che il proprio stato di salute generale fosse soltanto discreto o scarso, rispetto al 16% dei soggetti che avevano completato il cammino.

Non si sono verificati eventi indesiderati in corrispondenza del test (nessun ricorso ad una valutazione o terapia d'urgenza). È stato chiesto a tutti i partecipanti se avessero sintomi al termine del cammino e approssimativamente il 75% ha detto di non averne (Tabella 3). I sintomi più comunemente riferiti erano il dolore alle gambe, dolore ai muscoli o alle articolazioni, disagio o stanchezza. Solo 29 partecipanti hanno riferito dolore al torace. Il 39% su 164 partecipanti *partial completers* ha lamentato sintomi nel momento dell'interruzione (rispetto al 24% di coloro i quali hanno camminato per gli interi 6 minuti); tuttavia la distribuzione dei sintomi non differiva nei due gruppi.

La distanza media percorsa è stata 362 m (1188 piedi) per gli uomini e 332 m (1089 piedi) per le donne. La distribuzione della 6MWD aveva una tendenza rivolta verso distanze più brevi.

Associazioni bivariate e non lineari con la 6MWD

Si è trovata una correlazione non lineare del peso corporeo e il BMI con la 6MWD (Fig. 1). I pazienti con minor o maggior peso (o BMI) non hanno percorso distanze maggiori rispetto agli altri. La soglia superiore predittiva di una distanza più breve era per un BMI > 30 e un peso > 180 lb. Non abbiamo usato il BMI nei modelli successivi perché esso forzava una correlazione specifica fra il peso e l'altezza, che è predittore meno forte nel modello rispetto all'utilizzo solo del peso o del peso quadrato.

È stata trovata anche un'associazione non lineare fra la PA alla caviglia (e l'AAI) con la 6MWD sia negli uomini che nelle donne (Fig. 2). L'analisi AVAS ha suggerito un punto d'interruzione per un AAI di 1.1 nelle donne e di 1.2 negli uomini. Si è trovato anche un punto d'interruzione (a 69 mmHg) nella relazione tra PA diastolica (brachiale) e 6MWD nelle donne (Fig. 3).

Per quanto riguarda le variabili significativamente correlate con la 6MWD, la Tabella 4 elenca i loro valori medi per ciascun quintile della 6MWD; sono indicate le percentuali per ciascuna variabile catego-

Tabella 2—*Comparazione dei partecipanti allo studio che hanno completato il 6MWT, partial completers e coloro i quali non sono stati sottoposti al test**

Caratteristiche	Completato il 6MWT (n = 2117)	Partial Completers (n = 164)	Eseguita visita ma non il 6MWT† (n = 1052)	Nessuna visita clinica (n = 1377)	Valore p‡
Età	77 (4)	78 (5)	79 (5)	81 (6)	< 0.001
Sesso maschile	40.3	32.9	40.3	35.2	0.005
Razza non bianca	13.9	20.7	20.8	17.4	< 0.001
Educazione minore della scuola superiore	22.4	22.6	27.0	35.8	< 0.001
Circonferenza vita, cm	96 (12)	99 (16)	98 (14)	98 (14)	< 0.001
Peso, lb	159 (30)	162 (38)	161 (35)	151 (36)	0.33
Altezza, cm	164 (9)	162 (10)	163 (10)	160 (10)	< 0.001
Angina	18.0	23.8	30.4	30.9	< 0.001
IM	8.5	15.9	15.3	17.4	< 0.001
CHF	5.3	6.1	15.4	18.0	< 0.001
Ictus	3.6	5.5	11.0	13.4	< 0.001
TIA	2.8	5.5	4.9	6.2	< 0.001
Claudicatio	2.2	5.5	4.3	5.6	< 0.001
Diabete	13.3	14.6	16.8	8.4	< 0.001
Artrite	28.5	36.9	42.7	37.4	< 0.001
Fumatore	6.4	11.8	8.6	9.1	0.008
LVM all'ecocardiografia	147 (48)	140 (39)	158 (51)	153 (53)	< 0.001
ADL limitate	0.14 (0.44)	0.13 (0.39)	0.61 (1.1)	1.20 (1.8)	< 0.001
Discreto o scarso stato di salute	15.6	27.4	37.1	50.5	< 0.001
Punteggio di depressione	5.1 (4.5)	5.9 (4.6)	7.1 (5.3)	7.4 (6.2)	< 0.001
Funzione cognitiva	93 (8)	91 (10)	88 (14)	73 (25)	< 0.001

*I dati sono presentati come media (DS) o %.
†Questa categoria comprende i partecipanti che sono venuti in clinica ma si sono rifiutati di effettuare il test, o sono stati esclusi dal test o sono stati incapaci di effettuare il test per problemi fisici, cognitivi o di attrezzatura.
‡I valori p non sono stati corretti, ma testati per un trend fra le categorie (quattro righe).

Tabella 3—*Sintomi riferiti alla fine del 6MWT**

	Completers	Partial completers	Totale
Nessun sintomo	517/2,117 (24)	64/164 (39)	581/2,281 (25)
Dolore toracico	24 (4)	5 (6)	29 (4)
Vertigine	115 (19)	13 (17)	128 (19)
Dolore alle gambe	204 (34)	26 (33)	230 (34)
Altri sintomi†	254 (43)	34 (44)	288 (43)

**I dati sono presentati come n./totale (%) o n. (%).
†La maggioranza di questi sintomi era dolore muscolare o articolare, disagio o stanchezza (n = 184). Altri sintomi includevano anche la mancanza di fiato, tensione o oppressione toracica, wheezing (n = 27); astenia generale o stanchezza (n = 26); vertigini o problemi di equilibrio (n = 14); nausea (n = 6) e sintomi vari (n = 31). Alcuni partecipanti hanno riferito più di un sintomo alla fine del test.

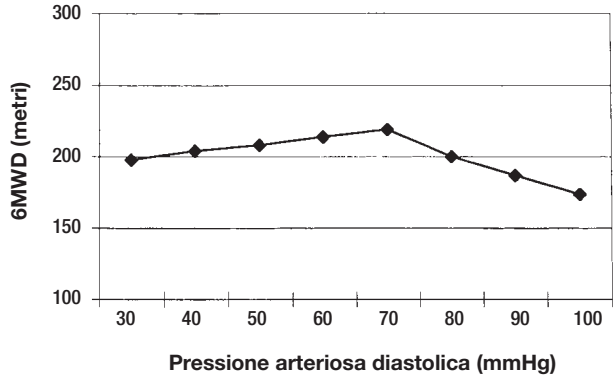

FIGURA 3. La correlazione della PA diastolica con la 6MWD nelle donne anziane. È stato trovato un punto d'interruzione per una PA diastolica di 69 mmHg.

rica. I fattori di malattia e di rischio che si trovavano con maggiore probabilità nel più basso quintile della distanza percorsa erano: storia di malattia cardiovascolare, diabete, scarsa funzionalità polmonare e stretta di mano debole, elevati fibrinogeno, proteina C-reattiva e conta leucocitaria. Non hanno percorso lunghe distanze i partecipanti che riferivano limitazioni nelle ADL, stato di salute da discreto a scarso, più sintomi di depressione e quelli con bassa funzione cognitiva (basso punteggio MMSE). Sebbene vi fosse una tendenza ad avere riscontri ecocardiografici anormali nei soggetti che non hanno camminato molto, essa non raggiungeva la significatività.

Predittori indipendenti della 6MWD nei modelli di regressione

Le Tabelle 5 e 6 mostrano i correlati indipendenti della 6MWD, utilizzando modelli di regressione sesso-specifico, stepwise, lineare. Con i modelli

Tabella 4—*Associazioni bivariate con la distanza percorsa durante il 6MWT**

Caratteristiche	Quintile della distanza totale percorsa					Valore p†
	1 3-278 m	2 279-332 m	3 333-367 m	4 368-412 m	5 ≥ 413 m	
Età, anni	78.8 (5.0)	78.1 (4.4)	77.3 (4.2)	76.7 (4.0)	76.2 (3.3)	< 0.001
Sesso maschile	30.1	33.4	38.5	44.7	52.5	< 0.001
Razza non bianca	19.0	17.1	16.4	11.8	7.4	< 0.001
Educazione minore della scuola superiore	29.8	28.4	23.1	18.3	12.1	< 0.001
BMI	27.5 (5.4)	27.3 (4.5)	26.8 (4.0)	26.4 (3.8)	25.8 (3.3)	< 0.001
Circonferenza vita, cm	99 (15)	98 (13)	96 (12)	96 (12)	94 (11)	< 0.001
Peso, lb	158 (36)	159 (31)	159 (29)	159 (28)	159 (28)	0.65
Altezza, cm	161 (9)	162 (9)	164 (9)	165 (9)	167 (9)	< 0.001
Angina	21.1	21.2	17.3	15.4	17.3	0.020
IM	13.7	9.6	6.8	7.3	7.6	< 0.001
CHF	8.7	6.7	3.5	3.8	4.0	< 0.001
Ictus	6.7	4.9	2.6	3.0	1.3	< 0.001
TIA	6.7	4.9	2.6	3.0	1.3	0.001
Claudicatio	5.9	2.0	1.3	2.1	0.7	< 0.001
Diabete	18.1	12.5	14.0	13.3	8.7	< 0.001
Artrite	36.4	38.9	27.6	19.8	22.8	< 0.001
PA sistolica, mmHg	138 (21)	136 (19)	135 (20)	136 (19)	134 (18)	0.003
PA diastolica, mmHg	69 (11)	70 (10)	69 (11)	70 (11)	71 (10)	0.065
AAI	1.07 (0.19)	1.10 (0.17)	1.14 (0.15)	1.13 (0.12)	1.16 (0.13)	< 0.001
FEV1, L	1.7 (0.57)	1.8 (0.53)	1.9 (0.57)	2.1 (0.56)	2.3 (0.59)	< 0.001
Forza della stretta di mano, kg	24.8 (8.6)	26.0 (9.0)	27.8 (9.4)	29.7 (9.5)	32.0 (9.8)	< 0.001
Proteina C-reattiva	3.7 (7.0)	3.2 (6.0)	3.3 (6.3)	2.8 (6.0)	2.0 (3.0)	< 0.001
Fibrinogeno	335 (64)	325 (65)	327 (64)	314 (54)	310 (61)	< 0.001
ln (WBC)	1.83 (0.28)	1.81 (0.25)	1.78 (0.28)	1.77 (0.28)	1.74 (0.25)	< 0.001
Fumatore	8.9	6.6	7.3	6.6	4.5	0.019
LVM all'ecocardiografia‡	147 (54)	147 (49)	144 (46)	145 (43)	148 (45)	0.97
Percentuale di accorciamento frazionale all'ecocardiografia‡	41.6 (9.2)	41.6 (9.0)	41.9 (8.4)	41.6 (7.8)	42.4 (8.6)	0.30
Moderata-grave anomalia della cinetica segmentaria di parete	3.4	2.7	1.9	2.1	1.9	0.15
Moderata-grave riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra	2.7	3.1	1.9	2.1	1.7	0.20
ADL limitate	0.26 (0.67)	0.16 (0.44)	0.11 (0.32)	0.09 (0.31)	0.05 (0.27)	< 0.001
Discreto o scarso stato di salute	29.8	19.2	16.0	10.8	6.0	< 0.001
Punteggio di depressione	6.2 (4.8)	5.6 (4.6)	5.4 (4.6)	4.6 (4.1)	4.2 (3.9)	< 0.001
Funzione cognitiva, MMSE	89.8 (11)	92.0 (7.7)	93.3 (7.4)	93.9 (6.7)	95.9 (4.8)	< 0.001

*I dati sono presentati come media (DS) o %. ln = logaritmo naturale.

†I valori p non sono stati corretti, ma testati per un trend fra i quintili della distanza totale percorsa.

‡Per molti soggetti mancano i dati di queste variabili ecocardiografiche.

finali si riesce a spiegare circa il 30% della varianza nella 6MWD. In due cliniche le distanze erano del 7% più basse (Hagerstown, MD e Pittsburgh, PA). L'età e la circonferenza vita si sono confermate fortemente correlate con la 6MWD. Gli effetti non lineari del peso e dell'AAI sono rimasti anch'essi forti predittori della 6MWD. Nei modelli finali sono persistite differenze fra le razze. Invece, il diploma di scuola superiore è diventato discriminante non significativa considerando le variabili di malattia inserite nel modello. Nelle donne sono rimasti correlati significativi la PA diastolica, la funzionalità polmonare, l'artrite e il livello di proteina C-reattiva.

L'unica variabile ecocardiografica significativa in tutti i modelli era l'anormalità da moderata a grave del movimento della parete ventricolare sinistra nelle donne (p = 0.002). Dato che hanno effettuato questo esame solo 776 donne, la forza globale di questo modello era ridotta e quindi abbiamo scelto di non inserire le variabili ecocardiografiche nei modelli finali. Nessuna delle variabili ecocardiografiche era significativa in alcun modello per gli uomini, mentre l'uso della digitale e degli ACE-inibitori erano associati con una bassa 6MWD e l'uso dei farmaci ipolipemizzanti con una più alta 6MWD.

Nell'ultima fase di inserimento dei gruppi di variabili nei modelli, si sono rivelate significative tre variabili funzionali: punteggio al MMSE, punteggio dei sintomi della depressione e forza della stretta di mano. Quando inseriti nei modelli, la razza e la cultura hanno perso molta importanza. I partecipanti con migliori livelli cognitivi, minori sintomi di

Tabella 5—*Modelli di regressione lineare predittivi la 6MWD per le donne (n = 1094), con le stesse variabili nel modello per uomini e donne**

Blocchi	Modello originale			Variabili funzione aggiunte		
	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p
Demografia						
Età alla 9° visita, anni	– 4.4 (0.58)	– 5.5 to – 3.3	< 0.001	– 3.4 (0.59)	– 4.6 to – 2.3	< 0.001
Razza nera	– 14.6 (7.1)	– 28.5 to –0.66	0.040	– 11.4 (7.2)	– 25.6 to 2.8	0.115
Educazione minore della scuola superiore	– 6.2 (5.6)	– 17.1 to 4.8	0.269	5.1 (5.8)	– 6.3 to 16.5	0.381
Clinica			< 0.001			< 0.001
Wake Forest	Riferimento			Riferimento		
Università della California, Davis	0.05 (6.6)	– 12.8 to 12.9		– 6.1 (6.5)	– 18.9 to 6.7	
Hagerstown	– 15.7 (7.1)	– 29.5 to – 1.9		– 25.2 (7.1)	– 39.0 to – 11.4	
Pittsburgh	– 35.4 (6.6)	– 48.3 to – 22.5		– 41.3 (6.5)	– 54.1 to – 28.5	
Antropometria						
Circonferenza vita, cm	– 1.50 (0.28)	– 2.06 to – 0.95	< 0.001	– 1.23 (0.28)	– 1.79 to – 0.68	< 0.001
Peso (approssimato), lb	0.36 (0.15)	0.07 to 0.66	0.016	0.16 (0.15)	– 0.15 to 0.46	0.313
Peso quadrato (approssimato), lb	– 0.006 (0.001)	– 0.009 to – 0.003	< 0.001	– 0.007 (0.002)	– 0.010 to – 0.003	< 0.001
Clinica						
AAI			0.006			0.006
≤ 1.1	78.6 (25.3)	28.9 to 128.3		78.4 (24.6)	30.1 to 126.8	
> 1.1	– 5.93 (30.0)	– 64.8 to 52.9	0.002	– 13.3 (29.6)	– 71.3 to 44.8	< 0.001
PA diastolica, mmHg						
< 69		– 0.41 to 0.91		0.23 (0.33)	– 0.41 to 0.87	
> 69	0.25 (0.34)	– 2.2 to – 0.62	< 0.001	– 1.4 (0.39)	– 2.2 to – 0.67	< 0.001
FEV_1, L	– 1.4 (0.40)	25.9 to 49.8	< 0.001	35.9 (6.0)	24.1 to 47.7	0.001
Artrite	37.8 (6.1)	– 31.5 to – 12.4	0.008	– 17.0 (4.9)	– 26.6 to – 7.4	0.021
Prevalenza di ictus o TIA	– 21.9 (4.9)	– 46.8 to – 7.0	0.002	– 22.9 (9.9)	– 42.3 to – 3.5	0.002
ln (proteina C-reattiva)	– 26.9 (10.1)	– 12.4 to – 2.8		– 7.4 (2.4)	– 12.2 to – 2.6	
	– 7.6 (2.5)					
Farmaci						
ACE-inibitori (per qualunque ragione)	– 29.4 (7.1)	– 43.4 to – 15.5	< 0.001	– 27.1 (6.9)	– 40.7 to – 13.6	< 0.001
Digitale	– 10.0 (9.1)	– 27.9 to 7.8	0.270	– 9.2 (9.0)	– 26.9 to 8.4	0.305
Ipolipemizzanti	4.5 (6.8)	– 8.9 to 17.9	0.513	3.6 (6.7)	– 9.4 to 16.7	0.586
Funzione						
Punteggio MMSE						< 0.001
≤ 95				0.89 (0.44)	0.02 to 1.76	
> 95				5.6 (1.4)	2.9 to 8.4	
Forza della stretta di mano				1.7 (0.45)	0.78 to 2.54	< 0.001
Punteggio di depressione				– 1.4 (0.49)	– 2.3 to – 0.41	0.005

*Vedi Tabella 4 per il significato delle abbreviazioni

depressione e maggiore forza della stretta di mano hanno camminato più distante.

I seguenti fattori non erano correlati indipendenti della distanza percorsa ($p < 0.01$) nei modelli finali: livello culturale, altezza, fumo di sigaretta, malattia cardiaca coronaria prevalente (storia di MI, angina, CHF, ictus o claudicatio) o l'uso di diversi farmaci cardiovascolari (diuretici, anti-ipertensivi, vasodilatatori, ß-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio) o farmaci antinfiammatori non steroidei, insulina o estrogeni per la donna.

Equazioni di riferimento per la 6WMD

Circa un terzo dei 2115 pazienti che hanno completato il 6MWT sono rimasti nel gruppo dei sani (Tabella 7). Le 437 donne sane hanno percorso una media di 367 m (intervallo di confidenza [CI] 249-479 m) e i 315 uomini sani hanno percorso una media di 400 m (CI 280-532 m). I 71 partecipanti afro-americani sani hanno percorso in media 40 m meno rispetto gli altri. La relazione dell'età con la 6MWD era lineare. Non si sono trovati nei modelli predittivi della 6MWD termini di interazione significativi nel gruppo dei sani per sesso e razza con età, altezza o peso. Il totale della varianza nella 6MWD spiegata dal modello (R^2) è stata solo il 20%. In media, i 752 partecipanti sani hanno camminato solo il 10.5% in più dell'intero gruppo che ha completato il test.

Discussione

Abbiamo appurato che la maggior parte delle persone anziane può eseguire con tutta sicurezza il 6MWT per ottenere rapidamente una misura del

Tabella 6—*Modelli di regressione lineare predittivi la 6MWD per gli uomini (n = 715), con le stesse variabili nel modello per uomini e donne**

Blocchi	Modello originale			Variabili funzione aggiunte		
	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p
Demografia						
Età alla 9° visita, anni	– 3.3 (0.70)	– 4.7 to – 1.9	< 0.001	– 2.0 (0.72)	– 3.4 to – 0.58	0.006
Razza nera	– 38.8 (9.6)	– 57.5 to – 20.0	< 0.001	– 25.4 (9.7)	– 44.5 to – 6.3	0.009
Educazione minore della scuola superiore	– 17.2 (7.1)	– 31.1 to – 3.3	0.015	– 3.3 (7.3)	– 17.6 to 11.0	0.652
Clinica			0.001			0.001
Wake Forest	Riferimento			Riferimento		
Università della California, Davis	15.0 (8.5)	– 1.8 to 31.7		7.6 (8.4)	– 9.0 to 24.1	
Hagerstown	– 11.9 (9.4)	– 30.2 to 6.5		– 19.8 (9.3)	– 38.1 to – 1.5	
Pittsburgh	– 11.5 (8.6)	– 28.4 to 5.4		– 17.5 (8.6)	– 34.3 to – 0.6	
Antropometria						
Circonferenza vita, cm	– 2.8 (0.59)	– 3.99 to – 1.69	< 0.001	– 1.97 (0.59)	– 3.13 to – 0.81	0.001
Peso (approssimato), lb	0.73 (0.23)	0.29 to 1.18	0.001	0.36 (0.23)	– 0.09 to 0.81	0.117
Peso quadrato (approssimato), lb	– 0.010 (0.003)	– 0.015 to – 0.004	0.001	– 0.009 (0.003)	– 0.014 to – 0.003	0.002
Clinica						
AAI			< 0.001			< 0.001
≤ 1.1	119 (24)	72.7 to 165.7		106 (23)	59.7 to 151.8	
> 1.1	– 36 (44)	– 122.0 to 49.1		– 26 (43)	– 110 to 58	
PA diastolica, mmHg	0.27 (0.53)	– 0.78 to 1.32	0.271	– 0.04 (0.52)	– 1.07 to 0.99	0.237
< 69	0.64 (0.54)	– 0.41 to 1.69		0.83 (0.53)	– 0.21 to 1.87	
> 69	8.2 (5.3)	– 2.2 to 18.6		7.3 (5.2)	– 2.9 to 17.6	
FEV_1, L	– 17.8 (6.8)	– 31.1 to – 4.5	0.121	– 13.6 (6.7)	– 26.8 to – 0.4	0.162
Artrite	– 27.0	– 47.7 to – 6.2	0.009	– 26.1 (10.4)	– 46.5 to – 5.7	0.043
Prevalenza di ictus o TIA	10.6	– 11.4 to 0.92	0.011	– 2.0 (3.2)	– 8.2 to 4.3	0.012
ln (proteina C-reattiva)	– 5.2 (3.1)		0.096			0.536
Farmaci						
ACE-inibitori (per qualunque ragione)						
Digitale	– 24.5 (7.9)	– 40.0 to – 9.0	0.002	– 23.5 (7.7)	– 38.7 to – 8.3	0.002
Ipolipemizzanti	– 34.6 (9.2)	– 52.7 to – 16.6	< 0.001	– 31.6 (9.0)	– 49.3 to – 13.8	0.001
Funzione	27.8 (9.5)	9.2 to 46.5	0.003	24.0 (9.4)	5.6 to 42.4	0.010
Punteggio MMSE						< 0.001
≤ 95				2.1 (0.51)	1.06 to 3.05	
> 95				5.0 (1.9)	1.37 to 8.72	
Forza della stretta di mano				1.2 (0.40)	0.40 to 1.96	0.003
Punteggio di depressione				– 1.5 (0.72)	– 2.9 to – 0.10	0.036

*Vedi Tabella 4 per il significato delle abbreviazioni

proprio stato funzionale. Forse siamo i primi ricercatori a descrivere le associazioni della 6MWD con alterazioni delle ADL; stato di salute riferito; cultura; razza; storia di malattia coronarica, TIA, ictus o diabete; e indici infiammatori: (proteina C-reattiva, fibrinogeno e conta leucocitaria).

Il test del cammino dei 12 minuti è stato introdotto nel 1968 come una guida per valutare l'idoneità fisica[28] e successivamente applicato ai pazienti con BPCO[29]. È stato in seguito trovato che la riduzione del tempo a 6 minuti non riduceva significativamente l'utilità del test[23]. Il 6MWT si è rivelato importante per l'alta correlazione, negli adulti di mezza età[30-32] e nelle persone anziane[2,33], con le risposte al carico di lavoro, della frequenza cardiaca, della saturazione d'ossigeno e della dispnea rispetto all'ergometria standard su bicicletta e ai test sul tapis roulant.

Correlati antropometrici

In questa analisi, l'età, il peso e la circonferenza vita sono associati in maniera indipendente con la distanza percorsa ed esiste anche un'associazione con la velocità del passo e le alzate temporizzate dalla sedia effettuate durante l'esame base[6]. La riduzione graduale della massa muscolare scheletrica e della forza che si verifica generalmente con l'età[34,35] (oltre alle malattie debilitanti che non abbiamo considerato) sono probabilmente responsabili della ridotta distanza percorsa dai soggetti con età > 85 anni. L'alta statura è associata con un miglior passo, il che rende il cammino più efficace, comportando probabilmente una maggiore distanza percorsa dagli uomini e dalle donne più alte. Una volta avvenuta la correzione per altri fattori, inclusa l'altezza, si è visto che gli uomini anziani non hanno camminato più delle donne anziane (in un modello che includeva

Tabella 7—*Equazioni di riferimento per la 6MWD ricavate dal sottogruppo sano di 437 donne e 315 uomini*

Per la distanza totale percorsa in metri dalle donne:
493 + (2.2 x altezza) – (0.93 x peso) – (5.3 x età), con l'altezza espressa in centimetri e il peso in chilogrammi
Per gli uomini, aggiungere 17 m. Sottrarre 100 m per il limite inferiore del range di normalità.
Per la distanza percorsa in yarde per le donne:
539 + (6.1 x altezza) – (0.46 x peso) – (5.83 x età), con l'altezza espressa in pollici e il peso in libbre
Per gli uomini, aggiungere 18 yarde. Sottrarre 109 yarde per il limite inferiore del range di normalità.

I criteri applicati in sequenza per escludere i partecipanti dal sottogruppo sano:
Artrite all'anca o al ginocchio, 576 esclusi
FEV_1 < 70% del predetto, 406 esclusi
Basso AAI (< 0.90) o alto (> 1.5), 108 esclusi
Storia di ictus, TIA o claudicatio, 84 esclusi
Diabetici in terapia farmacologica, 74 esclusi
Peso o circonferenza vita > 95° percentile, 55 esclusi
Squilibrio cognitivo (punteggio MMSE < 80), 39 esclusi
Ipertensione diastolica (> 90 mmHg), 21 esclusi

*I punti di interruzione sesso-specifici per obesità sono stati > 90 kg per le donne e 101 kg per gli uomini e per un'alta circonferenza vita 118.5 cm per le donne e 116 cm per gli uomini.

sia gli uomini che le donne; questi dati non sono qui riportati).

L'obesità aumenta il carico di lavoro per un determinato livello di esercizio, comportando probabilmente una più breve distanza percorsa dai partecipanti con maggiore peso corporeo o BMI. In media, i partecipanti che erano obesi, con un BMI > 30, hanno camminato circa l'85% della distanza completata dai soggetti con peso nella media. Sebbene il BMI sia un utile indice clinico di obesità, le analisi esplorative hanno suggerito che una specifica forma funzionale di peso/altezza quadrato non era ottimale per descrivere le relazioni del peso e dell'altezza con la 6MWD. La circonferenza vita era più fortemente associata con la 6MWD rispetto al BMI.

Una volta effettuata nel nostro studio la correzione per età, sesso, altezza, peso e altri fattori, si è visto che gli uomini e le donne anziane afro-americane hanno camminato per una minore distanza rispetto agli uomini e alle donne di razza bianca. Ricercatori in Giappone hanno riportato di recente che la media della 6MWD di uomini e donne sane anziane giapponesi[36] era simile a quella trovata nei bianchi[37,38].

Correlati cardiovascolari

I partecipanti con anamnesi positiva per qualunque malattia cardiovascolare (storia di angina, MI, insufficienza cardiaca, TIA o ictus) non hanno camminato più lontano degli altri (Tabella 4). Questo si è verificato anche nello studio di Tucson[37]. Gli uomini che praticavano ACE-inibitori o digitale, invece, hanno percorso una distanza di circa il 90% maggiore degli altri. Questo si è verificato probabilmente perché essi prendevano questi farmaci per l'insufficienza cardiaca[39], causa di dispnea da sforzo, la quale limita la tolleranza all'esercizio[40]. Prendeva ACE-inibitori circa il 42% degli uomini e delle donne con riferita insufficienza cardiaca e la metà di essi digitale. L'uso di questi farmaci è forse un indicatore di una maggiore gravità clinica della CHF; comunque sia, gli uomini che prendevano farmaci ipolipemizzanti hanno camminato il 7% in più delle persone dello stesso sesso. Circa il 25% degli uomini con storia di MI e il 29% di quelli con claudicatio praticavano farmaci ipolipemizzanti. Sebbene questi farmaci siano marker di malattia vascolare, è probabile che il loro uso migliori la distanza percorsa in questi pazienti; uno studio futuro su questi farmaci dovrebbe comprendere questa possibilità utilizzando la 6MWD come misura dei risultati[41].

Nelle analisi bivariate, si sono trovate tendenze non significative a percorrere distanze più brevi solamente per i partecipanti con anomalie ecocardiografiche e, nei nostri modelli, erano associate in maniera indipendente con la 6MWD solo le anomalie della cinetica di parete nelle donne. Era già stata descritta la mancanza di correlazione delle variabili ecocardiografiche con la capacità di esercizio nei pazienti con insufficienza cardiaca manifesta[42], forse perché le misure ecocardiografiche vengono effettuate a riposo.

Sia le malattie periferiche vascolari cliniche che subcliniche (claudicatio e basso AAI) sono associate in modo bivariato con una 6MWD sostanzialmente minore (Tabella 4). Nei modelli multivariati, abbiamo utilizzato due termini per l'AAI (piecewise) dato che abbiamo trovato un punto d'interruzione nella relazione tra l'AAI e la 6MWD. La più alta 6MWD è stata vista quando l'AAI era circa 1.1 (Fig. 3). La 6MWD si riduce se l'AAI è più alto o più basso di 1.1. Gli studi precedenti sull'AAI suggeriscono che un basso AAI è associato con una malattia periferica vascolare[33], mentre un alto AAI può essere dovuto ad una perdita della compliance arteriosa[43].

Correlati polmonari

Abbiamo trovato che, nelle donne, un basso FEV_1 era un forte ed indipendente predittore di un basso 6MWD. Un basso FEV_1 è comunemente dovuto a malattie ostruttive polmonari come la BPCO (dovuta a decenni di fumo di sigarette) e l'asma, ma è anche ridotto in malattie che restringono i volumi polmonari. Alcuni ricercatori in passato hanno utilizzato la 6MWD come misura della gravità della BPCO e come misura dei risultati negli studi sul

trattamento della BPCO[23,31,44,45]. Noi abbiamo trovato che, nelle donne anziane di questa coorte, il FEV_1 è anche associato con la velocità del passo e la forza della stretta di mano[6]. L'essere fumatori è associato in entrambi gli studi in modo bivariato con una distanza percorsa significativamente ridotta, mentre nei modelli sesso-specifici, lo stato di fumatore è stato sostituito da indici di malattie subcliniche che è noto essere causate dal fumo.

Altri correlati

Studi precedenti che hanno impiegato il cammino dei 6 minuti non hanno considerato le misure dei sintomi della depressione, lo stato mentale (MMSE), le limitazioni delle ADL, lo stato di salute riferito o la forza della stretta di mano, tutti fattori che abbiamo scoperto essere indipendentemente associati con la 6MWD. Un punteggio di 1 U superiore nel MMSE era associato con una distanza percorsa maggiore di 6 m nelle donne ed una correlazione simile è stata trovata anche negli uomini. I valori medi della 6MWD del 7% più bassi riscontrati in due delle quattro cliniche potrebbero essere dovuti al fatto che i tecnici in queste cliniche escludevano meno frequentemente i partecipanti deboli o fornivano meno incoraggiamento a camminare più distante (malgrado il tentativo di standardizzare i messaggi); oppure ciò potrebbe essere dovuto a differenze non misurate nelle popolazioni di quelle comunità.

La forza della stretta di mano è una misura diretta della potenza muscolare scheletrica delle mani, ma è anche un indice di forza muscolare globale, di resistenza e disabilità[46]. E, nei nostri modelli, è rimasta un predittore forte, indipendente (lineare) della 6MWD sia per gli uomini che per le donne. La forza media della stretta di mano era di 23 kg per le donne e di 40 kg per gli uomini nei gruppi d'età di 65-69 anni. Per un incremento di 10 kg della forza della stretta di mano, gli uomini e le donne hanno camminato in media 14 m più lontano. Uno studio finlandese ha dimostrato che la forza muscolare e la velocità del passo può essere incrementata sostanzialmente dall'esercizio fisico (sia allenamento di resistenza che di potenza) nelle donne anziane[47].

Una limitazione di questo studio è che sono stati esclusi dal cammino un terzo dei partecipanti con, generalmente, un più scarso stato di salute rispetto ai soggetti che hanno effettuato il test; tuttavia, la loro esclusione ha ridotto la forza delle analisi solo nel rilevare associazioni con queste malattie. I soggetti inseriti nello studio e coloro i quali si sono recati presso le cliniche per gli esami fra il 1996 e il 1997 (la sola volta in cui è stato effettuato il 6MWT) erano ancora vivi e in migliore salute rispetto alle persone anziane in istituti od ospedali.

Equazioni di riferimento per la 6MWD

La 6MWD media nel sottogruppo sano dei partecipanti era di 367 m (CI 249-479 m) per le donne e 400 m (CI 280-532 m) per gli uomini. Età, esso, razza, altezza e peso erano tutti predittori statisticamente significativi della 6MWD nel sottogruppo dei sani, suggerendo che questi fattori dovrebbero essere tenuti in considerazione confrontando la 6MWD di un dato paziente rispetto alle persone anziane sane; tuttavia le equazioni di riferimento ottenute con questo modello sono riuscite a spiegare solo il 20% della variazione nella 6MWD. Il quinto percentile della 6MWD per i partecipanti sani, il quale può essere considerato il limite inferiore del range normale, era circa il 75% del valore predetto (media meno limite inferiore del range normale: 400 m – 100 m = 300 m per gli uomini).

La nostra equazione di riferimento ci dà i valori predetti (medie) delle 6MWD che sono sostanzialmente inferiori rispetto a quelli pubblicati da precedenti ricercatori[37,48]. Le nostre equazioni di riferimento predicono distanze rispettivamente di 430 m e 464 m per una donna e un uomo bianco di 67 anni di media statura e peso, mentre uno studio di 290 adulti sani a Tucson, AZ[37], predice distanze di 466 m e 544 m; lo studio di Rikli e Jones[48], che ha arruolato 7183 adulti anziani di 21 stati, predice distanze circa il 50% maggiori delle nostre (624 m e 689 m, rispettivamente per la stessa donna e uomo).

La nostra scelta dei criteri di esclusione dei partecipanti dal sottogruppo sano non è probabilmente il motivo delle minori distanze, dato che abbiamo escluso più dei due terzi della coorte; ancora il sottogruppo sano ha camminato solo una media del 10.5% più distante rispetto all'intera coorte che ha completato il test. Lo studio di Rikli e Jones[48] ha reclutato pazienti utilizzando pubblicità sui quotidiani, riviste e giornali (comportando quindi una soglia di reclutamento rivolta verso individui in salute), mentre i nostri partecipanti erano un campione basato sulla popolazione. I partecipanti allo studio di Rikli e Jones hanno effettuato un riscaldamento di 8-10 min ed esercizi di stretching prima di incominciare il test, hanno camminato in gruppi di 3-6 su un tracciato rettangolare e sono stati istruiti a "camminare più veloce che potessero comodamente, cercando di coprire la massima distanza possibile", mentre i nostri partecipanti non si sono riscaldati, hanno camminato da soli e sono stati istruiti a camminare da un'estremità all'altra del corridoio al proprio passo, per coprire più terreno possibile.

Potrebbero essere state le differenze nel reclutamento dei partecipanti e le istruzioni per il test a determinare le minori distanze percorse dai nostri partecipanti rispetto ad altri studi. L'ATS ha recen-

temente pubblicato dettagliate linee guida per l'esecuzione del 6MWT[49] che dovrebbero essere seguite dai ricercatori che studiano attentamente un gruppo di persone sane selezionate. Questo nuovo documento afferma che "non è necessaria un prova pratica nelle maggior parte delle situazioni cliniche, ma dovrebbe essere tenuta in considerazione". Il 6MWT del CHS effettuato nel 1996 è stato eseguito esattamente in accordo con le linee guida del 2002 dell'ATS, tranne che le istruzioni fornite ai partecipanti del CHS erano di "camminare da un'estremità all'altra del corridoio *al proprio passo*, cercando di coprire il maggior terreno possibile". In accordo con le nuove linee guida ATS, dovrebbe essere detto ai pazienti "Ricordi che lo scopo è di camminare *il più lontano possibile* per sei minuti, ma di non correre o passeggiare". Questa piccola, in apparenza, differenza nelle istruzioni ha potuto determinare che i partecipanti più anziani del CHS non abbiano camminato così rapidamente come avrebbero fatto se fossero state fornite loro le nuove istruzioni raccomandate dall'ATS.

Il 6MWT dovrebbe essere utile per misurare i cambiamenti dello stato funzionale (preintervento e postintervento) in clinica, ma è necessaria un'attenzione particolare nell'utilizzo delle equazioni di riferimento attualmente disponibili, per determinare se la 6MWD di un determinato paziente sia normale o bassa. In accordo con la review dell'ATS degli studi sul 6MWT finora pubblicati, l'incremento dovuto all'effetto di apprendimento era compreso in media da 0 al 17%. La performance normalmente raggiunge un plateau dopo due test effettuati nell'arco di una settimana. I risultati di riproducibilità di uno studio di 112 pazienti con BPCO stabile e grave suggeriscono che è necessario un miglioramento di più di 70 m nella 6MWD dopo l'intervento per essere al 95% fiduciosi che il miglioramento sia significativo[50].

Riassumendo, la maggior parte delle persone anziane residenti in comunità possono effettuare il 6MWT. I fattori associati con una minore distanza percorsa sono simili a quelli associati con una minore sottrazione d'ossigeno durante l'esercizio massimale già riportati da altri ricercatori. Gli aspetti unici misurati da questo studio comprendono la funzione cognitiva, i sintomi della depressione, le limitazioni delle ADL, gli indici infiammatori e l'uso di farmaci cardiovascolari.

Appendice: Istituzioni Partecipanti e Principali Ricercatori

Facoltà di Medicina di Wake Forest, Gregory L. Burke, MD; Centro di Interpretazione ECG, Università di Wake Forest, Pentti Rautaharju, MD, PhD; Università della California, Davis, John Robbins, MD, MHS; Università Johns Hopkins, Linda P. Fried, MD, MPH; Centro di Interpretazione RMN, Università Johns Hopkins, Nick Bryan, MD, PhD e Norman J. Beauchamp, MD; Università di Pittsburgh, Lewis H. Kuller, MD; Centro di Interpretazione Ecocardiografia (controllo base), Università della California, Irvine, Julius M. Gardin, MD; Centro di Interpretazione Ecocardiografia (follow-up), Georgetown Medical Center, John Gottdiener, MD; Centro di Interpretazione Ecografia, New England Medical Center, Boston, Daniel H. O'Leary, MD; Laboratorio Centralizzato Analisi Ematiche, Università del Vermont, Russell P. Tracy, PhD; Centro di Interpretazione Polmonare, Università dell'Arizona, Tucson, Paul Enright, MD; Centro di Interpretazione Retinica, Università del Wisconsin, Ron Klein, MD; Centro di Coordinamento, Università di Washington, Richard A. Kronmal, PhD e Ufficio Progetto National Heart, Lung, and Blood Institute, Diane Bild, MD, MPH.

Bibliografia

1 Guralnik J, Branch L, Cummings S, et al. Physical performance measures in aging research. J Gerontol Med Sci 1989; 44:M141–M146

2 Peeters P, Mets T. The 6 minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. J Gerontol 1996; 51A:M147–M151

3 Jette AM, Jette DU, Ng J, et al. Are performance-based measures sufficiently reliable for use in multicenter trials? J Gerontol 1999; 54A:M3–M6

4 McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, et al. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. BMJ 1978; 2:241–243

5 Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a six minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. JAMA 1993; 270:1702–1707

6 Hirsch CH, Fried LP, Harris T, et al. Correlates of performance-based measures of muscle function in the elderly: The Cardiovascular Health Study. J Gerontol 1997; 52A:M192–M200

7 Fried LP, Borhani NO, Enright PL, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. Ann Epidemiol 1991; 1:263–276

8 Tell GS, Fried LP, Hermanson B, et al. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the Cardiovascular Health Study. Ann Epidemiol 1993; 3:358–366

9 Psaty BM, Lee M, Savage PJ, et al. Assessing the use of medications in the elderly: methods and initial experience in the Cardiovascular Health Study. J Clin Epidemiol 1992; 45:683–692

10 Orme J, Reis J, Herz E. Factorial and discriminate validity of the CES-D scale. J Clin Psychol 1986; 42:28–33

11 Cohen S, Mermelstein R, Kamarck T, et al. Measuring the functional components of social support. In: Saranson IG, Saranson BR, eds. Social support: theory, research and application. Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff, 1985

12 Teng EL, Chui HC. The modified Mini-Mental State (3MS) Examination. J Clin Psychol 1987; 48:314–318

13 Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Circulation 1993; 88:837–845

14 Tracy RP, Bovill EG, Fried LP, et al. The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years old: results for the Cardiovascular Health Study. Ann Epidemiol 1992; 2:509–519

15 Tracy RP, Lemaitre R, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:1121–1127

16 Gardin JM, Wong ND, Bommer W, et al. Echocardiographic design of a multicenter investigation of free-living elderly subjects: The Cardiovascular Health Study. J Am Soc Echocardiogr 1992; 5:63–72
17 Furberg CD, Manolio TA, Psaty BM, et al. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older: The Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol 1992; 69: 1329–1335
18 O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: Cardiovascular Health Study. Stroke 1991; 22:1155–1163
19 Ives DG, Fitzpatrick AL, Bild DE, et al. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events: The Cardiovascular Health Study. Ann Epidemiol 1995; 5:278–285
20 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1987 update. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1285–1298
21 Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, et al. Spirometry reference values for women and men 65–85 years of age: Cardiovascular Health Study. Am Rev Respir Dis 1993; 147:125–133
22 American Thoracic Society. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. Am Rev Respir Dis 1978; 6(part 2):7–23
23 Butland RJA, Pang J, Gross ER, et al. Two, six, and 12 minute walking tests in respiratory disease. BMJ 1982; 284:1607–1608
24 Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise. Clin Sci 1989; 76:277–282
25 Tibshirani R. Estimating transformations for regression via additivity and variance stabilization. J Am Stat Assoc 1988; 83:394–405
26 Norusis MJ. SPSS for Windows, base system user's guide, release 9.0. Chicago, IL: SPSS, 1998
27 S-Plus guide to statistical and mathematical analysis, version 3.2. Seattle, WA: StatSci, 1993
28 Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. JAMA 1968; 203:201–204
29 McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. BMJ 1976; 1:822–823
30 Langenfeld H, Schneider B, Grimm W, et al. The six minute walk test: an adequate exercise test for pacemaker patients? Pacing Clin Electrophysiol 1990; 13:1761–1765
31 Spence DPS, Hay JG, Carter J, et al. Oxygen desaturation and breathlessness during corridor walking in COPD: effect of oxitropium bromide. Thorax 1993; 48:1145–1150
32 Bernstein ML, Despars JA, Singh NP, et al. Re-analysis of the 12 minute walk in patients with COPD. Chest 1994; 105:163–167
33 Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. J Am Geriatr Soc 1998; 46:706–711
34 Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in Vo_2max. J Appl Physiol 1988; 65:1147–1151
35 Tolep K, Kelsen SG. Effect of aging on respiratory skeletal muscles. Clin Chest Med 1993; 3:363–378
36 Teramoto S, Ohga E, Ishii T, et al. Reference value of six-minute walking distance in healthy middle-aged and older subjects [letter]. Eur Respir J 2000; 15:1132–1133
37 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1384–1387
38 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. Eur Respir J 1999; 14:270–274
39 DeBrock V, Mets T, Romagnoli M, et al. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. Gerontology 1994; 49:148–152
40 Lipkin DP, Scrivin AJ, Crake T, et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. BMJ 1986; 292:653–655
41 Bittner V. Six-minute walk test in patients with cardiac dysfunction. Cardiologia 1997; 42:897–902
42 Franciosa JA, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indices of resting LV performance in heart failure. Am J Cardiol 1981; 47:33–39
43 Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. J Am Geriatr Soc 1998; 46:706–711
44 Mak VHF, Bugler JR, Roberts CM, et al. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. Thorax 1993; 48:33–38
45 Wijkstra PJ, TenVergert EM, vanderMark ThW, et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with COPD. Thorax 1994; 49:468–472
46 Rantanen T, Guralnik JM, Rantala RS, et al. Disability, physical activity, and muscle strength in older women: The Women's Health and Aging Study. Arch Phys Med Rehab 1999; 80:130–135
47 Sipila S, Multanen J, Kallinen M, et al. Effects of strength and endurance training on isometric muscle strength and walking speed in elderly women. Acta Physiol Scand 1996; 156:457–464
48 Rikli RE, Jones CJ. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60–94. J Aging Phys Activity 1999; 7:162–181
49 American Thoracic Society. Guidelines for the six minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111–117
50 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1278–1282

Percorsi diagnostici nella sarcoidosi*

Marc A. Judson, MD, FCCP, Bruce W. Thompson, PhD;
David L. Rabin, MD, MPH; Joanne Steimel, RN, BSN;
Genell L. Knattereud, Ph D; Daniel T. Lackland, Dr PH; Cecile Rose, MD, MPH;
Cynthia S. Rand, Ph D; Robert P. Baughman, MD, FCCP;
Alvin S. Teirstein, MD, FCCP; per il gruppo di ricerca ACCESS†

Scopo: **Esaminare il tempo intercorrente tra la prima visita medica e la diagnosi di sarcoidosi.**
Ipotesi: **Il tempo necessario alla diagnosi di sarcoidosi dipende dai sintomi iniziali, dallo stato socio-economico, dal ricorso a uno specialista, dalla razza, dalla severità dell'interessamento polmonare.**
Metodi: **I pazienti furono reclutati dal "Case Control Etiology of Sarcoidosis Study" (ACCESS) e avevano una diagnosi di sarcoidosi confermata istologicamente. I soggetti furono invitati a ricordare la data di inizio dei sintomi di sarcoidosi, la loro prima visita medica, il numero di visite mediche e gli specialisti consultati.**
Risultati: **Furono arruolati 189 pz. La diagnosi di sarcoidosi fu posta alla prima visita medica solo nel 15.3% dei casi. La presenza di sintomi polmonari fu associata con un periodo di tempo maggiore prima della diagnosi (> 6 mesi vs < mesi, p = 0.02), e la presenza di sintomi cutanei con un più breve lasso di tempo (< 6 mesi vs > 6 mesi, p = 0.02) prima della diagnosi. I pz con sintomi polmonari contavano più visite mediche (media ± SEM) prima della diagnosi rispetto a quelli senza sintomi polmonari (4.84 ± 0.38 visite vs 3.15 ± 0.24 visite, p = 0.0002). Il FEV_1 basale medio era maggiore in quei soggetti la cui diagnosi si raggiungeva ≤ 6 mesi dalla prima visita medica che in quelli la cui diagnosi fu posta in tempo > 6 mesi (87.3± 1.52% predetto vs 81.2 ± 2.5% predetto, p = 0.04). Ci fu un significativo ritardo nella diagnosi (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) nei soggetti con un più alto stadio nella scala di Scadding (stadio 4 vs stadio 2, o stadio 3 vs stadio 0 o 1, p = 0.04).**
Conclusioni: **La diagnosi di sarcoidosi è spesso ritardata e questo sembra sia dovuto più alle modalità di presentazione della malattia che a fattori legati alle caratteristiche del paziente e del medico. La presenza di sintomi polmonari o un più avanzato stadio radiografico è associata con un tempo più lungo prima della diagnosi. La presenza di sintomi cutanei è associata con un minor ritardo nella diagnosi. È probabile che il ritardo nella diagnosi di sarcoidosi polmonare sia collegato al fatto che i sintomi polmonari e il coinvolgimento polmonare non sono specifici e spesso sono considerati manifestazioni di altre patologie polmonari.**

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:40-46)

Parole chiave: diagnosi; polmonare; sarcoidosi; cute

Abbreviazioni: ACCESS = Case Control Etiology of Sarcoidosis Study

La sarcoidosi è una patologia granulomatosa multisistemica ad origine sconosciuta[1]. La diagnosi di sarcoidosi generalmente richiede conferma istologica di infiammazione granulomatosa, l'esclusione di cause note di tale infiammazione, e l'evidenza clinica di coinvolgimento di più organi[1]. Occasionalmente una diagnosi presuntiva[1] può essere posta sulla scorta di un insieme caratteristico di conclu-

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Judson) and Departement of Biometry and Epidemiology (Dr. Lackland), Medical University of South Carolina, Charleston, SC; Clinical Trials and Surveys Corporation (Drs. Thompson e Knattereud), Baltimore, MD; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Steimel e Rand), Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, MD; Division of Occupational Medicine Division (Dr. Rose), National Jewish Medical and Research Center and University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO; Departement of Internal Medicine (Dr. Baughman), Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Treistein), Mount Sinai Medical Center, New York, NY.

†I partecipanti sono elencati in Appendice.

Supporto fornito dal Nationl Heart, Lung and Blood Institute con grant n° NO1-HR-56068
Manoscritto ricevuto il 28 novembre 2001; revisione accettata l'8 luglio 2002

Corrispondenza: Marc A. Judson, MD, FCCP, Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 96 Jonathan Lucas St. Charleston, SC 29425; e-mail: judsonma@MUSC.edu

(CHEST 2002; 122:406-412)

sioni cliniche, rendendo superflua la diagnosi istologica. La diagnosi di sarcoidosi è spesso ritardata rispetto all'inizio dei sintomi. Le ragioni di questo ritardo sono molteplici. In primo luogo, la patologia ha spesso decorso subclinico o autolimitantesi, o i sintomi sono sfumati[2]. Studi su radiografie di screening del torace hanno indicato che una ampia proporzione di casi di sarcoidosi polmonare non furono diagnosticati perché i pazienti erano asintomatici[3]. In secondo luogo la malattia può interessare qualsiasi organo o apparato, cosicché i casi sono indirizzati a un'ampia gamma di specialisti, alcuni dei quali possono non considerare la sarcoidosi nella diagnosi differenziale. I sintomi della sarcoidosi, inoltre, non sono specifici e spesso indirizzano verso altre patologie polmonari. Ragioni socio-economiche o ostacoli all'accesso alle cure mediche possono, infine, influenzare i tempi della diagnosi. Progettammo questo studio per esaminare l'iter diagnostico della sarcoidosi dall'inizio dei sintomi e la prima visita medica alla data della biopsia e per determinare i fattori responsabili del ritardo. Abbiamo ipotizzato che l'intervallo di tempo tra (1) l'inizio dei sintomi e la data della biopsia e (2) il primo contatto con il medico per questi sintomi e la data della biopsia dipendessero da quanto segue: la specificità dei sintomi, il coinvolgimento degli organi da parte della sarcoidosi, le condizioni socio-economiche, il ritardo nel rivolgersi a uno specialista, ostacoli all'accesso alle cure mediche, o severità del coinvolgimento polmonare. Altre variabili esaminate furono l'età, la razza, la residenza urbana vs rurale, la condizione nei confronti dell'assicurazione sulla salute.

Materiali e metodi

Tutti i pazienti reclutati erano stati arruolati nel "Case Control Etiology of Sarcoidosis Study" (ACCESS) condotto dal "National Heart, Lung and Blood Institute". L'ACCESS era uno studio caso controllo multicentrico che esaminava l'eziologia della sarcoidosi, come è stato descritto in dettaglio altrove[4]. Otto dei dieci centri dell'ACCESS hanno partecipato a questo studio (v. Appendice). Tutti i soggetti reclutati dovevano avere un esame istologico che dimostrasse la presenza di granulomi non caseosi nei 6 mesi dell'arruolamento. Escludemmo tutte le cause note di infiammazione granulomatosa, come da criteri di reclutamento nello studio ACCESS, mediante la dimostrazione di assenza di micobatteri e funghi all'esame istologico e l'assenza di materiale particolato all'osservazione a luce polarizzata. Come da criteri di reclutamento nello studio ACCESS, tutti i soggetti avevano raccolto dati concernenti le loro caratteristiche demografiche, lo stato socio-economico, la funzione polmonare, esami radiografici del torace, e l'estensione del coinvolgimento extrapolmonare da parte della sarcoidosi[5]. Le radiografie del torace furono classificate in base alla stadiazione di Scadding: 0, reperti radiografici di normalità; I, adenopatia ilare bilaterale con parenchima polmonare normale; II, adenopatia ilare con infiltrati polmonari; III, infiltrati polmonari senza adenopatia ilare; IV, fibrosi polmonare/alterazioni polmonari fibrotiche. Chiedemmo ai pazienti di identificare il momento di esordio dei loro primi sintomi di sarcoidosi, la data della loro prima visita medica per tali sintomi, il numero delle visite mediche, il numero e la specializzazione dei medici consultati per i sintomi correlati alla sarcoidosi prima della diagnosi istologica. Per le domande che richiedevano al paziente di fornire tempi o date, abbiamo classificato le risposte in una delle seguenti categorie correlate alla data della diagnosi istologica di sarcoidosi: entro 3 mesi, da tre a < 6 mesi, da 6 a < 12 mesi, da 12 mesi a < 2 anni, o > 2 anni. Abbiamo classificato i sanitari (includendo anche i "non medici" come gli osteopati) secondo le seguenti categorie: medico del Dipartimento di Emergenza, medico di famiglia, internista, specialista, chirurgo, altri. I sintomi di presentazione della sarcoidosi furono distinti dall'investigatore principale o dal coordinatore dello studio come correlati o non correlati alla sarcoidosi. Classificammo questi sintomi nelle seguenti categorie: sintomi respiratori, assenza di sintomi (alterazioni radiografiche toraciche in pz asintomatico), dermatologici (presenza di una lesione cutanea), oculari, sistemici (febbre, calo ponderale, sudorazione notturna), altri sintomi. Tutte le variabili indipendenti dello studio erano variabili categoriche. Le variabili dipendenti furono analizzate usando le tavole per l'analisi della contingenza per l'outcome delle variabili categoriche. I valori di p per questa analisi furono calcolati dal χ^2 statistico. L'outcome per le varibili continue fu analizzato usando il *t* test di Student, i valori di p furono calcolati statisticamente con appropriati gradi di libertà. Lo studio ebbe una potenza sufficiente ad individuare le covariabili che fossero responsabili per un 20% di più bassa incidenza nell'individuazione da sei mesi (70% vs 50%) e un aumento del 17.5% (70% vs 87.5%), assumendo sia che il paziente con tale caratteristica comprendesse il 50% della popolazione in studio sia $\alpha = 0.05$.

Risultati

Furono arruolati nello studio 189 soggetti. I dati demografici dei partecipanti sono riportati nella Tabella 1. La popolazione dello studio era approssimativamente per il 60% femminile, di cui due terzi

Tabella 1—*Dati demografici

Variabile	Dati
Sesso	
Maschile	81 (42.9)
Femminile	108 (57.1)
Razza	
Bianca	124 (65.6)
Nera	61 (32.3)
Età, anni	
<40	91 (48.1)
≥40	98 (51.8)
Residenza rurale †	26 (13.8)
Residenza non rurale	163 (86.2)
Assicurazione pubblica o privata	176 (93.1)
Nessuna assicurazione	13 (6.99)
Reddito familire totale, $ ‡	40288 ± 1108
Pazienti di razza bianca	43927 ± 1189§
Pazienti di razza nera	32658 ± 2098

*N° (%) o media ± SEM.
†nei tre anni dalla diagnosi di sarcoidodsi
‡troncato: ≥ $ 57500 considerato come $ 57500
§p = 0.0001 vs razza nera

di razza bianca (quattro soggetti dello studio non erano né di razza bianca né di razza nera e furono esclusi da tutte le analisi concernenti la razza). All'incirca lo stesso numero dei soggetti avevano un'età al di sotto e al di sopra dei 40 anni. Meno del 15% della popolazione dello studio viveva in una residenza rurale nei tre mesi precedenti la diagnosi di sarcoidosi. Il 93% dei soggetti aveva una qualche assicurazione sulla salute pubblica o privata. I partecipanti erano relativamente benestanti con un reddito stimato medio annuo di almeno $ 40.288. Il reddito familiare annuo era più elevato nei soggetti di razza bianca che in quelli di razza nera ($ 43.927 vs $ 32.658, p = 0.0001).

La Tabella 2 elenca i sintomi iniziali di sarcoidosi dei soggetti in studio. Un po' più della metà dei soggetti presentava sintomi respiratori e circa la metà di questi aveva solo sintomi respiratori. Quasi il 13% aveva sintomi cutanei come presentazione iniziale di sarcoidosi. Solo 12 soggetti (6.3%) presentavano sintomi sistemici (febbre, malessere, sudorazione notturna) perciò questo sottogruppo non fu analizzato. Circa il 16% aveva sintomi iniziali diversi da quelli menzionati precedentemente (oculari, muscoloscheletrici, addominali).

Il numero di visite mediche richiesto per porre diagnosi di sarcoidosi è mostrato nella Tabella 3. La diagnosi fu posta alla prima visita medica in solo il 15.3% dei casi. Un po' meno della metà dei casi richiese quattro o più visite mediche e più del 20% dei casi richiese sei o più visite mediche prima che la diagnosi fosse confermata.

La Tabella 4 mostra la distribuzione cumulativa per il tempo precedente la diagnosi di sarcoidosi seguendo (1) lo sviluppo del primo sintomo di sarcoidosi e (2) la prima visita medica per un sintomo nella popolazione in studio. Circa la metà dei soggetti ebbe una diagnosi di sarcoidosi più di 3 mesi dopo l'inizio dei sintomi o una iniziale visita medica per un sintomo di sarcoidosi. La sarcoidosi rimase indiagnosticata in più di ¼ dei soggetti entro sei mesi dal sintomo iniziale e circa nel 10% entro i due anni dal sintomo iniziale. La ragione per cui nella maggior parte dei casi una diagnosi fu posta più rapidamente piuttosto dopo la prima visita medica che dopo l'inizio dei sintomi consiste nel fatto che i pazienti si presentavano al medico asintomatici (reperti di iniziale interessamento alla radiografia del torace).

La presenza di sintomi polmonari fu associata con un più lungo lasso di tempo (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) dalla prima visita fino alla diagnosi di sarcoidosi rispetto all'assenza di sintomi polmonari (Tabella 5; p = 0.02). La presenza di sintomi cutanei fu associata con un più breve lasso di tempo (≤ 6 mesi vs> 6 mesi) prima della diagnosi rispetto all'assenza di sintomi cutanei (Tabella 5, p = 0.02). Fattori che, invece, non ebbero influenza sul tempo intercorso tra la prima visita medica e la diagnosi di sarcoidosi, comprendevano la presenza di sintomi sistemici, presenza di altri sintomi, il fatto che fosse stato consultato un medico di medicina generale o uno specialista, il sesso e la razza del paziente, l'assicurazione sulla salute, il reddito familiare annuo, la residenza rurale o urbana.

Tabella 2—*Presentazione dei sintomi*

Sintomi	n° (%)
Polmonari	98 (51.9)
Solo polmonari	49 (25.9)
Cutanei	24 (12.7)
Sistemici	12 (6.3)
Altri	30 (15.9)

Tabella 3—*Numero di visite mediche prima della diagnosi*

Variabili	%
Visite, n°	
1	15.3
2	22.6
3	17.4
4	12.6
5	11.0
6	6.4
7	3.1
8	4.8
9	2.5
10-14	4.3
15-23	1.0
Visite cumulative, n°	
≤ 1	15.3
≤ 2	37.9
≤ 3	55.3
≤ 4	67.9
≤ 5	78.9
≤ 6	85.3
≤ 7	88.4
≤ 8	93.2
≤ 9	94.7
≤ 10-14	97.0
≤ 15-23	100.0

Tabella 4—*Tempo trascorso prima della diagnosi*

Tempo, mesi	%
Dall'inizio dei sintomi	
< 3	50.3
< 6	68.8
< 12	81.5
< 24	89.4
Dalla prima visita medica	
< 3	44.8
< 6	75.7
< 12	89.0
< 24	91.7

Tabella 5—*Fattori che influenzano il tempo intercorrente tra la prima visita medica e la diagnosi**

Fattori	≤ 6 mesi	> 6 mesi	p†
Presenza di sintomi polmonari	64 (68.8)	29 (31.2)	0.02
Assenza di sintomi polmonari	72 (83.7)	14 (16.2)	
Presenza di sintomi cutanei	21 (95.5)	1 (4.5)	0.02
Assenza di sintomi cutanei	115 (73.2)	42 (26.8)	

*Dati presentati come n° (%).
†Test χ^2 ($p < 0.05$ significativo).

Delle variabili sopra menzionate solo la presenza di sintomi polmonari ebbe influenza sul prolungamento del tempo tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi di sarcoidosi. Furono necessari più di 6 mesi per porre diagnosi di sarcoidosi nel 38% dei pazienti con sintomi polmonari e nel 24% dei pazienti senza sintomi polmonari ($p = 0.04$).

Nei soggetti con sintomi polmonari furono necessarie in media 1.7 visite mediche in più (4.84 ± 0.38 visite vs 3.15 ± 0.24 visite, media ± SEM; $p = 0.0002$), prima della diagnosi di sarcoidosi, rispetto ai soggetti senza sintomi polmonari. La presenza di sintomi cutanei, sistemici o altri sintomi, non ebbe un'influenza statisticamente significativa sul numero delle visite richieste per giungere alla diagnosi di sarcoidosi.

I pazienti nei quali la diagnosi fu posta dopo sei mesi dalla prima visita medica avevano un FEV_1 percentuale predetto lievemente inferiore di quelli nei quali si arrivò alla diagnosi prima di sei mesi (81.2 ± 2.5 vs 87.3 ± 1.5, $p = 0.04$). Risultati simili si ottennero confrontando il FEV_1 pecentuale predetto tra pazienti nei quali i sintomi cominciarono più di sei mesi prima della diagnosi e pazienti che iniziarono a essere sintomatici durante i sei mesi della diagnosi (81.7 ± 2.2 vs 87.9 ± 1.5, $p = 0.02$). Non furono osservate differenze per l'FVC o il grado di dispnea o i livelli medi di reddito familiare annuo.

La Tabella 6 dimostra la relazione esistente tra il tempo di diagnosi dall'inizio dei sintomi e il tempo di diagnosi dalla prima visita medica con la stadiazione di Scadding. Si osservò un significativo ritardo nella diagnosi (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) dall'inizio dei sintomi nei soggetti in stadio più avanzato (stadio IV vs stadio II, o stadio III vs stadio 0 o I, $p = 0.003$). Analogamente si osservò un significativo ritardo nella diagnosi dalla prima visita medica (più di 6 mesi vs meno di sei mesi) nei pazienti con un più alto stadio di Scadding (stadio IV vs stadio II, o stadio III vs stadio 0 o I, $p = 0.04$).

Discussione

Questo studio conferma che c'è comunemente un ritardo tra l'inizio dei sintomi di sarcoidosi e la eventuale diagnosi. C'è, inoltre, spesso un ritardo tra la prima visita medica e la diagnosi di sarcoidosi. In questo studio circa la metà dei pazienti ricevette una diagnosi tre mesi dopo l'inizio dei sintomi e più di un quarto dopo sei mesi dall'esordio dei sintomi. La diagnosi di sarcoidosi fu posta alla prima visita medica solo nel 15.3% dei casi e in poco meno di un quarto dei casi occorsero quattro o più visite mediche per giungere alla diagnosi di sarcoidosi.

Fattori noti influenzarono il tempo necessario alla diagnosi di sarcoidosi. La presenza di sintomi polmonari fu associata con un prolungato tempo di diagnosi (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) sia dall'inizio dei sintomi sia dalla data della prima visita medica. Una possibile spiegazione di queste conclusioni è che i sintomi polmonari di sarcoidosi come tosse, respiro sibilante, dolore toracico, dispnea, sono aspecifici e possono essere erroneamente attribuiti ad altre patologie polmonari come la bronchite o l'asma o altre patologie polmonari più comuni per le quali una terapia empirica può essere tentata prima di altri accertamenti diagnostici. La prima visita medica di un pz con sintomatologia respiratoria può non indicare immediatamente l'esecuzione di una radiografia del torace la quale potrebbe suggerire la sarcoidosi come ipotesi diagnostica poiché generalmente si osserva un'adenopatia ilare e/o infiltrati interstiziali. Benchè noi riteniamo che questa sia una convincente spiegazione alle nostre osservazioni, rimane la supposizione che noi non abbiamo

Tabella 6—*Relazione fra stadiazione di Scadding e tempo intercorso prima della diagnosi**

	Tempo di diagnosi dalla prima visita medica, mesi			Tempo di diagnosi dall'inizio dei sintomi, mesi		
Stadio di Scadding	< 6	> 6	p†	< 6	> 6	p†
0 o I	74 (80)	19 (20)		76 (78)	21 (22)	
II o III	57 (76)	18 (24)	0.04	50 (62)	31 (38)	0.03
IV	5 (45)	6 (55)		4 (36)	7 (64)	

*Dati presentati come n° (%)
†test χ^2 ($p < 0.05$ significativo)

dati riguardanti la scelta del tempo di esecuzione della radiografia toracica nei nostri pazienti. Il fatto che alcuni pazienti con patologia polmonare presentino una radiografia toracica normale potrebbe rendere erronei i nostri risultati e di conseguenza le nostre conclusioni che la presenza di sintomi espiratori sia associata a un ritardo nella diagnosi perché molti di quei pazienti svilupparono sintomi respiratori dopo la loro prima visita medica.

La presenza di sintomi cutanei (generalmente una lesione cutanea) fu associata con un ridotto tempo di diagnosi (≤ 6 mesi vs > 6 mesi) dalla prima visita medica. Questo avviene certamente perché le lesioni cutanee sono immediatamente evidenti e generalmente sono sottoposte ad esame bioptico se non rispondono a misure terapeutiche conservative.

Nel diciannovesimo secolo la sarcoidosi era considerata una patologia unicamente cutanea per l'interessamento polmonare aspecifico e poiché limitati mezzi tecnologici rendevano difficoltoso evidenziare l'ineressamento viscerale. Analogamente, oggi, un medico, durante una visita ambulatoriale, si basa su dati anamnestici e sull'esame obiettivo. Sebbene siano a disposizione del medico sofisticati mezzi tecnologici, questi stessi sono costosi e il loro utilizzo è indicato solo in presenza di una ragionevole possibilità di offrire un qualche beneficio al paziente. Benchè non sia necessario eseguire una radiografia toracica in tutti i pazienti con sintomatologia respiratoria, una radiografia dovrebbe essere comunque presa in considerazione quando questa sintomatologia persista o non sia responsiva alla terapia iniziale. Il fatto che pazienti con sintomatologia respiratoria necessitino in media di 4.84 ± 0.38 visite prima della diagnosi di sarcoidosi (numero anche maggiore delle visite richieste nei pazienti asintomatici per tale patologia) suggerisce che ci possa essere stato un inopportuno ritardo nell'eseguire una radiografia toracica in molti di questi pazienti.

Il tempo trascorso prima della diagnosi di sarcoidosi (sia dall'inizio dei sintomi che dalla prima visita medica) non fu influenzato dal sesso, dalla razza, dal reddito familiare annuo, dalla presenza di assicurazione sulla salute, dal tipo di medico consultato, dalla residenza urbana o rurale. Sebbene, in questo studio, la condizione socio-economica non parrebbe aver avuto effetti nel determinare il tempo precedente la diagnosi, la nostra popolazione in studio non era, comunque, indigente (il reddito familiare era in media almeno di $40.288) e il 93% aveva una qualche assicurazione sulla salute, pubblica o privata. È, perciò, possibile che in questo studio siano stati commessi degli errori nel determinare un effetto dovuto alla condizione socio-economica sul ritardo nella diagnosi di sarcoidosi perché non era stato arruolato un numero sufficiente di soggetti con disagiate condizioni socio-economiche. Sebbene una visita per sintomi riconducibili alla sarcoidosi eseguita da un medico "non specialista" non abbia correlazione con la celerità della diagnosi, è possibile che il tempo di diagnosi sia influenzato dal fatto che le visite siano praticate da più medici. Tuttavia, il nostro sottogruppo di medici appartenenti a diverse specialità era troppo limitato perchè potesse effettuare tale analisi.

Sebbene questo studio dimostri che ostacoli all'accesso a cure mediche non influiscono sulla rapidità della diagnosi, la limitatezza stessa dello studio compromette la veridicità di questa conclusione. Furono molto pochi i soggetti che dichiararono di non possedere un'assicurazione sulla salute o di non avere possibilità di accesso all'assistenza medica. Inoltre, non abbiamo raccolto informazioni sul tipo di assicurazione sulla salute, che avrebbero potuto influire sulla rapidità della diagnosi ponendo restrizioni all'utilizzo dei test diagnostici.

Un'altra potenziale limitazione di questo studio è che ci potrebbero essere stati degli errori nel reclutamento dei pazienti e la popolazione in studio potrebbe non essere rappresentativa dei pazienti affetti da sarcoidosi negli Stati Uniti. I soggetti in studio erano un sottogruppo dei soggetti dello studio ACCESS e i loro dati demografici non differivano da quelli dei soggetti arruolati nello stesso studio ACCESS[8], i quali a loro volta erano tendenzialmente di età più avanzata ed appartenevano alla razza bianca in maggior misura rispetto agli altri pazienti affetti da sarcoidosi negli Stati Uniti[9]. È possibile, sebbene improbabile, che errori nel reclutamento in termini di età e razza possano ritardare la diagnosi perchè la sarcoidosi non è facilmente considerata come ipotesi diagnostica nei pazienti anziani e di razza bianca. Questi errori non dovrebbero influenzare le nostre conclusioni riguardo al ritardo nella diagnosi di segni e sintomi relativi all'apparato respiratorio.

È anche possibile che i sintomi si sviluppino nei soggetti prima della formazione della lesione granulomatosa, ritardando perciò la diagnosi. Nella nostra esperienza clinica questa è un'evenienza veramente rara.

Il FEV_1 dei pazienti la cui diagnosi di sarcoidosi fu posta > 6 mesi, dall'inizio dei sintomi o dalla prima visita medica, aveva valori inferiori rispetto a quello dei pazienti nei quali la diagnosi era stata raggiunta nell'arco di sei mesi, dall'inizio dei sintomi o dalla prima visita medica. Curiosamente, l'FVC non era significativamente diversa tra questi due gruppi di pazienti. Questo suggerisce che la sarcoidosi spesso non sia considerata nella diagnosi differenziale quando la patologia si presenti con una sindrome ostruttiva. La sindrome ostruttiva è relativamente comune nella sarcoidosi[10], ma i sintomi in questi pazienti possono essere inizialmene attribuiti ad asma,

bronchite o altre patologie ostruttive, specialmente se non si esegue una radiografia toracica. Questi risultati suggeriscono anche che un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi permette un peggioramento dei parametri di funzionalità respiratoria in assenza di terapia.

Abbiamo identificato una relazione esistente tra lo stadio radiologico di Scadding e il tempo di diagnosi. I pazienti con stadio radiologico 0 oppure I ricevevano una diagnosi nell'arco di sei mesi dall'inizio dei sintomi più facilmente rispetto ai soggetti in stadio radiologico II o III, mentre i soggetti in IV stadio radiologico avevano certamente minor possibilità di avere una diagnosi nell'arco di 6 mesi dall'inizio dei sintomi ($p = 0.003$). La stessa relazione fu trovata tra stadio radiologico di Scadding e tempo di diagnosi dalla prima visita medica ($p = 0.04$). Il nostro fondamento logico per separare gli stadi di Scadding a confronto fu di distinguere le radiografie toraciche senza infiltrati parenchimali (stadio 0 e I) da quelle con gli infiltrati parenchimali (stadio II e III). Abbiamo inoltre ritenuto che lo stadio radiologico IV, dimostrando fibrosi polmonare, dovrebbe essere classificato separatamente rispetto agli altri stadi radiologici che evidenziano infiltrati polmonari. Una spiegazione di queste evidenze è che i pazienti con stadio 0 o I hanno probabilmente minor sintomatologia polmonare[11] e giungono perciò all'osservazione del medico per le manifestazioni extrapolmonari della sarcoidosi come una lesione cutanea la quale può richiedere immediatamente un riscontro bioptico. Un'altra spiegazione è che la sarcoidosi è peculiarmente considerata nella diagnosi di uno stadio radiologico I, mentre in presenza di infiltrati (stadio II, III, IV) possono essere ipotizzate altre patologie polmonari (*eg*, polmonite, altre patologie interstiziali). Questa evenienza è più probabile nei pazienti con stadio radiologico IV, nei quali la sarcoidosi può spesso non essere stata considerata perché questi pazienti generalmente hanno una sarcoidosi polmonare da molti anni[12].

Questi risultati hanno molte importanti implicazioni. Un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi probabilmente sfocia in una spesa sanitaria significativamente ingiustificata. Visite mediche supplementari, test diagnostici non necessari e terapie inappropriate probabilmente furono utilizzati in molti pazienti prima di giungere alla diagnosi di sarcoidosi. I pazienti inoltre possono diventare frustrati, depressi o ansiosi se il medico non giunge alla diagnosi o non si occupa delle loro condizioni cliniche in modo opportuno.

È possibile anche che un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi possa influenzare l'outcome del paziente. Attualmente, ci sono pochi dati in letteratura a supporto di tale tesi. I pazienti affetti da sarcoidosi da un più lungo periodo di tempo hanno minor possibilità di risoluzione della patologia[13,14]. Per quanto, è controverso se una terapia instaurata precocemente sia vantaggiosa nella sarcoidosi. È stato dimostrato che i corticosteroidi utilizzati come trattamento iniziale della sarcoidosi danno un miglioramento del quadro radiografico e spirometrico rispetto al placebo, a breve termine[15,16]. Per quanto, studi che esaminano il beneficio a lungo termine dei corticosteroidi (≥ 5 anni dal termine della terapia) non hanno dimostrato beneficio[15-17] o un piccolo ma significativo beneficio solo in certi sottogruppi[18,19]. Uno studio[9] suggerisce che i corticosteroidi possono promuovere una ripresa di malattia nella sarcoidosi, benchè si tratti di uno studio retrospettivo e i gruppi dei pazienti trattati e non trattati siano disuguali.

In conclusione, questo studio suggerisce che un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi si ha comunque. Quasi la metà dei nostri pazienti ebbero una diagnosi di sarcoidosi > 6 mesi dopo la loro prima visita medica per un sintomo correlato alla sarcoidosi, e quasi la metà richiese più di quattro visite mediche prima della diagnosi. I pazienti con sintomi polmonari ebbero un maggior ritardo diagnostico rispetto a quelli senza sintomi polmonari. I pazienti nei quali la diagnosi di sarcoidosi fu posta dopo 6 mesi dall'inizio dei sintomi o dalla loro prima visita medica avevano valori di FEV_1 inferiori, ma non di FVC, rispetto a quelli nei quali si giunse alla diagnosi nell'ambito di sei mesi dall'inizio dei sintomi o dalla prima visita medica. Il ritardo nella diagnosi fu maggiore in quei pazienti con più elevato stadio radiologico di Scadding. Questi risultati suggeriscono che la sarcoidosi non è ipotizzata come diagnosi differenziale quando un pz presenta sintomatologia respiratoria, anche dopo ripetute richieste di intervento medico. L'ipotesi di sarcoidosi è in particolar modo trascurata nei pazienti con sindrome ostruttiva e in quelli che presentano infiltrati polmonari alla radiografia toracica.

Questi risultati implicano che la spesa sanitaria potrebbe essere ridotta se la diagnosi di sarcoidosi, e in particolare di sarcoidosi polmonare, fosse ipotizzata in uno stadio precoce. Sebbene inizialmente non sia sempre indicato sottoporre a radiografia toracica o ad altri test diagnostici un soggetto con sintomatologia respiratoria di recente insorgenza, una radiografia del torace dovrebbe essere eseguita se il pz non risponde alla terapia d'attacco o se l'evoluzione clinica della patologia sospettata è atipica. Una radiografia del torace dovrebbe essere eseguita precocemente anche nel valutare se un paziente, che presenta sintomatologia respiratoria, ha segni e sintomi extrapolmonari riconducibili alla sarcoidosi. Una volta ottenuta una radiografia toracica, questa dovrebbe essere esaminata attentamente ricercando la presenza di patologia interstiziale polmonare e adenopatia toracica; la sarcoidosi deve essere presa in considerazione

se sono presenti entrambi i reperti. Riteniamo che questi risultati indichino che la diagnosi di sarcoidosi sarebbe raggiunta più rapidamente se i medici includessero fin dall'inizio la sarcoidosi come possibile diagnosi e avessero familiarità con le manifestazioni clinico-radiologiche della patologia.

Appendice

I centri clinici ACCESS che parteciparono a questo studio sono i seguenti: Medical University of South Carolina, Charleston, SC; Georgetown University Medical Center, Washington, DC; Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, MD; National Jewish Medical and Research Center and University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO; Univerity of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH; Mount Sinai Medical Center, New York, NY; Beth Israel Deaconnes Medical Center, Boston, MA; University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA; and Clinical Trials and Surveys Corporation, Baltimore, MD (Clinical Coordinating Center).

Altri autori e centri clinici: Beth Israel Deaconnes Medical Center (Steven E. Weinberger, MD; Patricia Finn, MD; e Allison Moran, RN); Georgetown University Medical Center (Henry Yeager, Jr, MD, e Susan Stein, MA); Case Western Reserve University-Henry Ford Health Sciences (Michael C. Iannui, MD; Benjamin Rybicki, PhD; Marcie Major, RN; Mary Maliarik, PhD; e John Popovich, Jr., MD); Johns Hpkins University School of Medicine (David R. Moller, MD, e Carol J. Johns, MD [deceduto]); Medical University of South Carolina (Susan D'Alessandro, RN, Nancy Heister, RN; Theresa Johnson, RN; Janardan Pandey, PhD; Steven Sahn, MD; and Charlie Strange, MD); Mount Sinai Medical Center (Louis DePalo, MD; Sheldon Brown, MD; Mervin Lesser, MD; Maria L. Padilla, MD; e Marilyn Marshall); National Jewish Medical and Research Center (Lee S. Newman, MD, and Juli Barnard, MA); University of Cincinnati Medical Center (Elyse E. Lower, MD, and Donna B. Winget); University of Iowa College of Medicine (Goeffrey McLennan, MD, PhD; Gary Hunninghake, MD; Chuck Dayton, BSPharm; e Julia Stutzman), e University of Pennsylvania and MCP-Hahnemann University Medical Center (Milton D. Rossman, MD; Eddy A. Bresnitz, MD; Ronald Daniele, MD; Jackie Regovich, MPH; and William Sexauer, MD).

Autori del National Heart, Lung and Blood Institute: Robert Musson, PhD, Project Officier; Joanne Deshler, Contracts Specialist; Paul Sorlie, PhD; Epidemiologist; e Margaret Wu, PhD, Statistician.

Direttore dello studio: Reuben Cherniack, MD. Codirettore dello studio: Lee Newman, MD.

Altri autori del Clinical Coordinating Center (Clinical Trials and Survays Corporation): Michael L. Terrin, MD; Kathleen Brown, PhD; Margaret Frederick, PhD; Frances LoPresti, MS; Patricia Wilkins, BS; Martha Canner, MS; e Judy Dotson.

Membri del Data Safety and Monitoring Board: William Martin, MD (Chair); Takamaru Ashikaga, PhD; David B. Coultas, MD; Gerald S. Davis, MD; Fred Gifford, Ph D; James J. Schlesselman, PhD; Diane Stover, MD; e Robert Musson (segretario esecutivo). Reuben Cherniack, MD; Genell L. Knatterund, PhD; e Lee Newman, MD.

Bibliografia

1 Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. Statement on sarcoidosis (the joint statement of the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, and the World Asoociation of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders). Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:736–755

2 Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997; 336:1224–1234

3 Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. Epidemiol Rev 1983; 5:124–156

4 The ACCESS Research Group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). J Clin Epidemiol 1999; 52:1173–1186

5 Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis 1999; 16:75–86

6 Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18:755–785

7 James DG. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18:663–679

8 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1885–1889

9 Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. Chest 1997; 111:623–631

10 Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. Chest 1988; 94:343–346

11 Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after 5 years' observation. BMJ 1961; 2:1165–1172

12 Hillerdal G, Nou E, Osterman K, et al. Sarcoidosis, epidemiology and prognosis: a 15-year European study. Am Rev Respir Dis 1984; 130:29–32

13 Wurm K, Rosner R. Prognosis of chronic sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1976; 278:732–735

14 Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. Respiration 1994; 61:219–225

15 Isreal HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1973; 107:609–614

16 Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. Scand J Respir Dis 1979; 60:215–221

17 Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, et al. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. NY State J Med 1987; 87:496–499

18 Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. Chest 1999; 116:424–431

19 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax 1996; 51:238–247

Il carvedilolo riduce l'aumento improprio della ventilazione durante l'esercizio fisico nei pazienti con insufficienza cardiaca*

Piergiuseppe Agostoni, MD, PhD, FCCP; Marco Guazzi, MD, PhD; Maurizio Bussotti, MD; Stefano De Vita, MD; Pietro Palermo, MD;

Obiettivo dello studio: **Valutare gli effetti dei ß-bloccanti sulla ventilazione nei pazienti con insufficienza cardiaca. È noto che i ß-bloccanti migliorano veramente la condizione clinica e la funzione cardiaca dei pazienti con insufficienza cardiaca ma non la capacità all'esercizio fisico. Poiché la ventilazione risulta aumentata in modo improprio nei pazienti con insufficienza cardiaca a causa dei riflessi iperattivi degli ergorecettori e dei chemorecettori, abbiamo ipotizzato che i ß-bloccanti possano esplicare i loro effetti clinici benefici mediante una riduzione della ventilazione.**
Disegno: **Studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato contro placebo.**
Ambiente: **Unità ospedaliera universitaria per la cura dell'insufficienza cardiaca.**
Pazienti ed interventi: **Durante la somministrazione di placebo (2 mesi) ed un dosaggio pieno di carvedilolo (4 mesi), 15 pazienti con insufficienza cardiaca cronica sono stati valutati mediante un questionario sulla qualità della vita, test di funzionalità respiratoria, test da sforzo cardiopolmonare con carico di lavoro costante secondo protocollo con rampa.**
Risultati: **La terapia con carvedilolo non ha determinato alcun effetto sulla funzione polmonare a riposo e sulla capacità all'esercizio fisico. Tuttavia, il carvedilolo ha migliorato i risultati del questionario sulla qualità della vita, ha ridotto la pendenza media (± DS) del rapporto ventilazione minuto ($\dot{V}E$)/produzione di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$) (da 36.4 ± 8.9 a 31.7 ± 3.8; $p < 0.01$), ed ha ridotto la ventilazione nei periodi successivi: al picco dell'esercizio (da 60 ± 14 a 48 ± 15 L/min; $p < 0.05$); durante le fasi intermedie dell'esercizio del protocollo con rampa; e durante la fase di stato di un esercizio con carico di lavoro costante (da 42 ± 14 a 34 ± 13 L/min; $p < 0.05$, al terzo minuto). La pressione di fine espirazione per l'anidride carbonica è aumentata con il ridursi della ventilazione. La riduzione nel rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ha mostrato una correlazione con il miglioramento nella qualità della vita ($r = 0.603$; $p < 0.02$).**
Conclusioni: **Il miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con carvedilolo è associato alla riduzione dell'aumento improprio della ventilazione osservato durante l'esercizio fisico.** ***(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:47-53)***

Parole chiave: carvedilolo; esercizio; insufficienza cardiaca; consumo di ossigeno; ventilazione.

Abbreviazioni: $PETCO_2$ = pressione di fine espirazione per l'anidride carbonica; $\dot{V}CO_2$ = produzione di anidride carbonica; $\dot{V}E$ = ventilazione minuto; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno.

Il trattamento a lungo termine con ß-bloccanti migliora la condizione clinica e la funzione cardiaca di pazienti con insufficienza cardiaca[1-3]. Tuttavia non si traduce in un miglioramento nella capacità all'esercizio sia durante lo sforzo massimale che quello submassimale[4-6]. È stata ipotizzata una mancanza di risposta cronotropa appropriata come possibile causa di incapacità dei ß-bloccanti di migliorare la performance dell'esercizio fisico[7]. Tuttavia la differenza tra la frequenza cardiaca a riposo e al picco dell'esercizio non è condizionata dalla terapia con ß-bloccanti, che riduce sia la frequenza cardiaca a riposo che quella al picco dell'esercizio[8]. La ventilazione per una data frequenza di lavoro è aumentata in modo improprio nei pazienti con insufficienza cardiaca, ma la ventilazione al picco di esercizio è più bassa tanto quanto la gravità di malattia diventa maggiore[9-11]. Abbiamo ipotizzato precedentemente che la mancanza di incremento della ventilazione al picco di esercizio potrebbe essere la

*Dal Centro Cardiologico Monzino, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto di Cardiologia, Università di Milano, Milano, Italia.
Questa ricerca è stata supportata da un contributo di ricerca del Centro Cardiologico Monzino, IRCCS.
Manoscritto ricevuto il 6 settembre, 2001; revisione accettata il 14 maggio, 2002.
Corrispondenza: Piergiuseppe Agostoni, MD, PhD, FCCP, Centro Cardiologico Monzino, Istituto di Cardiologia, Università di Milano, via Parea 4, 20138 Milano, Italia; e-mail: Piergiuseppe.Agostoni@cardiologicomonzino.it
(CHEST 2002; 122:2062-2067)

causa dell'assenza di miglioramento nella capacità allo sforzo durante il trattamento a lungo termine con ß-bloccanti nei pazienti con insufficienza cardiaca[5,8].

Recentemente, Ponikowski et al.[12] hanno mostrato che l'aumento improprio della ventilazione per una data frequenza di lavoro nei pazienti con insufficienza cardiaca è dovuto all'estesa alterazione dei riflessi cardiovascolari, che vengono condotti attraverso le vie simpatiche. Questa conclusione propone un nuovo razionale per l'uso della terapia ß-bloccante nei pazienti con insufficienza cardiaca e suggerisce perché la terapia ß-bloccante non migliori la capacità all'esercizio e la ventilazione.

Materiali e metodi

Disegno dello studio e acquisizione dei dati

Si è trattato di uno studio a doppio cieco, randomizzato, controllato contro placebo. Tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio sono stati sottoposti ad un periodo di studio di run-in di 2 settimane, durante le quali è stata valutata la stabilità clinica ed i pazienti hanno eseguito almeno 2 test da sforzo cardiopolmonare (protocollo con rampa) per acquisire dimestichezza con la procedura dell'esercizio. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi (A e B), composti rispettivamente da 8 e 7 persone. Il protocollo di studio è riassunto in Figura 1. È durato 8 mesi ed ha compreso un periodo di titolazione con carvedilolo di 2 mesi, durante i quali la dose di carvedilolo è stata aumentata di 12.5 mg ogni 2 settimane sotto sorveglianza clinica e monitoraggio ECG[13]. Il periodo di titolazione è stato condotto da un ricercatore che ha usato pillole di carvedilolo etichettate e non ha partecipato ad altre parti dello studio. Il dosaggio pieno di carvedilolo è stato definito come la più alta dose che può essere tollerata dai pazienti durante il periodo di titolazione con carvedilolo. Il dosaggio pieno con carvedilolo è stato somministrato per 4 mesi, mentre il trattamento con placebo è durato per 2 mesi. Nel gruppo A, la titolazione con placebo ha preceduto la titolazione ed il trattamento con carvedilolo. Nel gruppo B la titolazione con placebo ha seguito la titolazione con carvedilolo.

Durante lo studio i pazienti sono stati clinicamente valutati ogni 15 giorni, oppure più spesso se richiesto o desiderato dai pazienti. Al termine di ogni periodo di trattamento i pazienti sono stati sottoposti alle seguenti valutazioni. (1) La qualità di vita è stata valutata mediante il questionario Minnesota sulla qualità di vita, che è un questionario standard e auto-somministrato. Consiste di 21 brevi domande, ognuna delle quali dà risposta con un punteggio da 0 a 5, indicando con 0 nessun effetto sull'insufficienza cardiaca e con 5 un effetto molto importante[14]. (2) Sono stati eseguiti i test standard di funzionalità polmonare e una valutazione della diffusione polmonare con il monossido di carbonio (2200; SensorMedics; Yorba Linda, CA). (3) Sono stati eseguiti due test da sforzo cardiopolmonare. Uno è stato un test da sforzo a carico di lavoro costante della durata di 6 minuti con un carico pari al 60% del carico massimale misurato nel secondo test da sforzo di dimestichezza eseguito nel periodo di run-in. L'altro test è stato un test da sforzo massimale con un protocollo con rampa personalizzato che ha avuto lo scopo di ottenere un picco di esercizio in 10 minuti, come valutato nel periodo di studio di run-in. Dopo questo, il carico di lavoro sia del protocollo costante che di quello con rampa è stato mantenuto il medesimo in ogni paziente. Entrambi i test da sforzo sono stati eseguiti con il cicloergometro, con misurazioni di gas e volumi respiratori respiro dopo respiro (V Max; SensorMedics). La soglia anaerobica è stata calcolata mediante l'analisi di pendenza V ed il punto di compensazione respiratoria come il punto in cui la pendenza del rapporto tra ventilazione minuto $\dot{V}E$/ produzione di anidride carbonica $\dot{V}CO_2$ è iniziata ad aumentare[15]. Per valutazione, i dati sono stati sommati in media oltre i 30 s durante i quali l'evento esaminato si è verificato.

Popolazione dei pazienti

I pazienti sono stati arruolati consecutivamente nello studio e sono stati pazienti con insufficienza cardiaca che hanno afferito all'Unità di Insufficienza Cardiaca del Centro Cardiologico Monzino, Dipartimento di Cardiologia, Università di Milano, e che hanno incontrato i criteri di inclusione/esclusione dello studio. I pazienti sono stati classificati in base alla classe funzionale II (6 pazienti) e classe III (9 pazienti) dell'Heart Association di New York. In tutti i casi l'eziologia dell'insufficienza cardiaca è stata la cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento per l'insufficienza cardiaca otti-

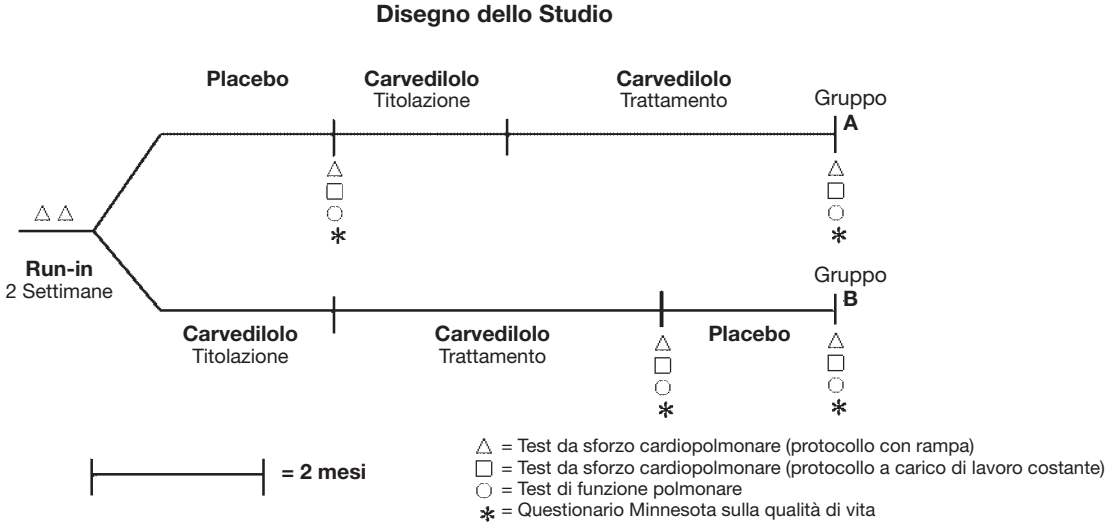

Figura 1. Disegno del protocollo di studio

Tabella 1—*Funzione e diffusione polmonare a riposo in entrambi i gruppi combinati

Variabili	Placebo	Carvedilolo
FEV_1, L/s	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.4
Capacità Vitale, L	3.4 ± 0.6	3.2 ± 0.5
MVV, L/min	107 ± 19	108 ± 20
DLCO, mL/min/mmHg	23 ± 5	21 ± 4

*Valori espressi come media ± DS. MVV = ventilazione volontaria massimale; DLCO = capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio.

mizzato e creato su misura, che è stato mantenuto costante durante lo studio. Il trattamento ha incluso la terapia con diuretici in tutti i pazienti, la terapia con antialdosteronici in 7 pazienti, con digossina in 7 pazienti, con ACE-inibitori in 13 pazienti, con bloccanti tipo 1 dell'angiotensina II in 3 pazienti, e con amiodarone in 4 pazienti. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: insufficienza cardiaca nota da almeno 6 mesi in condizioni cliniche stabili; assenza di trattamenti precedenti oppure in corso con ß-bloccanti; frazione di eiezione ecocardiografica < 40%; reperti normali all'esame angiocoronarografico. I criteri di esclusione hanno compreso una storia di infarto miocardico con o senza evidenza clinica, diabete mellito scompensato, BPCO, vasculopatia periferica, ipertensione polmonare primitiva, ischemia cardiaca da sforzo, angina, aritmie. Abbiamo arruolato 15 pazienti (13 uomini e 2 donne) con una media (± DS) di età di 56 ± 8 anni. La media del peso, dell'altezza e della superficie corporea sono stati rispettivamente 76 ± 11 kg, 171 ± 6 cm e 1.87 ± 0.16 m^2. La media della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stata di 32 ± 10%, con una media del diametro telediastolico del ventricolo sinistro di 68 ± 9 mm.

Lo studio è stato approvato dal nostro Comitato Umano di Ricerca. Il protocollo è stato spiegato in dettaglio ai pazienti, e successivamente essi hanno provveduto a lasciare il consenso scritto per essere arruolati nel protocollo di ricerca.

Analisi dei dati

I dati sono stati riportati come media ± DS. Le differenze all'interno dei gruppi sono state valutate mediante analisi della varianza con misure ripetute a doppio senso (vedi Tabelle 2-4). Le differenze tra i due gruppi combinati sono stati analizzati dal test appaiato t. Il rapporto tra le differenze nel questionario Minnesota sulla qualità di vita in affetti da insufficienza cardiaca rispetto alla pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ con il trattamento è stato analizzato con l'analisi di regressione lineare. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Tutti i pazienti hanno completato lo studio. Nessuna differenza è stata osservata tra i due gruppi riguardo le caratteristiche dei pazienti, il trattamento o la severità dell'insufficienza cardiaca. Il dosaggio medio tollerato di carvedilolo è stato di 42.5 ± 9.2 mg, con nessuna differenza tra i due gruppi. Il questionario Minnesota sulla qualità di vita in affetti da insufficienza cardiaca ha dato in punti una media di 19 ± 12 con placebo e di 15 ± 15 con carvedilolo ($p < 0.05$). La funzione polmonare a riposo è riportata in Tabella 1.

L'esercizio a carico di lavoro costante è stato eseguito a 76 ± 31 W, che è sopra la soglia anaerobica (che è stata misurata a 53 ± 15 e 55 ± 17 W rispettivamente con placebo e carvedilolo) ma sotto il punto di compensazione polmonare (86 ± 24 e 81 ± 28 W [$p < 0.05$] rispettivamente con placebo e carvedilolo). La differenza nella consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$) tra il sesto ed il terzo minuto è stato di 129 ± 50 mL/min ([$p < 0.05$]) (gruppo A, 106 ± 52 mL/min; gruppo B, 147 ± 60 mL/min) e di 145 ± 52 mL/min (gruppo A, 135 ± 60 mL/min; gruppo B, 153 ± 76 mL/min) rispettivamente con placebo e carvedilolo. I valori di ventilazione, di pressione di fine espirazione di anidride carbonica ($PETCO_2$) e di $\dot{V}CO_2$ al terzo e sesto minuto dello sforzo a carico di lavoro costante sono riportati in Tabella 2. Sotto terapia con carvedilolo la ventilazione è stata più bassa e la $PETCO_2$ più alta, sia al terzo che al sesto minuto dell'esercizio a carico di lavoro costante,

Tabella 2—*Valori di ventilazione, $PETCO_2$ e di $\dot{V}CO_2$ al terzo e sesto minuto dell'esercizio a carico di lavoro costante sotto placebo e carvedilolo

	Ventilazione, L/min		$PETCO_2$, mmHg		$\dot{V}CO_2$, mL/min	
Gruppi	Terzo minuto	Sesto minuto	Terzo minuto	Sesto minuto	Terzo minuto	Sesto minuto
Gruppo A						
Placebo	40 ± 5†	47 ± 20†	34 ± 2†	31 ± 3†	1,140 ± 430	1,230 ± 500
Carvedilolo	35 ± 13	41 ± 18	37 ± 2	35± 4	1,040 ± 500	1,180 ± 500
Gruppo B						
Placebo	44 ± 15†	54 ± 16†	33 ± 8†	30 ± 6†	1,210 ± 570	1,370 ± 500
Carvedilolo	33 ± 4	43 ± 15	38 ± 3	35 ± 3	1,120 ± 450	1,240 ± 360
Entrambi i gruppi combinati						
Placebo	42 ± 14†	51 ± 18†	33 ± 5†	31 ± 5†	1,180 ± 490	1,310 ± 490
Carvedilolo	34 ± 13	42 ± 16	37 ± 2	35 ± 3	1,060 ± 410	1,200 ± 410

*Valori espressi come media ± DS.
†$p < 0.05$ vs carvedilolo.

Tabella 3—*Misurazioni cardiopolmonari al picco di esercizio (Protocollo con rampa)

Variabili	Gruppo A	Gruppo B		
	Placebo	Carvedilolo	Placebo	Carvedilolo
$\dot{V}O_2$				
mL/min	1,233 ± 425	1,198 ± 533	1,200 ± 301	1,296 ± 322
mL/kg/min	16.6 ± 4.3	16.1 ± 5.6	15.7 ± 4.0	16.7 ± 4.1
$\dot{V}CO_2$, mL/min	1,460 ± 500	1,261 ± 458	1,429 ± 360	1,303 ± 320
Frequenza di lavoro massimale				
W	107 ± 29	103 ± 40	103 ± 27	106 ± 24
% del predetto	61 ± 13	59 ± 19	58 ± 15	61 ± 14
$\dot{V}E$, L/min	58 ± 13†	47 ± 17	61 ± 14†	48 ± 12
V T, mL	1.8 ± 0.5†	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.4†	1.6 ± 0.3
RR, battiti/min	33 ± 4	32 ± 5	35 ± 8	32 ± 8
$PETCO_2$, mmHg	31 ± 2	33 ± 1	31 ± 4	33 ± 4

*Valori espressi come media ± DS. VT = volume corrente; RR = frequenza respiratoria.
†p < 0.05 vs carvedilolo.

mentre la $\dot{V}CO_2$ non è significativamente cambiata con il trattamento.

La terapia con carvedilolo non ha influenzato la capacità all'esercizio fisico. Il picco di $\dot{V}O_2$ e la frequenza massimale di lavoro non sono state influenzate dal trattamento (Tabelle 3 e 4). Al picco di esercizio il carvedilolo ha ridotto la ventilazione, il volume corrente e la $\dot{V}CO_2$ (Tabelle 3 e 4). Il carvedilolo ha ridotto anche la pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ da 36.4 ± 8.9 a 31.7 ± 3.8 (p < 0.01). La Figura 2 riporta il valore della pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ in tutti i soggetti. La linea orizzontale indica 2 DS sopra il valore medio per soggetti normali[15]. La riduzione della pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ mediante terapia con carvedilolo è stata più grande nei pazienti con alti valori del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. Infine le variazioni della pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ sono state correlate al miglioramento del punteggio del questionario Minnesota sulla qualità di vita in affetti da insufficienza cardiaca (r = 0.603; p < 0.02) [Fig 3].

I meccanismi regolatori maggiori della ventilazione sono la $\dot{V}CO_2$ e il livello della CO_2. Il livello della CO_2 può essere stimato in modo non invasivo dalla $PETCO_2$ durante l'esercizio prima che si arrivi al punto di compenso metabolico (Tabella 5). Come mostrato in Figura 4 la terapia con carvedilolo ha aumentato il livello della CO_2, in particolare in pazienti con la più scarsa capacità allo sforzo.

Discussione

Come numerosi lavori precedenti[1-7,13], questo studio mostra che la condizione clinica, ma non la capacità all'esercizio, migliora nei pazienti con insufficienza cardiaca che sono stati trattati con carvedilolo. Questa ben nota discrepanza è rilevante in quanto la capacità allo sforzo correla con la condizione clinica e la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca[17-19], ed il carvedilolo si è dimostrato migliorare entrambe[1-4,13].

Avanziamo l'ipotesi che la sensazione di benessere osservata in molti pazienti che sono stati trattati con ß-bloccanti è associata ad una riduzione dell'aumento improprio della ventilazione, che spesso si osserva nei pazienti con insufficienza cardiaca. Sono stati eseguiti a tale scopo misurazioni dei parametri ventilatori durante l'esercizio a carico di lavoro costante e misurazioni della pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, del punto di compenso respiratorio, dei dati di ventilazione alla $PETCO_2$ massimale ed al picco dello sforzo nel test dell'esercizio con rampa. Durante lo sforzo a carico di lavoro costante il carvedilolo ha ridotto in modo significativo la ventilazione ed incrementato la $PETCO_2$ ad un valore nor-

Tabella 4—*Misurazioni cardiopolmonari al picco di esercizio in entrambi i gruppi combinati (Protocollo con rampa)

Variabili	Placebo	Carvedilolo
$\dot{V}O_2$		
mL/min	1,215 ± 354	1,250 ± 420
mL/kg/min	16.2 ± 4.1	16.4 ± 4.4
$\dot{V}CO_2$, mL/min	1,443 ± 416†	1,283 ± 432
Frequenza di lavoro massimale		
W	105 ± 27	104 ± 32
% del predetto	59 ± 14	60 ± 15
$\dot{V}E$, L/min	60 ± 14†	48 ± 15
$\dot{V}T$, mL	1.8 ± 0.4†	1.5 ± 0.4
RR, battiti/min	34 ± 6	32 ± 5
$PETCO_2$, mmHg	31 ± 3	33 ± 3

*Valori espressi come media ± DS. Vedere Tabella 3 per le abbreviazioni non usate nel testo.
†p < 0.05 vs carvedilolo.

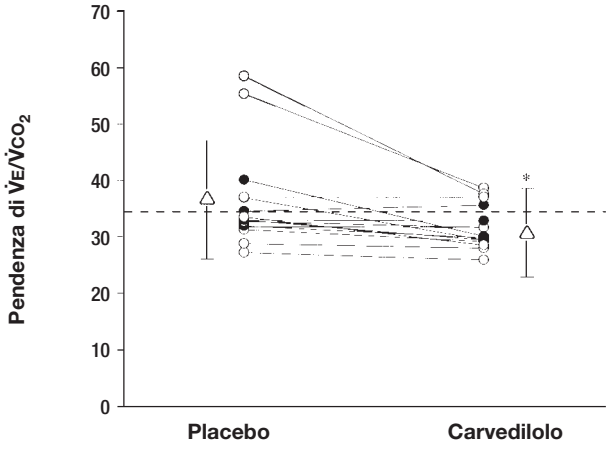

FIGURA 2. Il protocollo di esercizio con rampa. La pendenza di $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ sotto placebo e carvedilolo è mostrata in tutti i soggetti (gruppo A, ●; e gruppo B, ○). I triangoli indicano la media ± DS di entrambi i gruppi combinati. La linea orizzontale puntata indica 2 DS sopra la media di soggetti normali. * = $p < 0.01$.

male nonostante minori variazioni nella $\dot{V}CO_2$. Questo significa che l'aumento improprio della ventilazione viene ridotto dalla terapia con carvedilolo. Questo potrebbe essere dovuto ad una riduzione degli aumentati input eccitatori sulla ventilazione da parte dei riflessi iperattivi di ergocettori e chemocettori[12,20-22]. Gli effetti positivi del carvedilolo sulla ventilazione non sono simili agli effetti sulla $\dot{V}O_2$. Il picco di $\dot{V}O_2$ è veramente rimasto non influenzato dalla somministrazione di carvedilolo, e la differenza in $\dot{V}O_2$ tra il sesto ed il terzo minuto di un esercizio a carico di lavoro costante, che è un indice di perfomance dello sforzo[23], è aumentato con la terapia con carvedilolo, mostrando se mai un deterioramento di

Tabella 5—*Ventilazione, $\dot{V}CO_2$ e Frequenza di lavoro alla $PETCO_2$ massimale (Protocollo con rampa)

Gruppi	Placebo	Carvedilolo
Gruppo A		
$PETCO_2$ massimale, mmHg	36.6 ± 2.3†	38.4 ± 1.6
Ventilazione, L/min	27.9 ± 6.3†	26.4 ± 11.2
$\dot{V}CO_2$ alla $PETCO_2$ massimale, mL/min	740 ± 190	800 ± 390
Gruppo B		
PETCO- massimale, mmHg	35.4 ± 45.6†	39.3 ± 2.5
Ventilazione, L/min	27.4 ± 7.6†	23.6 ± 11.4
$\dot{V}CO_2$ alla $PETCO_2$ massimale, mL/min	761 ± 193	828 ± 423
Entrambi i gruppi combinati		
$PETCO_2$ massimale, mmHg	35.9 ± 4.3†	38.9 ± 2.0
Ventilazione, L/min	27.6 ± 6.8†	24.9 ± 11
$\dot{V}CO_2$ alla $PETCO_2$ massimale, mL/min	720 ± 200	760 ± 450

*Valori espressi come media ± DS..
†$p < 0.05$ vs carvedilolo.

performance dell'esercizio. Questo potrebbe essere dovuto ad una mancanza di opportuno aumento della gettata cardiaca oppure inadeguata disponibilità/utilizzazione dell'O_2 a livello muscolare durante lo sforzo. In accordo, il punto di compenso respiratorio, che ha luogo quando il tampone isocapnico per l'acidosi metabolica finisce[15], si verifica ad un carico di lavoro più basso sotto trattamento con carvedilolo.

Abbiamo definito la $PETCO_2$ massimale come il più alto valore di $PETCO_2$ registrato durante un test di esercizio con rampa. Questa misurazione è stata osservata tra la soglia anaerobica ed il punto di compenso polmonare quando la $PETCO_2$ rimane costante[15]. L'osservazione che con il carvedilolo la $PETCO_2$ massimale registrata è stata più alta e la ventilazione è stata più bassa con una $\dot{V}CO_2$ invariata (Tabella 5) favorisce for-

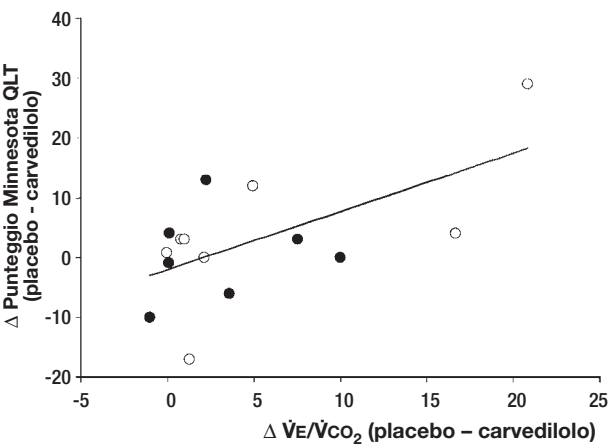

FIGURA 3. Correlazione tra le differenze (Δ) nel questionario Minnesota sulla qualità di vita in affetti da insufficienza cardiaca (QLT) e la pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ tra placebo e trattamento con carvedilolo ($r = 0.603$; $p < 0.02$). Vedere la legenda della Figura 2 per la spiegazione dei simboli usati.

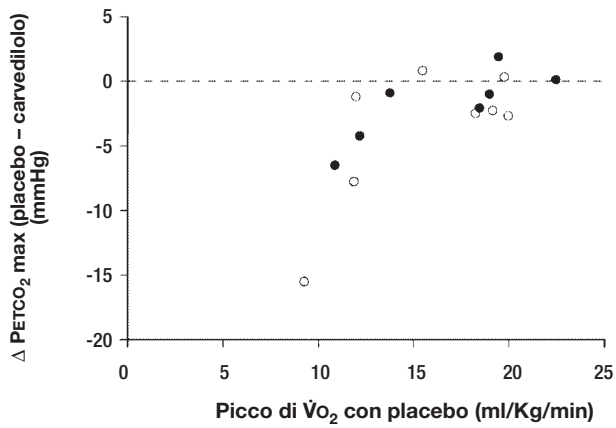

FIGURA 4. Differenze nella $PETCO_2$ massimale (Δ $PETCO_2$) tra placebo e trattamento con carvedilolo versus il picco di $\dot{V}O_2$ con placebo. Il carvedilolo ha aumentato la $PETCO_2$ massimale, in particolare in pazienti con la più scarsa capacità all'esercizio fisico. Vedere il testo per i dettagli. Vedere la legenda della Figura 2 per la spiegazione dei simboli usati.

temente una riduzione della regolazione indipendente dalla $\dot{V}CO_2$ della ventilazione. È degno di nota che le variazioni indotte dal carvedilolo nella $PETCO_2$ massimale siano più grandi in quei pazienti con la più scarsa capacità all'esercizio fisico (cioè quei pazienti che più probabilmente hanno aumentato la ventilazione in modo improprio) [Fig 4].

I dati al picco di esercizio mostrano una ventilazione più bassa con il carvedilolo dovuta alla riduzione del volume corrente. Pertanto ad una prima occhiata è possibile ipotizzare che il carvedilolo riduca la ventilazione al picco di esercizio a causa di un'azione meccanica negativa sui polmoni. Tuttavia in tali circostanze ci si aspetterebbe una sola delle seguenti: (1) un ridotto picco di $\dot{V}O_2$ e di frequenza di lavoro, invece entrambe restano invariate; oppure (2) la ventilazione al picco di esercizio dovrebbe essere vicina al livello massimale di ventilazione volontaria, invece è < 50% (Tabelle 1 e 3)[24]. Due meccanismi potrebbero essere responsabili per la riduzione della ventilazione al picco di esercizio. Primo, è possibile che al picco di esercizio, come si verifica durante l'esercizio (vedere i dati per sforzo a carico di lavoro costante e $PETCO_2$ massimale), avvenga una riduzione della ventilazione aumentata per via riflessa. Secondo, i valori più bassi di $\dot{V}CO_2$ osservati al picco di esercizio durante il trattamento con carvedilolo implicano una ridotta produzione metabolica di CO_2.

La pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ è probabilmente il migliore indicatore di un aumento improprio della ventilazione[25,26]. La sua riduzione mostra che il carvedilolo riduce l'incremento improprio della ventilazione nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, che concorda con tutte le osservazioni riportate precedentemente. La terapia con carvedilolo riduce la pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ e questa riduzione correla con i cambiamenti nei risultati del questionario Minnesota sulla qualità di vita in affetti da insufficienza cardiaca. Questo suggerisce che la sensazione di benessere riportata durante il trattamento con carvedilolo è associata ad una riduzione della ventilazione che si verifica non solo al picco di esercizio ma anche ad un carico di lavoro costante comparabile alle normali attività vitali. Inoltre la pendenza del rapporto $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ è un indicatore prognostico che è perfino più forte del picco di $\dot{V}O_2$[27,28]. In conclusione, il miglioramento delle condizioni cliniche di pazienti trattati con carvedilolo sembra essere correlato ad una riduzione nell'aumento improprio della ventilazione caratteristico dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Bibliografia

1 Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1995; 92:1499–1506

2 Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation 1996; 94:2800–2806

3 Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial; Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. Circulation 1996; 94:2793–2799

4 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996; 94:2807–2816

5 Guazzi M, Agostoni P, Matturri M, et al. Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. Am Heart J 1999; 138:460 –467

6 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet 1997; 349:375–380

7 Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. Eur Heart J 1998; 19:B25–B35

8 Guazzi M, Agostoni PG. Monitoring gas exchange during a constant work rate exercise in patients with left ventricular dysfunction treated with carvedilol. Am J Cardiol 2000; 85:660–664

9 Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. Circulation 1988; 77:552–559

10 Metra M, Dei Cas L, Panina G, et al. Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. Am J Cardiol 1992; 70:622–628

11 Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. Circulation 1997; 96:2221–2227

12 Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. Circulation 2001; 103:967–972

13 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure: MOCHA Investigators. Circulation 1996; 94:2807–2816

14 Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. Am J Cardiol 1993; 71:1106–1107

15 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 10–61

16 Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29:1585–1590

17 Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83:778 –786

18 Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. Am J Cardiol 1985; 55:22A–31A

19 Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, et al. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 55:1037–1042
20 Chua TP, Clark AL, Amadi AA, et al. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 27:650–657
21 Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. Circulation 1997; 96:2586–2594
22 Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. Circulation 1996; 93:940–952
23 Zhang YY, Wasserman K, Sietsema KE, et al. O_2 uptake kinetics in response to exercise: a measure of tissue anaero-biosis in heart failure. Chest 1993; 103:735–741
24 Agostoni PG, Butler J. Cardiac evaluation. In: Murray J, Nadel A. eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994; 943–960
25 Clark AL, Volterrani M, Swan JW, et al. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. Heart 1997; 77:138 –146
26 Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. Am Heart J 1998; 136:778 –785
27 Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. Circulation 2000; 101:2803–2809
28 Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. Circulation 1999; 100:2411–2417

CHEST **Journal On-line**

Access *CHEST* on-line (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!

Comparazione di cinque ventilatori a doppio livello di pressione in pazienti con insufficienza ventilatoria cronica*

Uno studio fisiologico

Michele Vitacca, MD; Luca Barbano, MD; Silvestro D'Anna, MD; Roberto Porta, MD; Luca Bianchi, MD; Nicolino Ambrosino, MD, FCCP

Scopo dello studio: **Comparare l'interazione paziente-ventilatore ed il comfort in pazienti con insufficienza ventilatoria cronica (CVF) sottoposti a ventilazione non invasiva a pressione positiva con cinque diversi ventilatori domiciliari a pressione positiva disponibili in commercio. Inoltre, abbiamo voluto valutare gli effetti a breve termine dei cinque ventilatori su alcune variabili fisiologiche, e precisamente sul pattern respiratorio ed i muscoli inspiratori.**
Disegno: **Studio fisiologico randomizzato, controllato.**
Ambito: **Divisione pneumologica di un istituto di riabilitazione.**
Pazienti: **Ventotto pazienti con CVF secondaria a BPCO (17 pazienti) e a patologia restrittiva della gabbia toracica (11 pazienti).**
Misure: **Comfort, pattern respiratorio e ventilazione minuto (VE), muscoli respiratori e meccanica, ed interazione paziente-ventilatore durante ventilazione assistita e non assistita con i cinque ventilatori applicati in modo randomizzato.**
Risultati: **I cinque ventilatori hanno mostrato curve diverse di pressione e flusso. Il livello di comfort era in qualche modo diverso nei ventilatori studiati. Al confronto con la ventilazione spontanea, tutti i ventilatori inducevano un aumento significativo della VE ($p < 0.01$) senza alcuna significativa differenza fra un ventilatore e l'altro. L'utilizzazione dei cinque ventilatori determinava differenze significative nella pressione di picco a livello dell'apertura delle vie aeree (Pao,peak), ma non nella pressione media calcolata su di un periodo di 1 min (PTPao, min), e durante un ciclo utile. Gli sforzi inefficaci (IEs) erano simili per tutti i ventilatori studiati. Rispetto alla ventilazione non assistita, tutti i ventilatori inducevano riduzioni significative dello sforzo dei muscoli inspiratori ($p < 0.001$). Non vi era alcuna relazione significativa fra il livello di comfort e PTPao,min, Pao,peak, o la quantità di IEs.**
Conclusioni: **In pazienti stabili e coscienti con CVF, tutti i ventilatori studiati erano ben tollerati, sebbene con una notevole variabilità fra soggetto e soggetto per quanto riguarda il comfort, e mostravano una buona efficacia in termini di miglioramento della VE e di riduzione del carico ai muscoli respiratori, adempiendo così gli scopi della ventilazione meccanica. Questo effetto era ottenuto con livelli simili di PTPao, min, nonostante la Pao,peak fosse diversa in alcuni ventilatori. Nei ventilatori studiati non vi erano differenze nel numero di IEs.**

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:54-63)

Parole chiave: Pattern respiratorio; BPCO; ipercapnia; ventilazione meccanica non invasiva; insufficienza respiratoria; muscoli respiratori; patologia restrittiva della gabbia toracica.

Abbreviazioni: ANOVA = analisi della varianza; CV = coefficiente di variazione; CVF = insufficienza ventilatoria cronica; EPAP = pressione positiva espiratoria a livello delle vie aeree; *f* = frequenza respiratoria; H = ventilatore Harmony; He = ventilatore Helia; IE = sforzo inefficace; IE-flow = sforzi inefficaci calcolati come mancato innesco del ventilatore in presenza di una deflessione inspiratoria del segnale di flusso; IE-Pres = sforzi inefficaci che non erano in grado di innescare un ciclo del ventilatore nonostante una variazione negativa della pressione esofagea; IPAP = pressione positiva inspiratoria a livello delle vie aeree; NPPV = ventilazione non invasiva a pressione positiva; O = ventilatore Onyx; Pao = pressione all'apertura delle vie aeree; Pao,peak = pressione di picco all'apertura delle vie aeree; PEEPi,dyn = pressione dinamica positiva intrinseca di fine espirazione; Pes = pressione esofagea; PTP = prodotto pressione-tempo; PTPao, min = pressione media all'apertura delle vie aeree; PTPes,min = variazioni nel prodotto pressione-tempo calcolate su di un periodo di un minuto; PV = ventilatore PV 102; RCWD = patologia restrittiva della gabbia toracica; Re = ventilatore Respicare CV; SB = respiro spontaneo; TI = tempo inspiratorio; TTOT = durata totale del ciclo respiratorio; VAS = scala visuale analogica; VE = ventilazione minuto; VT = volume corrente.

La ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) a lungo termine è ampiamente utilizzata nel trattamento dell'insufficienza ventilatoria cronica (CVF) derivante da patologia restrittiva della gabbia toracica (RCWD) e da BPCO[1], sebbene, in quest'ultimo caso, manchi ancora una forte evidenza di benefici significativi a livello clinico[2,3]. La ventilazione a pressione di supporto è la modalità più comune per fornire assistenza ventilatoria nel paziente cronico, con o senza un qualche livello di pressione positiva di fine espirazione[4,5].

Criner et al.[6] hanno trovato che solo il 50 % dei pazienti con BPCO sottoposti ad un follow-up protratto continuava ad utilizzare la NPPV. Nella pratica clinica, la NPPV a lungo termine viene realizzata tramite apparecchi detti *ventilatori domiciliari a doppio livello di pressione* ed è regolata in modo da ottenere una riduzione della $PaCO_2$ ed una compliance ottimale da parte del paziente, fattore cruciale per l'aderenza al trattamento[1,6]. Regolare la ventilazione a pressione di supporto sulla base del comfort del paziente si mostrava efficace nel migliorare i livelli dei gas ematici e nel ridurre il carico ai muscoli inspiratori[4].

La NPPV domiciliare è spesso prescritta dopo un periodo di adattamento effettuato in ospedale con ventilatori che in quel dato momento sono disponibili in commercio (spesso un singolo apparecchio), e che non necessariamente corrispondono a quello che il paziente andrà ad utilizzare a domicilio, non esistendo la possibilità di scegliere fra ventilatori che sono stati adattati alle esigenze del paziente. Sebbene la maggior parte dei ventilatori cosiddetti *domiciliari* siano efficaci tanto quanto i ventilatori tradizionali e più costosi utilizzati in UTI[7,8], è stato dimostrato che, perlomeno in studi condotti su modelli artificiali, ogni ventilatore si comporta diversamente dagli altri[7,11]. In base alla nostra conoscenza, solo uno studio[12] ha comparato la compliance dei pazienti ai diversi ventilatori disponibili in commercio comunemente prescritti, ma non è stata ancora fatta alcuna comparazione specifica degli effetti fisiologici dei ventilatori più recenti in pazienti stabili con ipercapnia cronica. In effetti, una consensus conference[13] ha raccomandato la realizzazione di studi riguardanti i fattori determinanti la compliance e la tolleranza dei pazienti. Perciò abbiamo intrapreso uno studio per comparare l'interazione paziente-ventilatore ed il comfort del paziente con cinque diversi ventilatori domiciliari a doppio livello di pressione disponibili in commercio, ciascuno dei quali era regolato sulla base della massima pressione inspiratoria positiva a livello delle vie aeree (IPAP) tollerata. In un sottogruppo di pazienti abbiamo valutato anche gli effetti a breve termine dei cinque ventilatori su alcune variabili fisiologiche quali il pattern respiratorio ed i muscoli inspiratori.

*Da Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Pulmonary Division, Scientific Institute, Gussago, Italy.
Manoscritto ricevuto il 28 novembre 2001; revisione accettata il 4 aprile 2002.
Corrispondenza: Nicolino Ambrosino, MD, FCCP, Fondazione S. Maugeri Pulmonary Division Istituto Scientifico di Gussago I-25064 Gussago (BS), Italy; e-mail: nambrosino@fsm.it
(CHEST 2002; 122:2105-2114)

MATERIALI E METODI

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico della nostra istituzione (Fondazione S. Maugeri, Gussago, Italia) ed è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato prima dell'arruolamento nello studio.

Pazienti

Lo studio è stato condotto all'interno della Divisione Pneumologica dell'Istituto Scientifico di Gussago, Fondazione S. Maugeri, dal 1° marzo al 31 dicembre 2000. Sono stati reclutati per questo studio trentuno pazienti (BPCO, 19 pazienti; RCWD, 12 pazienti) con CVF. La diagnosi di BPCO era fatta secondo le Linee Guida dell'American Thoracic Society[3,14]. La diagnosi di CVF era basata su reperti clinici che mostravano valori di $PaCO_2$ persistentemente > 45 mm Hg in respiro spontaneo (SB) in aria ambiente nei mesi, se non negli anni, precedenti lo studio. Tutti i pazienti erano in condizioni cliniche stabili, come dimostrato da un pH arterioso > 7.35, e non erano andati incontro a riacutizzazioni della malattia nelle 4 settimane precedenti. Erano esclusi dallo studio anche i pazienti che presentavano insufficienza cronica di altri organi, patologia neoplastica, o non erano in grado di collaborare. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento farmacologico secondo le prescrizioni del loro medico curante. In particolare, i pazienti BPCO erano regolarmente in trattamento con broncodilatatori per via inalatoria, evitando la somministrazione di steroidi sia per via sistemica sia per via inalatoria, tranne che durante gli episodi di riacutizzazione. Al momento dello studio, 28 dei 31 pazienti erano in ossigenoterapia a lungo termine. Sette pazienti BPCO e cinque RCWD erano in trattamento con NPPV domiciliare a lungo termine somministrata con maschera nasale da un periodo di tempo variabile tra gli 8 ed i 29 mesi, ed utilizzavano ventilatori a doppio livello di pressione per una media di circa 7 ore per notte. Tre dei 31 pazienti si erano ricoverati in ospedale per valutare l'indicazione al trattamento ventilatorio domiciliare, ed 1 di questi tre pazienti fu dimesso per essere trattato a domicilio con la NPPV. Perciò, alla fine dello studio 13 pazienti rientrarono al proprio domicilio per essere trattati con la NPPV domiciliare. Gli altri 16 pazienti seguirono programmi di riabilitazione respiratoria. Le caratteristiche dei pazienti sono mostrate nella Tabella 1.

Misure

I volumi polmonari statici e dinamici erano misurati con un pletismografo corporeo a volume costante (CAD-NET system 1085; Medical Graphic Corp; St. Paul, MN) con i pazienti in posizione seduta ed eseguiti secondo le procedure standard[15]. Sono stati usati i valori predetti di Quanjer[16]. I gas ematici erano prelevati a livello dell'arteria radiale con il paziente in posizione semiseduta, in aria ambiente. PaO_2, $PaCO_2$ e pH erano misurati

Tabella 1—*Dati individuali per le caratteristiche demografiche, antropometriche e funzionali dei pazienti dello studio**

Soggetto No/Età,† anni/Sesso	Patologia	Peso, kg	Po_2, mm Hg	Pco_2, mm Hg	FEV_1, % del predetto	VC, % del predetto	MV domiciliare‡
1/69/M	BPCO	43	57	52	41	94	No
2/67/M	BPCO	81	60	79	22	44	No
3/60/M	BPCO	98	4.3	51.6	32	72	No
4/61/M	Misto	83	56.9	53.6	50	59	BiPAP-S
5/59/F	BPCO	55	42	65	22	37	Moritz II
6/79/F	Misto	70	63	76	32	45	No
7/53/F	BPCO	61	59	52.9	23	67	No
8/67/M	BPCO	69	61	51	17	50	No
9/64/M	BPCO	85	54	55.3	22	44	Moritz II
10/68/M	BPCO	103	55.7	62.3	27	52	No
11/75/M	BPCO	85	42	54	27	68	BiPAP
12/70/M	BPCO	57	45	56	18	52	Drager
13/72/M	BPCO	51	49.6	54.8	19	41	BiPAP
14/72/M	BPCO	78	65	51.6	27	NA	No
15/59/M	BPCO	69	61.2	55.2	32	67	No
16/75/M	BPCO	80	52.8	54.5	60	78	No
17/61/F	BPCO	95	61	61	33	60	BiPAP
18/63/F	KS	43	35	85	34	20	No
19/61/M	Miopatia	71	65	47	43	65	PV 102
20/47/F	Post-polio	75	55.6	57.4	21	17	No
21/51/M	KS	58	55	57	30	30	No
22/57/F	KS	72	62.6	51.6	27	28	Horizon
23/76/M	KS	51	54.6	59.5	33	41	No
24/51/M	KS	68	65.6	54	29	30	No
25/26/M	Miopatia	50	69.6	64.9	NA	NA	No
26/68/M	Post TBC	90	61.2	54.9	32	41	BiPAP
27/55/F	Miopatia	54	64.9	59.9	26	30	Breas
28/77/F	Obesità	117	60.1	54.7	70	NA	No
Media 63		72	56	58	32	49	
SD 11		19	8	9	13	19	

*KS = cifoscoliosi; NA = non disponibile; M = maschio; F = femmina; VC = capacità vitale; MV = ventilazione meccanica; TB = tubercolosi.
† Media (SD) dell'età 63 anni (11 anni).
‡ Ditte costruttrici: Moritz II, MAP, Martinsreid, Germania; BiPAP-S, Respironics Inc; Horizon, Sunrise Medical, Somerset, PA.

con un analizzatore automatico (modello 840; Ciba Corning; Medfield, MA).

Comfort: La sensazione di comfort era valutata prima e durante le sessioni di NPPV attraverso una scala analogica visuale (VAS) che consisteva in una linea orizzontale di 20 cm con 0% indicante il massimo di comfort e 100% rappresentante la sensazione peggiore[17].

Muscoli respiratori: La meccanica polmonare ed i muscoli respiratori erano valutati in 10 pazienti (BPCO, 5 pazienti; RCWD, 5 pazienti) durante la ventilazione spontanea ed assistita. Per le procedure sperimentali di questo studio, il flusso era misurato con un pneumotacografo riscaldato (modello No. 1; Fleisch; Lausanne, Svizzera) connesso ad un trasduttore di flusso (modello 47304A; Hewlett-Packard; Cupertino, CA) ed inserito tra la maschera nasale e la valvola antirebreathing del circuito del ventilatore[18]. Il volume era ottenuto dall'integrazione numerica del segnale di flusso. La pressione all'apertura delle vie aeree (Pao) era misurata con un trasduttore differenziale di pressione (modello 143PCO3D; Honeywell; Freeport, IL) connesso ad un'apertura della maschera nasale. Le variazioni di pressione pleurica erano stimate sulla base delle variazione della pressione esofagea (Pes) attraverso un trasduttore (Motorola X2010 ± 100 cm H_2O; Colligo, Elekton; Agliano Terme, Italia) utilizzando la tecnica del catetere con palloncino posizionato in esofago, come precedentemente descritto[5].

Analisi dei dati: Tutti i segnali erano digitalizzati per mezzo di un convertitore analogico-digitale con una risoluzione di 12 bit connesso ad un personal computer (Pentium 100; Intel; Santa Clara, CA) ad una frequenza di campionamento di 100 Hz. Le successive analisi dei pattern respiratori e della meccanica polmonare erano realizzate con un programma computerizzato (ANADAT, versione 5.2; RHT-Infodat; Montreal, PQ, Canada) interfacciato con il sistema di monitoraggio respiratorio usato nello studio. Usando la modalità *Abreath* del programma, veniva calcolato il valore medio di ogni variabile fisiologica che successivamente era utilizzato per l'analisi statistica. Il volume corrente (V_T), la frequenza respiratoria (f), la ventilazione minuto ($\dot{V}_E$), la durata totale del ciclo respiratorio (T_{TOT}), il tempo inspiratorio (T_I), il tempo espiratorio, ed il ciclo utile (rapporto T_I/T_{TOT}) erano calcolati dal segnale di flusso come valori medi su 1 minuto di registrazione continua di flusso e volume[19]. Le variazioni di grandezza dello sforzo dei muscoli inspiratori erano stimate sulla base delle variazioni sia della Pes che del prodotto pressione-tempo (PTP), che erano calcolate su di un periodo di tempo pari ad un minuto (PTPes,min)[19,20]. Quest'ultima misura era espressa anche come pressione sviluppata per litro di ventilazione (rapporto PTPes,min/$\dot{V}_E$)[5].

Il segnale della Pao di picco (Pao,peak) era calcolato come valore medio di 10 atti respiratori consecutivi nei quali venivano rilevati i dati relativi al pattern respiratorio ed alla meccanica. Inoltre, negli stessi 10 atti respiratori consecutivi, veniva misurata la pressione media delle vie aeree indicata dall'area sottesa dalla Pao dall'inizio dello sforzo respiratorio fino all'inversione della traccia del flusso inspiratorio (dall'inizio dell'inspirazione all'inizio dell'espirazio-

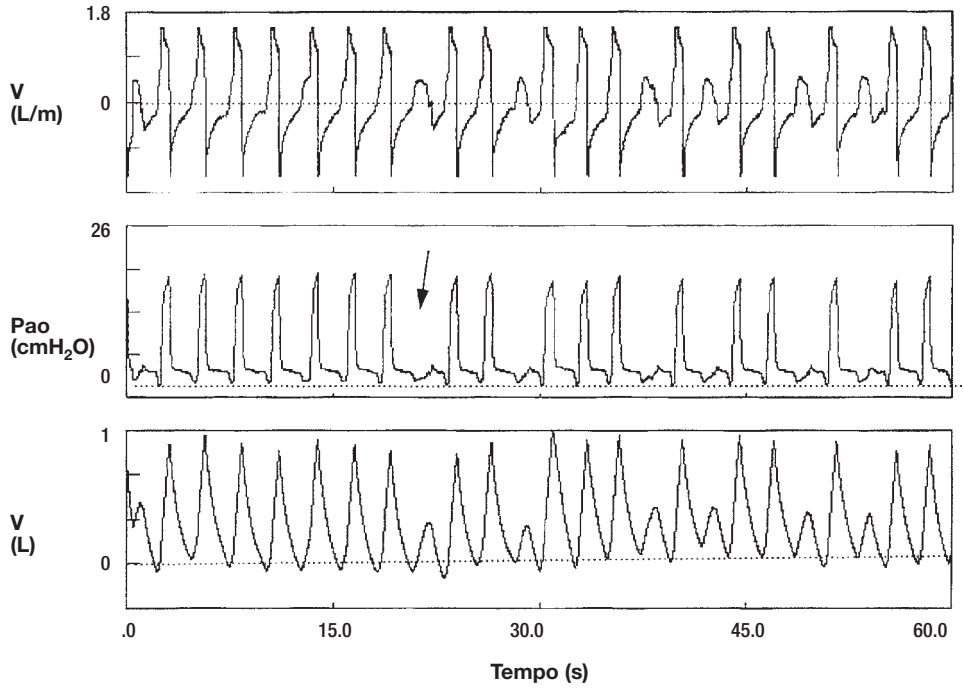

FIGURA 1. Registrazione poligrafica durante ventilazione assistita in un paziente rappresentativo. La presenza di un IE è dimostrata dall'esistenza di flusso aereo in assenza di una corrispondente Pao (mancato innesco del ventilatore) come mostrato dalla freccia. V = flusso.

ne).Questo valore era moltiplicato per la frequenza respiratoria al fine di calcolare l'area/minuto sottesa dalla Pao (PTPao,min).

Sforzi inefficaci: Gli sforzi respiratori esercitati dai pazienti che non erano in grado di innescare un ciclo nel ventilatore (mancanza di Pao) nonostante una deflessione negativa della Pes erano definiti *sforzi inefficaci* (IEs) [IE-Pes][21]. Inoltre, erano considerati IEs anche i casi in cui non vi era innesco del ventilatore in presenza di una deflessione inspiratoria del segnale di flusso (IE-flow) nello stesso punto del tracciato (Fig. 1). Dato che nel sottogruppo di 10 pazienti IE-Pes e IE-flow erano altamente correlati (Fig. 2), come dimostrato da un Brand-Altman plot, IE-flow era usata come misura di IE in tutti i 28 pazienti durante l'utilizzazione di tutti i ventilatori. Il numero medio di IEs per minuto, registrato per un periodo > 5 min, era espresso come percentuale della frequenza respiratoria del paziente (numero di IEs per minuto/*f* [in respiri al minuto] • 100).

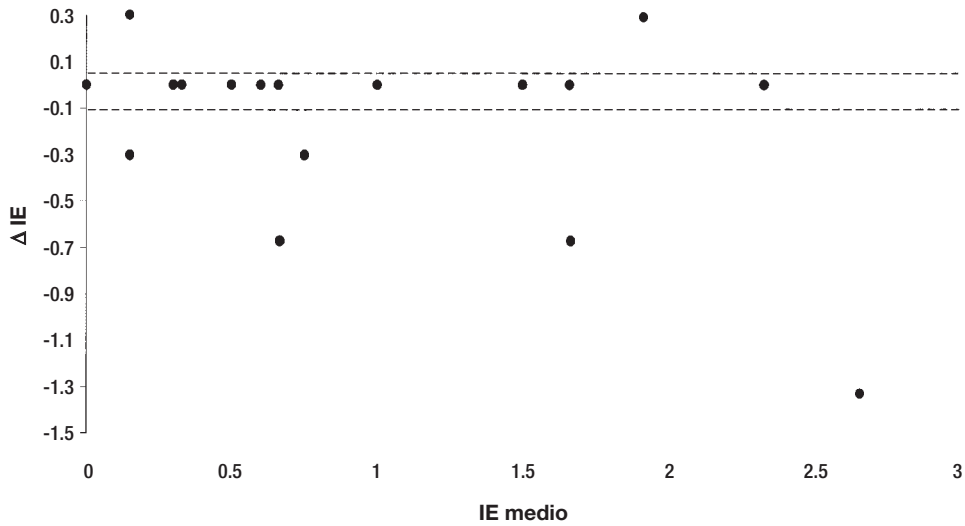

FIGURA 2. Un plot di Brand-Altman relativo alla variazione in IE (ΔIE). La variazione in IE era calcolata come la differenza fra gli IE calcolati sulla traccia di flusso e quelli misurati sulla traccia di Pes (vedi la sezione "Materiali e Metodi"). I valori medi di IE erano calcolati come media delle due misure ottenute sulle due tracce. Venivano realizzate cinque coppie di misure in ogni paziente.

Tabella 2—*Caratteristiche dei ventilatori studiati*

Ventilatore	Trigger inspiratorio	Trigger espiratorio regolabile	EPAP minima	Backup minimo di *f*	Display digitale con f e VT	Valvola espiratoria †	Velocità di salita della pressione regolabile
H	Flusso	No	4	4	No	Plateau Valve	Si
O	Pressione	Si	0	4	Si	Mallinckrodt Dar	Si
PV	Flusso	Si	4	6	No	Plateau Valve	Si
He	Pressione*	Si	0	0	Si	Mallinckrodt Dar	Si
Re	Flusso	Si	2	6	Si	E-Vent Drager	Si

*Si usava il trigger a pressione perché il trigger a flusso è disponibile solo con il circuito inspiratorio-espiratorio.
†Ditte costruttrici: Plateau Valve, Respironics Inc, Murysville, PA; Mallinckrodt Dar, Mallinckrodt Inc, Minneapolis, MN; E-Vent, Dräger, Fairfax, VA.

Regolazione dei ventilatori

Tutti i pazienti non erano al corrente del ventilatore usato. La Tabella 2 mostra le caratteristiche dei ventilatori studiati.

In ciascun ventilatore, il livello di IPAP veniva aumentato lentamente di 2 cm H_2O ala volta, iniziando da 8 cm H_2O, fino a che il paziente dichiarava di non sentirsi più a suo agio mentre respirava. A quel punto, il livello di IPAP veniva diminuito di 1 cm H_2O, e veniva mantenuto a quel livello.

Dopo aver regolato la IPAP, veniva aggiunta una pressione positiva espiratoria (EPAP). Nei pazienti con RCWD, veniva aggiunto il livello minimo di EPAP già prestabilito in ogni ventilatore (vedi Tabella 2). Nei pazienti BPCO, la EPAP era regolata in rapporto al comfort del paziente fino ad un livello massimo arbitrariamente stabilito a 5 cm H_2O. Tutti i pazienti BPCO tollerarono fino a 5 cm H_2O, tranne due pazienti che riuscirono a tollerare una EPAP di soli 3 cm H_2O.

La sensibilità del trigger inspiratorio del ventilatore era regolata al livello più basso per ogni ventilatore. La sensibilità del trigger espiratorio, quando disponibile (vedi Tabella 2), era regolata al 30% del picco di flusso (il flusso passava da inspiratorio ad espiratorio quando era stato rogato almeno il 70% del flusso inspiratorio). A causa delle differenti caratteristiche di meccanica polmonare, la velocità di incremento del flusso inspiratorio era la più alta possibile nei pazienti BPCO e la più bassa nei pazienti con RCWD. Veniva aggiunta una frequenza respiratoria di backup (da 4 a 6 respiri/min) che era quella minima disponibile in ogni singolo ventilatore (vedi Tabella 2).

Procedura sperimentale

L'intera procedura era realizzata sotto monitoraggio continuo tramite pulsiossimetro (Oxicap Monitor; Ohmeda; Louisville, CO) della saturazione arteriosa di ossigeno. I pazienti venivano studiati al mattino (i pazienti BPCO almeno 2 ore dopo l'assunzione per via inalatoria della loro terapia broncodilatatrice) ed erano liberi di scegliere la posizione che ritenevano più confortevole. Tutti i pazienti adottarono la posizione semiseduta.

La procedura per lo studio dei muscoli respiratori e della meccanica è stata ampiamente e dettagliatamente descritta altrove[4,5,19]. In breve, in 10 pazienti, veniva inserito attraverso il naso, dopo applicazione di un anestetico locale (xilocaina spray, 10%; Astra Farmaceutici SpA; Milano, Italia), un sistema catetere-palloncino che veniva fatto avanzare fino al terzo medio dell'esofago e quindi gonfiato con 0.5 ml di aria. Successivamente, veniva applicata la maschera nasale e connessa allo pneumotacografo. Alla fine si procedeva al test di occlusione[22] per verificare il corretto funzionamento del palloncino esofageo. Un occlusore automatico era inserito nella linea in prossimità dello pneumotacografo solo per compiere questa manovra e quindi rimosso. I risultati del test di occlusione furono soddisfacenti in tutte le occasioni.

Inizialmente, i pazienti non erano connessi al ventilatore, e respiravano aria ambiente attraverso la maschera nasale (Profile; Respironics Inc; Murrysville, PA) per circa 20 min. Tutti i pazienti venivano istruiti a respirare attraverso la maschera nasale ed a tenere chiusa la bocca durante la procedura sperimentale al fine di prevenire perdite d'aria. Successivamente veniva applicata la NPPV utilizzando, in ordine casuale, cinque ventilatori domiciliari commerciali (Tabella 2) per un periodo di 20 min ciascuno, separati da periodi di respiro spontaneo di durata pari al tempo occorrente per cambiare il ventilatore, di solito corrispondente a circa 10 min. Tutti gli apparecchi erano equipaggiati con un circuito standard monotubo con la valvola antirebreathing raccomandata da ogni ditta costruttrice (vedi Tabella 2). Per tutti gli apparecchi inclusi nello studio veniva utilizzata la stessa maschera nasale. In 16 pazienti, fu somministrato ossigeno attraverso un foro esterno nella maschera al fine di ottenere una saturazione di ossigeno nel sangue arterioso > 92% e < 96%.

Analisi statistica

I risultati sono espressi come media ± SD ed anche come mediana per quanto riguarda i valori di VAS. La variabilità dei parametri è stata valutata come coefficiente di variazione (CV) [(SD/media %]. Le differenze tra i cinque ventilatori in termini di pattern respiratorio, IE e comfort sono state valutate attraverso analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute. Le differenze tra gruppi appaiati di dati sono state valutate con il *post hoc t* test per dati appaiati con correzione di Bonferroni applicati come richiesto dalla interazione dell'ANOVA. Un valore di $p < 0.05$ era considerato significativo. Per valutare i dati non parametrici si è utilizzato il test del χ^2. Per comparare le misure di IE ottenute sulle tracce di Pes e di flusso e per valutare la ripetibilità delle misure di IE è stato usato il test di Bland-Altman[23,24] (Fig. 2). Per valutare le correlazioni fra livelli di comfort ed IE, PTPao,min e Pao,peak, rispettivamente, è stato utilizzato il test di Pearson.

RISULTATI

Pazienti

Nello studio sono stati arruolati trentuno pazienti. Tutti tranne tre (BPCO, 2 pazienti; RCWD, 1 paziente) hanno condotto a termine lo studio e ben tollerato la procedura sperimentale. Due dei pazienti ritirati non tolleravano la maschera e l'altro ritirò il consenso. Le caratteristiche individuali dei 28 pazienti che hanno terminato lo studio sono riportate nella Tabella 1.

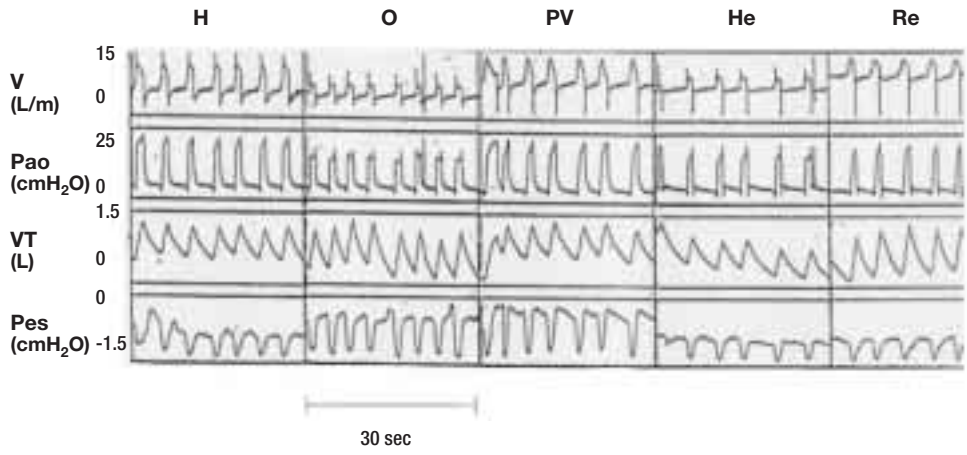

FIGURA 3. Registrazione poligrafica durante diversi periodi di ventilazione assistita con i ventilatori studiati in un paziente rappresentativo. Vedi la Figura 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

Pattern respiratorio e $\dot{V}E$

La Figura 3 mostra un tracciato poligrafico di un paziente rappresentativo (paziente 7) durante l'applicazione dei ventilatori studiati. I cinque ventilatori mostravano differenti tipi di curve di flusso e di pressione.

La Tabella 3 mostra i livelli di assistenza ventilatoria, il pattern respiratorio, gli IE, ed il livello di comfort con i ventilatori studiati. Confrontati con il SB, tutti i ventilatori determinavano un aumento significativo della $\dot{V}E$ ($p < 0.01$) senza differire significativamente l'uno dall'altro. Tutti i ventilatori studiati mostravano una grande variabilità interpaziente sia nella Pao,peak (CV range, da 14.2 a 25%) che nel PTPao,min (CV range, da 20 a 54%). L'ANOVA mostrava che i ventilatori studiati determinavano differenze significative nella Pao,peak ma non nel PTPao,min né nel ciclo utile. L'analisi *post hoc*

Tabella 3—*Livelli di assistenza, pattern ventilatorio, IE e comfort durante SB e ventilazione assistita con i ventilatori studiati**

Variabile	Base	Ventilatore				
		H	O	PV	He	Re
Pao,peak, cm H_2O						
Tutti		15 ± 3	16 ± 4	14 ± 2†‡	15 ± 3	17 ± 3
BPCO		16 ± 2	17 ± 4	15 ± 2	16 ± 2	18 ± 3
RCWD		14 ± 3	14± 3	13± 2	14± 3	15± 3
PTPao,min, cm H_2O/s/min						
Tutti		249 ± 51	297 ± 162	256 ± 81	265 ± 97	219 ± 68
BPCO		252 ± 40	341 ± 193	272 ± 86	302 ± 83	247 ± 64
RCWD		244 ± 66	234 ± 69	233 ± 72	211 ± 93	179 ± 53
$\dot{V}E$, L/min	9.3 ± 3.1	13.7 ± 4.6§	15.2 ± 6.8§	12.8 ± 4.7§	16.3 ± 11.2§	15.2 ± 5.9§
VT, mL	456 ± 198	742 ± 317§	744 ± 283§	699 ± 282§	796 ± 354§	775 ± 309§
f, respiri/min	22 ± 6	20 ± 5	21 ± 6	19 ± 6	21 ± 7	21 ± 7
TI, s	0.9 ± 0.2	1 ± 0.3	1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1 ± 0.3	1 ± 0.3
TI/TTOT	0.35 ± 0.07	0.33 ± 0.07	0.34 ± 0.09	0.37 ± 0.09	0.45 ± 0.5	0.45 ± 0.67
IE, n/min/f o 100		0.45 ± 1.16	1.82 ± 3.21	0.52 ± 1.19	4.14 ± 7.41	3.30 ± 6.25
Comfort (VAS), %						
Tutti	25 ± 23	18 ± 16	31 ± 18	26 ± 24	37 ± 25‖	29 ± 20
BPCO	20 ± 17	15 ± 14	27 ± 18	23 ± 23	37 ± 28¶	25 ± 22
RCWD	32 ± 31	23 ± 18	38 ± 17	31 ± 26	35 ± 19	36 ± 16

*Valori espressi come media ± SD.
†$p < 0.02$ vs O.
‡$p < 0.001$ vs Re.
§$p < 0.01$ vs baseline.
‖ $p < 0.001$ vs H.
¶$p < 0.02$ vs H.

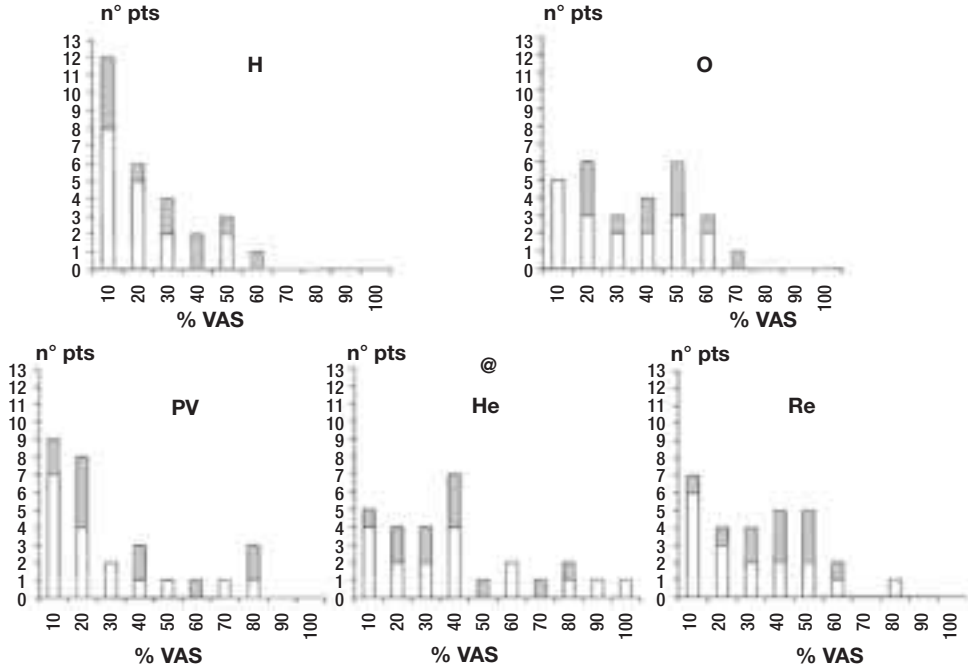

FIGURA 4. Distribuzione dei pazienti secondo il livello di comfort riportato (VAS) con i ventilatori studiati. Porzione ombreggiata delle barre = pazienti RCWD; porzione non ombreggiata delle barre = pazienti BPCO.

mostrava valori inferiori di Pao,peak con il ventilatore PV 102 [Breas Medical AB; Molndal, Svezia] rispetto ai ventilatori Onyx (O) [Pierre Medical; Verrieres Le Buisson; Francia] e Respicare CV (Re) [Dräger; Lubeck; Germania] ($p < 0.02$). Gli IE, valutati sulla traccia di flusso, erano simili in tutti i ventilatori studiati.

La Tabella 3 mostra i valori medi di comfort riportati dai pazienti durante l'utilizzo dei ventilatori in studio divisi secondo la diagnosi. L'ANOVA mostrava che i livelli di comfort erano differenti tra i diversi ventilatori. L'analisi *post hoc* dimostrava che il ventilatore Harmony (H) [Respironics Inc; Murrysville, PA] era associato ad un comfort significativamente maggiore che il ventilatore Helia (He) [Sairne SA; Savigny Le Temple, Francia]. La Figura 4 mostra la distribuzione dei punteggi attribuiti al comfort (per mezzo della VAS) nei ventilatori studiati.

Muscoli inspiratori e meccanica

La Tabella 4 mostra l'effetto dei ventilatori in studio sullo sforzo dei muscoli inspiratori e gli IE nei 10 pazienti sottoposti a valutazione dei muscoli inspiratori. In rapporto alla ventilazione non assi-

Tabella 4—*Sforzo inspiratorio e PEEPi,dyn durante ventilazione non assistita ed assistita con i ventilatori studiati in 10 pazienti**

Variabile	Base	Ventilatore				
		H	O	PV	He	Re
Pes, cm H_2O	10 ± 5	7.9 ± 6	6.0 ± 4	7.1 ± 4.6	6.5 ± 3.4	8.5 ± 5.7
PEEPi,dyn, cm H_2O	2.19 ± 2.7	1.5 ± 1.8	1.8 ± 2.1	1.17 ± 1.2	1.4 ± 1.8	1.7 ± 2.59
PTPes per respiro, cm H_2O	11 ± 2	7.55 ± 1.5	4.95 ± 1.9†	8.21 ± 2	6.72 ± 1.6	8.19 ± 2.1
PTPes per minuto, cm H_2O	240 ± 128	151 ± 127	104 ± 92†	156 ± 111	141 ± 133	172 ± 146
PTPes/$\dot{V}E$, cm H_2O/s/L	38 ± 33	11.4 ± 9‡	7.7 ± 6.5‡	12 ± 7‡	10 ± 8‡	12 ± 7‡
PTPes/trigger, cm H_2O		2.2 ± 3.1	1.6 ± 1.55	2.5 ± 3.4	2.9 ± 5.4	2.9 ± 3.9
IE-flusso, No/min/f•100		2.01 ± 3.08	2.47 ± 3.82	1.75 ± 1.69	3.37 ± 3.94	5.25 ± 3.39
IE-Pes, No/min/f•100		2.29 ± 3	2.47 ± 3.82	2.24 ± 2.96	3.72 ± 5.96	5.39 ± 3.38

*Valori espressi come media ± SD.
†$p < 0.01$ vs O.
‡$p < 0.001$ vs Re.

stita, tutti i ventilatori inducevano riduzioni significative ($p < 0.001$) dello sforzo dei muscoli respiratori, espresso come rapporto PTPes,min/VE, utilizzando dal 26 al 39% dei loro PTPes per respiro per innescare i ventilatori senza differenze significative tra i diversi modelli.

Tutti i ventilatori erano in grado di ridurre il valore basale di PEEPi,dyn di un valore percentuale variabile fra il 18 ed il 46%. La Tabella 4 mostra anche i valori medi per gli IE valutati sia sulle tracce di Pes che di flusso nei 10 pazienti durante l'utilizzazione dei diversi ventilatori. Non c'era differenza nel numero di IE tra i ventilatori studiati.

Non esistevano differenze significative nei parametri valutati in base all'uso precedente della NPPV. Il livello di comfort non era significativamente correlato con PTP,min, Pao,peak, o il numero di IE.

Discussione

Questo studio mostra che nei pazienti stabili e coscienti con CVF, tutti i ventilatori studiati erano tollerati piuttosto bene, sebbene esistesse un'ampia variabilità tra i diversi soggetti per quanto riguarda il livello di comfort. Tutti i ventilatori mostravano una buona efficacia in termini di aumento della VE e di riduzione del carico ai muscoli inspiratori, adempiendo così agli scopi della ventilazione meccanica[25]. Gli IE erano simili nei diversi ventilatori oggetto di studio. Non c'erano differenze tra i ventilatori per quanto riguarda i livelli di PTPao, min, mentre alcuni apparecchi differivano in termini di Pao,peak.

Ci sono pochi studi che hanno comprato ventilatori meccanici domiciliari, e la maggior parte di questi sono stati condotti su modelli artificiali[7,12]. Un solo studio[12] ha comparato ventilatori "di vecchio tipo" con livelli di volume e pressione predefiniti *in vivo*. Inoltre, nessuno studio ha comparato la riduzione del carico ai muscoli inspiratori e gli IE indotti da differenti ventilatori. A nostra conoscenza, questo è il primo studio che confronta *in vivo* gli effetti fisiologici ed il comfort soggettivo della NPPV indotti dai ventilatori più comunemente utilizzati nella pratica clinica, perlomeno in Europa.

In uno studio condotto con un modello, Bunburaphong ed al.[7] hanno testato nove ventilatori domiciliari a doppio livello di pressione comparando le loro prestazioni con quelle di un ventilatore da terapia intensiva (modello 7200ae; Nellcor Puritan Bennett; Hazelwood, MO). La maggioranza dei ventilatori da loro studiati rispondevano ad elevate richieste ventilatorie ed avevano un rendimento superiore a quello del ventilatore da terapia intensiva. Smith e Shneerson[9],utilizzando un simulatore, hanno osservato che due ventilatori pressometrici e due volumetrici producevano differenti onde pressorie e rispondevano in maniera diversa alle perdite. Il solo altro studio che ha comparato *in vivo* ventilatori diversi è quello di Meecham Jones e coll[12], che, in uno studio su otto pazienti stabili ristretti o ostruiti con CVF, ha comparato due ventilatori pressometrici e due volumetrici che erano regolati in base al comfort del paziente, Gli investigatori non trovavano alcuna differenza nella capacità di assicurare un VT adeguato e nei livelli di comfort dei pazienti.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato come interfaccia paziente-ventilatore una maschera nasale, e 2 dei 31 pazienti non hanno portato a termine lo studio a causa di un'intolleranza alla maschera nasale. Navalesi ed al.[26] hanno mostrato che la maschera nasale è la meglio tollerata se confrontata con le olive nasali o la maschera facciale nei pazienti stabili con CVF. Durante applicazione a breve termine della NPPV, Meecham Jones e coll.[27] hanno mostrato un alta percentuale di abbandono del trattamento dovuto ad intolleranza alla maschera (53%). È stato anche descritta una mancanza di compliance alla NPPV oscillante fra il 20 ed il 25%, dovuta principalmente a scarsa tolleranza alla maschera nasale[28].

Nel nostro studio i ventilatori erano regolati sulla base del livello di comfort dei pazienti. Nei pazienti BPCO stabili con ipercapnia cronica, la NPPV era efficace nel migliorare i valori dei gas ematici e nel ridurre il carico ai muscoli inspiratori, indipendentemente dal fatto che il ventilatore fosse regolato sulla base del livello di comfort del paziente o sullo sforzo muscolare del paziente e sulla meccanica polmonare[5]. Nel nostro studio, nonostante i ventilatori fossero regolati secondo il livello di comfort dei pazienti, la sensazione riportata durante la seduta era diversa con ciascun ventilatore studiato, indicando che ogni paziente sperimenta sensazioni diverse secondo il tipo di ventilatore. Questo può essere importante alla luce del fatto che la NPPV necessita della collaborazione del paziente, che non si può ottenere in condizioni di disagio. Non abbiamo trovato alcuna correlazione significativa fra il livello di comfort e le misure fisiologiche o il livello di Pao o gli IE. Perciò, non possiamo attribuire le diverse sensazioni riportate ad alcuna misurabile caratteristica del ventilatore. Sebbene non abbiamo misurato alcune caratteristiche quali le resistenze o lo spazio morto, avendo utilizzato la stessa interfaccia paziente-ventilatore (tubo o maschera [vedi la sezione "Materiali e Metodi"]), sentiamo di poter escludere che altri fattori legati all'interfaccia possano influenzare le diverse sensazioni. Dato che non sono state trovate correlazioni significative fra il comfort e la meccanica polmonare, possiamo arguire che non esiste un metodo oggettivo con il quale determinare quale ventilatore sarà meglio tollerato da un dato paziente. I risultati di

questo studiano indicano che sono necessarie sedute con differenti ventilatori prima di prescrivere la NPPV al fine di ottenere la migliore compliance per ogni dato paziente.

Tutti i ventilatori studiati erano in grado di aumentare la VE e ridurre il carico dei muscoli inspiratori, adempiendo così agli scopi della ventilazione meccanica[25]. Tutti e cinque i ventilatori aumentavano la VE di circa il 50% e riducevano il carico dei muscoli inspiratori di circa il 40%. Questo è il primo studio che compara lo sforzo inspiratorio ottenuto da cinque differenti apparecchi in pazienti con CVF da cause diverse. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i cinque ventilatori nello sforzo inspiratorio necessario all'innesco del ciclo ventilatorio. Lofaso ed al.[8] hanno comparato un ventilatore da UTI con un ventilatore domiciliare a supporto di pressione durante lo svezzamento in sette pazienti sottoposti a tracheostomia o intubati per varie patologie. I sistemi erano testati in ordine casuale, ed ogni paziente riceveva lo stesso livello di pressione con i due sistemi. L'autore non trovava alcuna differenza in termini di VT, *f*, $PaCO_2$, o pH arterioso tra i due apparecchi. Al contrario, il PTP dei muscoli inspiratori era significativamente più alto (approssimativamente di un 30%) con l'apparecchio domiciliare rispetto al ventilatore da UTI.

È stato dimostrato[21,29] in pazienti ventilatore-dipendenti che il fenomeno degli sforzi mancanti o inefficaci consiste in variazioni della Pes che rendono il paziente incapace a innescare il ventilatore. Questo studio conferma la presenza di IE anche in pazienti stabili trattati con la NPPV[5], ed è il primo a mostrare che gli IE erano simili durante l'utilizzazione di diversi ventilatori. Un ulteriore risultato di questo studio era che gli IE calcolati sulla traccia di Pes erano strettamente correlati con gli IE calcolati sulla traccia di flusso. Se confermato da studi specifici di comparazione, questo fatto potrebbe essere importante per ottenere informazioni circa gli IE con metodica non invasiva.

Avendo ottenuto risultati fisiologici simili, i ventilatori erano associati a simili livello di PTPao,min. Questo può essere rilevante, visto che i dati[30] dimostrano che la NPPV può significativamente ridurre la gettata cardiaca nei pazienti BPCO.

Limiti dello studio

Il nostro studio era realizzato in pazienti svegli, mentre la NPPV domiciliare viene generalmente prescritta per essere utilizzata la notte durante il sonno. Perciò, il ventilatore appropriato dovrebbe in teoria essere testato durante uno studio specifico del sonno. Nonostante ciò, abbiamo concluso che la mancanza di informazioni riguardo gli effetti fisiologici della NPPV in quei pazienti era tale da giustificare uno studio durante il giorno, in particolare quando si prendono in considerazione le tecniche necessarie per misurare la funzione dei muscoli respiratori nel paziente, ad esempio il palloncino esofageo.

Il comfort durante la ventilazione era valutato solo prima dell'inizio della procedura e durante la seduta di PV. Per correggere il bias indotto dall'ansia, sarebbe stato più appropriato effettuare le misure di VAS anche alla fine dello studio.

Ventotto pazienti sono pochi per uno studio di follow-up clinico, dato che lo studio era stato concepito per trovare differenze nel comfort tra i cinque ventilatori. Perciò, prima di essere generalizzati, questi risultati a breve termine devono essere confermati in uno studio clinico a lungo termine.

In conclusione, questo studio suggerisce che, per prendere una decisione circostanziata nella prescrizione di un ventilatore per una terapia NPPV in un dato paziente, è necessario capire come quel particolare ventilatore si comporta in quel paziente e come viene da egli stesso accettato. Per tale ragione, la scelta di un ventilatore per la terapia NPPV domiciliare dovrebbe essere fatta dopo aver comparato differenti ventilatori e dovrebbe essere adattata ad ogni paziente.

Bibliografia

1 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:540–577

2 Rossi A, Hill NS. Pro-con debate: noninvasive ventilation has been shown to be effective/ineffective in stable COPD. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:688–691

3 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256–1276

4 Nava S, Ambrosino N, Rubini F, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. Chest 1993; 103:143–150

5 Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, et al. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. Chest 2000; 118:1286 –1293

6 Criner GJ, Brennan K, Travaline JM, et al. Efficacy and compliance with noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. Chest 1999; 116:667–675

7 Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M, et al. Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. Chest 1997; 111:1050 –1060

8 Lofaso F, Brochard L, Hang T, et al. Home vs intensive care pressure support devices: experimental and clinical comparison. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1591–1599

9 Smith IE, Shneerson JM. A laboratory comparison of four positive pressure ventilators used in the home. Eur Respir J 1996; 9:2410 –2415

10 Mehta S, McCool FD, Hill NS. Leak compensation in positive pressure ventilators: a lung model study. Eur Respir J 2001; 17:259 –267

11 Highcock MP, Shneerson JM, Smith IE. Functional differences in bi-level pressure preset ventilators. Eur Respir J 2001; 17:268 –273
12 Meecham Jones DJ, Wedzicha JA. Comparison of pressure and volume preset nasal ventilator systems in stable chronic respiratory failure. Eur Respir J 1993; 6:1060 –1064
13 American College of Chest Physicians. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. Chest 1999; 116:521–534
14 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:S77–S120
15 European Respiratory Society. Official statement of the European Respiratory Society: standardized lung function testing. Eur Respir J 1993; 6:1–100
16 Quanjer PH. Working party on standardization of lung function test. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19(suppl):7–10
17 Aitken RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc R Soc Med 1969; 62:989 –993
18 Ferguson T, Gilmartin M. CO_2 rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1126 –1135
19 Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiological effects of positive end expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1069–1076
20 Tobin MJ, Van de Graaff WB. Monitoring of lung mechanics and work of breathing. In: Tobin MJ, ed. Principles and practice of mechanical ventilation. New York, NY: McGraw-Hill, 1994; 967–1003
21 Nava S, Bruschi C, Rubini F, et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. Intensive Care Med 1995; 21:871–879
22 Baydur A, Behrakis K, Zin WA, et al. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. Am Rev Respir Dis 1982; 126:788 –791
23 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1:307–310
24 Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is mislead-ing. Lancet 1995; 346:1085–1087
25 Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med 2001; 344:1986 –1996
26 Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med 2000; 28:1785–1790
27 Meecham Jones DJ, Braid GM, Wedzicha JA. Nasal masks for domiciliary positive pressure ventilation: patient usage and complications. Thorax 1994; 49:811–812
28 Hill NS. Noninvasive ventilation: does it work, for whom, and how? Am Rev Respir Dis 1993; 147:1050 –1055
29 Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Patient-ventilator interaction. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1059 –1063
30 Ambrosino N, Nava S, Torbicki A, et al. Haemodynamic effects of pressure support and PEEP ventilation by nasal route in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1993; 48:523–528

CHEST **Journal On-line**

Access *CHEST* on-line (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!

Emocolture in Unità di Terapia Intensiva*

Miglioramento d'utilizzo e d'efficacia

Shirin Shafazand, MD; Ann B. Weinacker, MD, FCCP

La sepsi è una causa comune di morbilità e mortalità nei pazienti critici, e i campioni per emocoltura sono eseguiti al fine di identificare un patogeno responsabile. Tuttavia, le emocolture sono di solito negative ed anche se positive sono spesso di difficile interpretazione. La distinzione tra batteriemia vera e falsi-positivi è importante, ma complicata da una serie di fattori relativi alla UTI. Le emocolture con falsi-positivi sono costose perchè richiedono spesso un maggior numero di test diagnostici, di prescrizioni di antibiotici e di prolungata degenza ospedaliera. Diversi fattori influenzano l'efficacia delle emocolture nei pazienti critici: l'uso degli antibiotici, la quantità di sangue prelevata, la frequenza di campionamento delle emocolture stesse e la sede di prelievo dei campioni di sangue. Inoltre, l'esito delle emocolture può essere influenzato anche dalle tecniche di preparazione della cute, dalle manipolazioni delle colture nei laboratori di microbiologia e dal tipo di sistema utilizzato per l'emocoltura. I tentativi di identificare i fattori predittivi di batteriemia vera nei pazienti critici si sono rivelati deludenti. In questa review si analizzeranno: i fattori che possono influenzare i risultati dell'emocoltura nei pazienti critici al fine di suggerire il modo per migliorarne l'efficacia; la batteriemia vera vs i risultati falsi-positivi; i costi e le conseguenze dei risultati falsi-postivi delle emocolture. Saranno inoltre elencate le cause non-infettive di febbre in UTI.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:64-74)

Parole chiave: batteriemia; emocolture; pazienti critici; UTI; sepsi

Abbreviazioni: SPS=sodio polianetolsulfonato

La sepsi, risposta infiammatoria sistemica all'infezione, è un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti critici e determina l'esecuzione di ripetuti test diagnostici, una maggior prescrizione di antibiotici e un prolungamento della degenza ospedaliera. In uno studio prospettico multicentrico[1] riguardante pazienti critici adulti, il sospetto clinico di sepsi si è osservato approssimativamente nel 9% dei pazienti ricoverati nelle UTI, con un tasso di mortalità superiore al 60%. Comunque l'infezione è stata documentata microbiologicamente solo nel 71% dei pazienti con sospetto di sepsi severa, mentre la batteriemia è stata dimostrata nel 53%. La batteriemia (compresa la fungemia) nei pazienti critici ha una mortalità media del 26%[2], con Candida spp[3] ed enterococchi[4] responsabili rispettivamente del 38% e del 31% di mortalità. La diagnosi microbiologica di batteriemia acquisita dopo il ricovero è spesso difficile in UTI, complicata dal fatto che molti pazienti critici sono sottoposti a terapia antibiotica empirica. Infatti, il consumo di antibiotici è 10 volte maggiore in UTI che negli altri reparti ospedalieri[6]. L'impatto significativo sulla salute e sui costi economici della batteriemia sottolineano l'importanza della scoperta precoce e del trattamento delle infezioni ospedaliere nel paziente critico.

Le emocolture rappresentano il test standard per diagnosticare episodi di batteriemia. I pazienti critici sono esposti a rischio più elevato di contrarre infezioni ospedaliere a causa di patologie sottostanti e della presenza di dispositivi invasivi quali il tubo endotracheale e il CVC. Di 111 episodi consecutivi di batteriemia in una UTI di tipo medico-chirurgico, durante un periodo di 36 mesi, le infezioni da catetere IV sono state le più comuni cause di batteriemia. I più comuni microrganismi isolati sono stati lo Stafilococco coagulasi-negativo e lo Stafilococco aureo. Il tasso di mortalità complessivo dei pazienti con infezioni ospedaliere è stato del 31.5%[7]. A fronte dell'aumentato rischio e dell'elevata mortalità, associata a batteriemia, l'esecuzione di emocolture in UTI possiede in genere una bassa efficacia diagnostica. Sfortunatamente l'efficacia complessiva

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA.
Manoscritto ricevuto il 6 settembre 2001; revisione accetata il 23 aprile 2002.
Corrispondenza: Ann Weinacker, MD, FCCP, Assistant Professor of Medicine, Stanford University Medical Center, Division of Pulmonary and Critical Care, 300 Pasteur Dr, Room H3142, Stanford, CA 94305-5236; e-mail: annw@stanford.edu
(CHEST 2002; 122:1727–1736)

delle emocolture è bassa[8]. Per aumentare l'efficienza delle emocolture, un gruppo di investigatori ha cercato di identificare dei fattori predittivi di batteriemia. Tuttavia, attualmente non esiste nessun consenso riferito a fattori predittivi accettabili di batteriemia[9-17] nei pazienti critici. In aggiunta, oltre il 50% delle emocolture positive sono il risultato più di contaminazione batterica che di batteriemia vera[8,18-20]; distinguere tra vere emocolture positive e colture contaminate è spesso difficile.

In questo articolo, si è riesaminato l'uso e l'efficacia diagnostica delle emocolture in UTI e si è riportata l'incidenza delle contaminazioni ed il loro impatto economico. Sono stati inoltre esaminati i potenziali fattori predittivi di batteriemia e i mezzi più importanti per migliorare l'efficacia diagnostica delle emocolture.

Uso ed efficacia delle emocolture in UTI

L'uso delle emocolture varia in base all'esperienza clinica del medico e ad una stima della probabilità di batteriemia in una data popolazione di pazienti. Per quanto non esista una buona stima del numero di campioni delle emocolture necessarie in UTI nell'arco di un mese, si ha evidenza che questo numero sia eccessivo. Questo è vero specialmente per gli ospedali universitari forse a causa dell'inesperienza del personale ospedaliero[21]. In uno studio condotto presso una UTI di tipo medico, Gross et al[22] hanno realizzato un protocollo per ridurre il numero di campioni di emocolture prelevati, durante un periodo di 3 settimane; sono stati eliminati i campioni unici. Nel caso di sospetto clinico di endocardite erano raccomandate batterie di quattro emocolture, a distanza da 30 minuti a 1 ora uno dall'altro. Per tutti gli altri casi sospetti di batteriemia, erano indicati un massimo di tre campioni di emocoltura. Nei pazienti con condizioni cliniche invariate e con emocolture inizialmente negative, non sono stati prelevati ulteriori campioni, nonostante il persistere della febbre. I risultati dello studio sono stati confrontati con quelli relativi ad un periodo rappresentativo di 3 settimane prima dell'inizio del protocollo. Durante lo studio, il numero delle emocolture eseguite, per sospetto di episodio settico, è diminuito da 3.0 a 2.2 batterie; il numero di campioni di emocolture eseguite si è ridotto da 1.2 colture a 0.3 colture per dimissione con nessun effetto avverso per il paziente. È stato condotto un follow-up a 2 mesi di distanza, nel momento in cui i nuovi medici (i resident) giungevano in UTI senza avere familiarità con il protocollo di studio ed ancora una volta si è potuto osservare un aumento del numero di emocolture per episodi di sepsi sospetta.

Nonostante la tendenza a ripetute emocolture nelle diverse UTI, l'efficacia complessiva è spesso deludente. In uno studio durato oltre un anno, condotto su 645 ricoveri in una UTI di tipo chirurgico e traumatologico, il 32% dei pazienti aveva almeno una batteria di campioni di emocolture eseguite durante la degenza in UTI. Di queste emocolture, solo il 7.5% era positiva e solo il 4% presentava una batteriemia vera. Tutti i funghi, i Gram positivi, i Cocchi e i Gram negativi erano considerati patogeni se presenti in due o più emocolture o se isolati da altri foci infettivi (saliva, urina, ferita) oltre che dal sangue. Gli Stafilococchi coagulasi negativi erano considerati patogeni se c'era evidenza d'infezione nel tratto urinario, nel SNC o nei cateteri vascolari entro 48 ore dall'emocoltura, mentre i Bacilli, i Micrococchi, e i Proprionibacterium spp erano ritenuti contaminanti[21]. La causa più frequente di batteriemia in questo studio è rappresentata dalle infezioni correlate a cateteri intravascolari: gli Stafilococchi coagulasi-negativi erano i germi più frequentemente responsabili. L'incidenza totale di batteriemia vera è stata di 3.6 per 100 ricoveri; similarmente, in un altro studio su pazienti settici di una UTI di tipo chirurgico, l'incidenza delle emocolture positive era di 3.2 per 100 ricoveri[23]. In questo studio, la sepsi era definita come sindrome da risposta infiammatoria sistemica associata ad emocolture positive. Gli autori non hanno fatto distinzione tra emocolture positive e batteriemia vera.

I pazienti critici post-chirurgici sono da due a sei volte più portati a sviluppare una batteriemia rispetto a quelli di tipo medico[5,21,24], nonostante la bassa incidenza di patologie croniche nel paziente di tipo chirurgico; maggior numero di procedure e di dispositivi invasivi utilizzati nei pazienti post-chirurgici di UTI rende conto dell'aumentato tasso di batteriemia. Per una data popolazione di pazienti chirurgici arruolati nello studio di Darby et al[21], l'incidenza di batteriemia è risultata inaspettatamente bassa. La maggior parte dei campioni per emocoltura è stata eseguita su pazienti in trattamento antibiotico e più di un terzo dei campioni è stato ottenuto isolatamente. Questi due fattori sono, perlomeno parzialmente, responsabili della bassa incidenza di batteriemia riportata in questo studio, comunque un tasso inferiore rispetto a quello ottenuto in uno studio europeo simile condotto in UTI prevalentemente di tipo chirurgico in cui è stata riportata un'incidenza di batteriemia del 5.4 per 100 ricoveri in TI[25].

In una review riguardante la batteriemia ospedaliera di una UTI per adulti e di tipo prevalentemente medico, l'incidenza di batteriemia, durante un periodo di 5 anni (dal 1991 al 1995), è stata del 3.7 per 100 ricoveri[5]. I microorganismi più frequen-

temente isolati sono stati lo Pseudomonas spp, l'Enterococco spp e lo stafilococco coagulasi-negativo e più del 75% di batteriemie sono state attribuite alla colonizzazione di cateteri intravascolari.

Fatta eccezione per le differenze metodologiche, i dati ottenuti sono sorprendentemente simili ai risultati precedentemente analizzati da Darby et al[21]. Nonostante queste somiglianze, l'efficacia delle emocolture in pazienti di UTI di tipo medico non è mai stata ben indagata e i risultati ottenuti da studi su UTI di tipo chirurgico non possono essere facilmente adattati ad altri tipi di popolazioni di UTI.

Metodi per migliorare l'efficacia delle emocolture

L'efficacia totale delle emocolture può essere influenzata da molti fattori (Tabella 1). Emoculture isolate, batteriemie intermittenti, il basso numero di unità formanti colonie UCF rilevabili nel sangue, proprietà antimicrobiche dei componenti del sangue e il trattamento antibiotico concomitante possono insieme ridurre l'efficacia delle emocolture. I sistemi specifici di raccolta utilizzati (BACTEC; Becton Dickinson Diagnostic Instruments Systems; Sparks, MD, e DuPont Isolator; Wampole Labolatories; Cranbury, NJ) possono giocare un ruolo importante nell'aumentare l'efficacia in particolare nella gestione clinica[26].

Molti autori hanno risolto la questione sul numero ottimale delle emocolture necessarie a rilevare la batteriemia. Analizzando 500 casi di setticemia, Weinstein et al[20] hanno osservato che il 91.5% di tutti gli episodi di batteriemia era rilevato con la prima emocoltura, mentre il 7.8% era rilevato con una seconda emocoltura[20]. Per i pazienti con batteriemia persistente (endocardite) in cui l'emocoltura risultava positiva, la probabilità che colture successive fossero positive era maggiore del 95%. In caso di batteriemia intermittente con emocoltura positiva iniziale, le emocolture secondarie erano positive per l'85% circa. Da rilevare che, in caso di emocoltura iniziale, considerata contaminata in base a dati clinici, la probabilità che la successiva emocoltura fosse positiva, era inferiore al 5% diminuendo a meno dell'1% in seguito ad ulteriori esami; inoltre, qualora la seconda emocoltura fosse risultata positiva, il microrganismo contaminante era quasi sempre diverso. Sulla base di questo e di altri studi simili, per la stragrande maggioranza dei pazienti non risulta evidente che due o tre emocolture (definite come emocolture di campioni ottenuti da due o tre differenti sedi di prelievo), eseguite nell'arco delle 24 ore, migliorino l'efficacia diagnostica; comunque due o tre emocolture sono senza dubbio utili per differenziare la batteriemia vera da colture contaminate[18,19,26-29].

Vari fattori tecnici, compresi i metodi di preparazione della cute, il tempo di incubazione del sangue, il mezzo di coltura e il sistema di raccolta utilizzato possono migliorare l'efficacia dell'emocoltura (Tabella 2). La venipuntura periferica è il metodo migliore per prelevare un campione di sangue. I campioni prelevati da cateteri intravascolari non sono l'optimum perché possono essere contaminati da microrganismi che colonizzano il raccordo per la siringa o la parete del catetere stesso. Se si rendesse necessario prelevare dei campioni di sangue da questi cateteri, si dovrebbero seguire delle norme assolute di sterilità e nel contempo cercare con ogni mezzo di eseguire un secondo campione da una vena periferica.

È stato dimostrato che le tecniche di prelievo secondo norme asettiche, le procedure ed un'attenta lavorazione delle colture nei laboratori di microbiologia diminuiscono il tasso di occorrenza dei contaminanti della cute[29,30]. Una questione di interesse è la scelta del prodotto per la disinfezione della cute. Nessun prodotto antisettico disponibile in commercio agisce immediatamente; perché un disinfettante possa agire è necessario un tempo minimo di esposi-

Tabella 1—*Fattori influenzanti l'efficacia dell'emocoltura*

Fattori caratteristici del sangue
Basso numero di unità formanti colonie rilevabili
Batteriemia intermittente
Proprietà battericide dei componenti del sangue (lisosomi, fattori complementari, neutrofili, anticorpi)
Fattori clinici e di laboratorio
Volume di sangue raccolto
Antibioticoterapia concomitante
Numero di emocolture
Tempistica dell'emocoltura
Durata dell'incubazione delle emocolture
Microclima di incubazione
Mezzo di coltura e tipi di sistemi di campionamento

Tabella 2—*Linee guida per migliorare l'efficacia delle emocolture*

Disinfettare adeguatamente la cute prima dell'emocoltura
Evitare un singolo prelievo e ottenere due o tre prelievi (ogni batteria consiste in flaconi per anaerobi e aerobi) da diverse sedi di venipuntura nelle 24 ore
Prelevare almeno 10 ml di sangue per provetta
Comparare i prelievi da catetere intravascolare con quelli da sangue periferico per distinguere tra germi contaminanti e patogeni
Utilizzare diversi terreni di coltura e sistemi per emocoltura in base al contesto clinico e in accordo con il laboratorio di microbiologia
Eseguire quando possibile l'emocoltura prima della terapia antibiotica, in caso contrario si può migliorare l'efficacia dell'emocoltura effettuandola quando la concentrazione di antibiotico raggiunge livelli dosabili.

zione. Tenendo presente che il tempo di esposizione varia a secondo dell'agente disinfettante, si raccomanda di lasciare asciugare la cute prima del prelievo[27,31]. I materiali spesso utilizzati sono la tintura di iodio o lo iodopovidone (betadine) da solo o in combinazione con alcool isopropilico e recentemente anche la clorexidina. Negli studi pubblicati si raccomandano vari tipi di soluzioni disinfettanti della cute.

In uno studio randomizzato[32], dopo disinfezione della sede di venipuntura è stato osservato un tasso di contaminazione delle emocolture del 10% utilizzando lo iodopovidone o del 2% utilizzando la tintura di iodio. Dopo l'applicazione di alcool isopropilico al 70% per la durata di un 1 minuto, si è usato uno degli altri due disinfettanti (povidone iodato o tintura di iodio) con la raccomandazione di lasciare asciugare la cute per 2 minuti prima della venipuntura[32]. Sono state studiate 3851 emocolture: 376 emocolture sono risultate positive e, di queste, 120 erano contaminate. Rispetto al povidone iodato, la tintura di iodio era responsabile di una diminuzione statisticamente significativa della contaminazione con la flora microbica cutanea (2.4% rispetto al 3.8% dopo disinfezione con lo iodopovidone; odds ratio, 1.6; p = 0.01). La differenza osservata può in parte essere attribuita al più rapido onset d'azione della tintura di iodio rispetto allo iodopovidone. Il tempo di asciugatura raccomandato dello iodopovidone, per ottenere il massimo effetto antisettico, va da 2 a 3 minuti. In un reparto ospedaliero ad attività lavorativa frenetica come la UTI il personale infermieristico spesso non può aspettare il tempo di asciugatura necessario prima del prelievo di sangue; per questa ragione lo iodopovidone è meno efficace.

Un altro trial randomizzato controllato[33] ha dimostrato che la clorexidina allo 0.5%, applicata alla cute da 15 a 30 secondi prima della venipuntura, ha ridotto l'incidenza di contaminazione delle emocolture in confronto allo iodopovidone applicato con la stessa procedura. La clorexidina richiede meno tempo rispetto al povidone iodato per rendere asettica la cute (secondi non minuti) e ciò può favorire un suo più largo utilizzo nella quotidianità clinica. Le conoscenze attuali suggeriscono che la tintura di iodio, da sola o in associazione ad alcool isopropilico o a clorexidina, sia più efficace dello iodopovidone nel ridurre il tasso di contaminazione da parte della flora cutanea. Ad oggi non ci sono studi che mettano a confronto la clorexidina alla tintura di iodio. Non di meno, il peso dell'evidenza nella letteratura invoca l'uso di alcuni tipi di agenti disinfettanti ed il rispetto del tempo necessario per un trattamento antisettico efficace prima del prelievo.

Pochi sono gli studi clinici condotti sulla tempistica delle emocolture. In condizioni cliniche di batteriemia persistente, come endocarditi o tromboflebiti settiche, la tempistica di esecuzione delle emocolture non è probabilmente un problema rilevante. Per quanto riguarda invece la batteriemia subcontinua, una relazione degli anni '50[29], che ha fatto epoca, suggerisce che la batteriemia preceda da 1 a 2 ore la comparsa di febbre e brividi. Secondo questa relazione, le emocolture risultano spesso negative nel momento in cui si ha già febbre. Per ovvi motivi, è praticamente impossibile eseguire emocolture proprio nel periodo immediatamente precedente (1 ora) alla comparsa di febbre. Inoltre, è stato dimostrato che l'eseguire emocolture in batterie multiple[2,3] in un periodo di 24 ore sia sufficiente per individuare batteriemia[20]. L'intervallo ideale tra l'esecuzione di una emocoltura e l'altra non è ben noto, ma ha probabilmente un impatto minore sull'efficacia di quanto si pensasse un tempo[34]. Nello studio condotto da Li et al[34] sull'intervallo ottimale tra l'esecuzione di una emocoltura e l'altra, si è dimostrato che si ottengono risultati d'efficacia del tutto sovrapponibili sia che i campioni di sangue vengano raccolti immediatamente, entro 2 ore o entro 24 ore dalla prima emocoltura. Nei pazienti critici, emodinamicamente instabili, dovrebbero essere eseguite due batterie per emocoltura immediatamente prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica. In casi meno urgenti le emocolture possono essere eseguite entro le 24 ore. In pazienti in trattamento antibiotico, per migliorare l'efficacia dell'emocoltura, si suggerisce di eseguire il prelievo dei campioni di sangue per emocoltura in corrispondenza del periodo in cui la concentrazione dell'antibiotico abbia raggiunto livelli dosabili[29,35]; purtroppo ciò non è stato ancora studiato in maniera oggettiva e quindi per ora ne è impossibile l'uso nella pratica clinica.

Probabilmente, la quantità di sangue è il fattore più importante per aumentare la sensibilità delle emocolture. I pazienti adulti, con batteriemia clinicamente rilevante, hanno spesso un basso numero di Unità Formanti Colonie (UFC) per millilitro di sangue (da 1 a 10 cfu/ml). Esiste una correlazione diretta tra la quantità di sangue prelevata ed efficacia delle emocolture. Diversi studi affermano che siano necessari almeno 10 ml di sangue, meglio se 20 o 30 ml, per ottenere una maggiore efficacia e un minore numero di falsi-negativi. Una quantità di sangue superiore ai 30 ml per campione aumenta di poco la sensibilità delle emocolture e contribuisce invece ad anemizzare il paziente[26,34,36-39]. In uno studio clinico condotto alla University of Wisconsin Hospital and Clinics, si è osservato che il 15% di tutti i campioni di sangue erano raccolti in provette da emocoltura pediatrica (3.5 ml). Il 5% dei campioni raccolto in provette da 10 ml per adulti contenevano in realtà meno di 5 ml di sangue. La sensibilità per la ricerca di batteriemia da Gram-positivi era del 93% con

campioni contenenti 10 ml di sangue, mentre era solo del 74% con campioni di quantità inferiore di sangue[38]. Una ricerca condotta in 158 laboratori di microbiologia clinica ha rivelato risultati sovrapponibili: solo il 20% di 71 laboratori ha riportato routinariamente la quantità di sangue stoccata e oltre l'88% ha accettato campioni contenenti meno di 5 ml di sangue. Considerata la larga consuetudine a prelevare poche quantità di sangue, sarebbe necessario, per migliorare l'efficacia delle emocolture, istruire tutto il personale addetto al prelievo sulla quantità adeguata di sangue da prelevare per campione.

L'efficacia delle emocolture è diminuita anche a causa della presenza di alcuni componenti del sangue come fagociti, anticorpi e fattori del complemento che hanno, come noto, proprietà battericide; tutto ciò rende più difficile l'isolamento di microorganismi presenti nell'emocoltura[20]. L'uso del sodio polianetosolfonato (SPS) allo 0.025% come anticoagulante nel mezzo di coltura sembra contrastare gli effetti battericidi del sangue inibendo la fagocitosi e l'attività lisosomiale[26,29,40]. Inoltre l'SPS, avendo proprietà antifagocitarie, inattiva gli aminoglicosidi. Sebbene l'SPS abbia l'inconveniente potenziale di inibire la crescita di microrganismi patogeni come la *Neisseria gonorrhoeae*, la *Gardnerella vaginalis* e la *Neisseria meningitidis*, aumentandone la concentrazione si determina un incremento della crescita dei batteri Gram-negativi[29,41,42]. In pratica tutte le provette per emocoltura e i terreni di coltura attualmente disponibili in commercio contengono SPS[41].

Molti dei pazienti critici sono sottoposti a terapia antibiotica empirica nel momento in cui si esegue un'emocoltura. In uno studio clinico, oltre il 65% di campioni per emocoltura è stato ottenuto da pazienti in trattamento antibiotico[21]. L'antibiotico-terapia può ridurre in modo importante l'efficacia delle emocolture[29,43]. Recentemente, in uno studio retrospettivo su pazienti febbrili ricoverati in ospedale, è stata confrontata l'efficacia diagnostica sia delle emocolture eseguite durante le prime 72 ore di terapia antibiotica che delle emocolture eseguite nella fase pre-antibiotica[44]. Dei 139 pazienti studiati, 56 (40%) avevano emocolture positive prima dell'inizio del trattamento antibiotico. Di questi pazienti, solo 26 (meno della metà) continuavano ad avere emocolture positive nelle prime 72 ore di antibiotico-terapia. Fra tutti i pazienti, quelli con emocolture positive per *S. aureus*, per bacilli aerobi Gram-negativi e per streptococchi, ottenute nel periodo antecedente all'uso degli antibiotici, presentavano una probabilità maggiore di avere emocolture ancora positive durante le prime 72 ore di trattamento antibiotico. L'isolamento di *S. aureus* da emocolture eseguite nella fase pre-antibiotica e la diagnosi di endocardite rappresentavano gli unici fattori predittivi indipendenti di emocolture positive anche dopo l'uso di antibiotici. I dati ottenuti dimostrano che, emocolture ottenute in successione durante le prime 72 ore di antibiotico-terapia, non possono fornire nuove informazioni clinicamente utili.

L'impatto della terapia antibiotica sull'efficacia delle emocolture può essere minimizzato da una quantità adeguata di sangue da colturare. La coltura di 10 ml di sangue in 100 ml di brodo riduce la concentrazione degli antibiotici e l'attività battericida del plasma[26]. Numerose industrie farmacologiche hanno messo in commercio terreni di coltura contenenti resine adsorbenti gli antibiotici. Alcuni di questi terreni di coltura sono: BacT/Alert FAN media (Organon Teknika; Marcy L'etoile, France), una serie di resine contenenti mezzi di coltura BACTET e dispositivi antimicrobici per rimozione (ARD; Becton Dickinson Microbiology Systems; Cockeysville, MD) che vengono utilizzati con sistemi manuali per emocolture (Septi-Check; Becton Dickinson Microbiology Systems)[39]. Numerosi sono gli studi pubblicati sull'uso dei dispositivi antimicrobici per rimozione, ma contraddittori i risultati ottenuti[45-47]. Pertanto, non è raccomandabile l'uso di routine di tali dispositivi che risultano invece utili nella gestione di pazienti settici in trattamento antibiotico con emocolture persistentemente negative anche dopo 48 ore di incubazione[46].

La maggior parte dei laboratori di microbiologia utilizzano sistemi automatici per emocoltura e tra questi, i sistemi BACTEC sono quelli più largamente utilizzati[46]. Comunque nessuno dei sistemi più comunemente utilizzati risulta effettivamente in grado di isolare la totalità dei microorganismi presenti in pazienti con batteriemia. Una menzione a parte meritano le emocolture eseguite in pazienti con infezioni fungine e da micobatteri. I miceti sono patogeni responsabili di infezioni nosocomiali importanti specialmente nell'ambito della UTI. I fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni micotiche sono rappresentati dall'uso prolungato di antibiotici a largo spettro, dalla presenza di cateteri intravascolari, dalla nutrizione parenterale e da uno stato di grave immunocompromissione. La presenza di funghi nelle emocolture è meglio rivelata con sistemi di lisi-centrifugazione (DuPont Isolator), piuttosto che con sistemi convenzionali per emocoltura. La lisi delle emazie, la loro centrifugazione e l'inoculazione in mezzi di coltura solidi e senza antibiotici favoriscono la crescita di microorganismi come i lieviti, i micobatteri, i funghi filamentosi e la Legionella; il sistema di DuPont ne permette una crescita più rapida e in maggiore quantità.

Il sistema di BACTEC (e altri sistemi convenzionali come il BacT/Alert) è superiore al sistema di DuPont nell'isolare lo *Streptococcus pneumoniae*, la

pseudomonas Aeruginosa, i batteri anaerobi e altre specie di Streptococchi[39]. L'uso combinato dei sistemi BACTEC e di DuPont permette di individuare un'ampia varietà di infezioni batteriche e micotiche. Comunque l'utilizzo indiscriminato di entrambi i sistemi su tutti i pazienti non è né indicato né economicamente vantaggioso. Nella pratica clinica di routine i sistemi convenzionali risultano sufficienti. I sistemi di lisi-centrifugazione (per esempio il sistema di DuPont) dovrebbero essere usati in caso di sospetto di infezioni fungine e micobatteriche con l'ausilio della competenza dei dipartimenti di patologia infettiva e di microbiologia. Per migliorare l'efficacia delle emocolture si dovrebbero consultare i laboratori di microbiologia riguardo a quali dei sistemi convenzionali in commercio disponibili siano più facilmente utilizzabili ed adeguati per i patogeni sospetti. Una più dettagliata discussione sul terreno di coltura e sui sistemi adottati, va al di là dello scopo di questo articolo e si rimanda quindi il lettore a più approfondite letture sull'argomento[27,37,39,48-51].

Contaminazione delle emocolture: costi e conseguenze

La bassa efficacia delle emocolture e la grande percentuale di risultati falsi-positivi può rendere necessario un approfondimento diagnostico, un eccessivo uso di antibiotici e una prolungata ospedalizzazione. Studi clinici su pazienti non selezionati ricoverati in ospedale hanno dimostrato che i risultati di tutte le emocolture sono positivi solo in un range compreso tra il 7.5% al 12.4% dei casi; di questi più del 4.9% sono considerati come contaminazioni[20,21,52].

Bates et al[8] hanno condotto uno studio prospettico in un centro universitario durante un periodo di 6 mesi sui risultati di emocolture. L'obiettivo primario era l'uso migliore delle risorse a partire da 2 giorni dopo l'esecuzione delle emocolture. Sono stati calcolati la durata della degenza, come pure i farmaci, gli antibiotici iv, la microbiologia e le spese totali. È stato identificato un numero totale di 1516 emocolture, eseguite nelle 48 ore successive all'emocoltura iniziale. Di 219 emocolture positive, 104 sono state reputate contaminazioni in base a criteri clinici. Le emocolture, eseguite con prelievo da catetere intravascolare, risultavano contaminate nel 6% dei casi rispetto al 3% di quelle eseguite mediante venipuntura da vena periferica. Nel 22% dei casi è stata eseguita una singola emocoltura; il 55% delle emocolture è stato effettuato mediante prelievo da catetere intravascolare senza campioni di controllo su vena periferica a conferma della presenza effettiva di batteriemia. La contaminazione delle emocolture era più probabile in pazienti non collaboranti, con uno stato mentale alterato, in cui il raggiungimento e il mantenimento di una tecnica sterile durante la venipuntura risultavano spesso un'impresa difficile.

Nello stesso studio, dopo aver controllato la gravità della patologia e le diagnosi, si è evidenziato che le emocolture contaminate aumentavano inutilmente del 39% le spese relative agli antibiotici iv. Aumentando il numero delle emocolture ripetute, le colture contaminate portavano ad un incremento delle spese dell'80% per i laboratori di microbiologia. C'era un trend in aumento della durata della degenza, ma senza significatività statistica. Nonostante lo studio abbia parecchi limiti e i risultati non possano essere facilmente generalizzati, gli autori hanno fatto chiarezza sul fatto che le emocolture contaminate comprendano un numero significante di tutti i risultati falsi-positivi spesso con costi eccedenti di gran lunga i costi del test stesso[8].

Ci sono pochi dati sull'incidenza e i costi relativi alle contaminazioni in UTI. Schwenzer e colleghi[17] hanno studiato le emocolture eseguite in UTI di tipo chirurgico in un periodo di oltre 2 anni; su 1411 emocolture, 122 emocolture sono risultate positive e, di queste, 51 sono state considerate come contaminazioni. Gli Stafilococchi coagulasi-negativi, possibili contaminanti il sangue durante il prelievo, sono stati considerati veri e propri patogeni solo se isolati sia da un catetere centrale che da una vena periferica, oppure da due diversi siti di venipuntura o ancora da pazienti con evidenza clinica di sepsi con una sola emocoltura positiva da catetere centrale. La maggior parte degli altri contaminanti della cute sono stati invece considerati contaminanti. In questo studio non è stato stabilito nessun dato relativo ai costi e non esiste attualmente nessuna stima in letteratura. D'altra parte è ovvio che i costi e le conseguenze di emoculture contaminate sequenziali o in eccesso dimostrino inappropriati ricoveri ospedalieri. Differenziare i germi contaminanti dai patogeni veri è un'impresa spesso difficile. In un recente studio sull'argomento, MacGregor e Beaty[19] hanno stabilito che, nei pazienti studiati, gli Pneumococchi, gli Streptococchi di gruppo A, le Enterobateriacee, i Bacteroides, la Candida e l'Haemofilus spp fossero da considerare veri patogeni; al contrario si consideravano solitamente contaminanti i Difteroidi, gli Streptococchi non emolitici e i Bacilli spp. Le infezioni multimicrobiche si sono sviluppate in tossicodipendenti, in pazienti affetti da leucemia o in trattamento chemioterapico. Nello studio, basandosi soltanto su criteri clinici, si determinava se un'emocoltura positiva fosse dovuta a vera batteriemia oppure a contaminazione. In caso di due o più emocolture, il 69% dei pazienti, con una decorso clinico suggestivo per batteriemia, ha presentato emocol-

ture ripetitivamente positive. Questo numero può essere ingannevolmente basso per il fatto che non sono state eseguite emocolture accoppiate e che i prelievi ripetuti furono spesso eseguiti con terapia antibiotica in corso. Al contrario, solo l'11% dei pazienti, classificati come aventi un'emocoltura contaminata, avevano emocolture positive in ripetuti test e spesso i microorganismi isolati erano differenti. Questo studio fa luce sull'importanza dell'esecuzione di prelievi multipli (due o più) per poter discriminare le batteriemie vere dalle contaminazioni.

Mentre non ci sono criteri standardizzati, parecchie osservazioni generali possono aiutare a guidare il medico nel determinare il significato clinico sulla positività delle emocolture (Tabella 3). I falsi-positivi tendono a richiedere tempi d'incubazione più lunghi prima che si possa isolare un microorganismo[18,19]. I microrganismi contaminanti spesso non crescono da emocolture ottenute in serie. La contaminazione è generalmente dovuta alla flora della cute come i difteroidi e il Bacillus species, tenuto conto che le Enterobatteriace spp, lo *Pseudomonas spp*, lo *S. pnemoniae*, lo *S. aureus* e la *Candida albicans* sono raramente dei contaminanti. Gli Stafilococchi coagulasi-negativi presentano un solo problema, sebbene la maggior parte di quelli isolati siano contaminanti, per una percentuale che va dal 6 al 15% sono veri patogeni. Inoltre gli stafilococchi coagulasi-negativi sono la principale causa di infezione da catetere[53]. Il significato della presenza degli stafilococchi nel terreno di coltura, dovrebbe essere giudicato in base alle condizioni cliniche del paziente ed ai dati di laboratorio[18,19,39,54]. La crescita di microrganismi multipli suggerisce anche che si tratti di contaminazione piuttosto che di batteriemia vera, tranne nel caso in cui si abbiano pazienti immunosoppressi o neutropenici oppure pazienti critici con cateteri intravascolari o con dati clinici caratteristici di infezione addominale[55].

I cateteri venosi centrali rappresentano una sfida per i medici che devono riuscire a distinguere le batteriemie vere da emocolture contaminate. In un anno si è osservata la colonizzazione di circa 850.000 cateteri causa di 50.000 casi di batteriemia correlata a catetere[56]. La letteratura sulla diagnosi e la gestione dei cateteri centrali sta facendo progressi, ma la molteplicità dei metodi utilizzati nella diagnostica di tali infezioni e la variabilità dei risultati sono, al tempo stesso, oggetto di confusione. L'identificazione di un catetere iv quale sorgente di batteriemia è spesso una diagnosi di esclusione per il fatto che generalmente non ci sono segni di infezione in corrispondenza del sito di inserzione. Emocolture positive, eseguite mediante prelievo da catetere intravascolare, possono significare colonizzazione, contaminazione con la flora cutanea, oppure batteriemia vera e propria. Si sono eseguite colture quantitative di sangue prelevate da catetere per diagnosticare batteriemia vera correlata al catetere, nel tentativo di evitare inutili rimozioni dei cateteri intravascolari. Per le colture quantitative sono stati prelevati sia dal raccordo del catetere che da vena periferica coppie di campioni di sangue. Qualora si ottenga un rapporto maggiore da 5 a 10 volte per il campione prelevato da catetere centrale rispetto a quello prelevato da vena periferica, si deve considerare ciò come indice di batteriemia correlata a catetere[53,57]. Le colture quantitative non sono disponibili in tutti gli ospedali, comunque il loro uso non è privo di controversie[58]. I sistemi di monitoraggio continuo per emocolture attualmente disponibili (es: BacT/Alert) sono stati usati invece per determinare le differenti tempistiche di positività dei campioni di sangue prelevati da cateteri centrali rispetto a quelli prelevati da vena periferica. Blot et al[59] hanno osservato che quanto più precocemente l'emocoltura da catetere era positiva, tanto più era predittiva di infezione correlata a catetere. Nella popolazione studiata di pazienti oncologici con cateteri in sede da lungo tempo (> 30 giorni) e spesso tunnellizzati, il metodo risultava più sensibile (96.4%) e specifico (100%) quando la precocità era > 120 minuti[59,60]. Rijnders et al[61] in uno studio prospettico hanno valutato questo metodo in 100 pazienti critici con cateteri intravascolari da poco tempo in sede. Gli autori comunque non sono stati in grado di dimostrare una differenza significativa nel tempo differenziale di positività tra pazienti con batteriemia correlata al catetere con altre cause di batteriemia[61]. A causa del numero limitato di infezioni da catetere centrale non è stato possibile, in questo studio, giungere a delle valide

Tabella 3—*Batteriemia vera vs Emocolture contaminate*

Fattori suggestivi per batteriemia vera
Crescita di microorganismi virulenti come: *S. pneumoniae*, Klebsiella sp, Pseudomonas sp. *S.aureus*, Enterobatteriacee e Candida sp
Presenza di fattori di rischio predisponenti come: immunocompromissione, protesi e cateteri venosi a permanenza
Crescita dello stesso microrganismo da siti multipli
Fattori suggestivi per batteriemia vera
Incubazione prolungata prima della crescita del microrganismo
Mancanza della ripetizione di prelievi in sequenza
Crescita di microrganismi multipli*
Condizioni cliniche del paziente non suggestive di sepsi
Crescita della flora cutanea come gli stafilococchi coagulasi-negativi†, i difteroidi e il Bacillus species

*Ad eccezione di pazienti immunocompromessi, neutropenici o in presenza di infezioni intraddominali.

†Il 15% e non oltre degli gli Stafilococchi isolati sono patogeni veri fino; questo è più verosimile in presenza di cateteri a permanenza.

conclusioni. La validità di questo metodo per pazienti non neoplastici, nella gestione di cateteri centrali multipli a breve termine, richiede studi supplementari prima di raccomandarne l'uso di routine come alternativa al metodo quantitativo.

In generale, nella distinzione tra emocolture contaminate e batteriemie vere, i medici dovrebbero considerare qualsiasi emocoltura positiva inserita nel giusto contesto clinico. Una emocoltura positiva è più probabilmente una emocoltura positiva vera quando la probabilità di batteriemia preliminare è alta come in un paziente con fattori di rischio predisponenti e un decorso clinico suggestivo per sepsi.

Fattori predittivi di batteriemia

Teoricamente è possibile ridurre il numero di risultati falsi-positivi diminuendo il numero di campioni di sangue eseguiti su pazienti a basso rischio di batteriemia. Sono stati stabiliti degli standard predittivi per determinare la probabilità di batteriemia sulla crescita preliminare in pazienti ricoverati in ospedale[11,12,14,15,17,62-65]. Questi standard hanno comunque dei limiti: sono spesso retrospettivi, riguardano solo un sottogruppo di pazienti, non sono convalidati da protocolli internazionali e non possono essere facilmente generalizzati a tutta la popolazione di pazienti di Terapia Intensiva.

Allo scopo di determinare la probabilità di batteriemia nei pazienti ospedalizzati, Bates et al[11] hanno condotto uno studio prospettico osservazionale su 1001 emocolture (definite come emocolture eseguite in un periodo di tempo di 48 ore) in una Terapia Intensiva terziaria. I fattori correlati alla batteriemia vera erano rappresentati da patologie concomitanti gravi, temperatura corporea ≥ 38.3 °C, brividi scuotenti, esame clinico significativo per addome acuto o uso di amine per via endovenosa. La batteriemia vera si associa anche alla presenza di patologie sottostanti considerate rapidamente fatali entro 1 mese (esempio: leucemia acuta intrattabile) o prognosi infausta a 5 anni (esempio: cancro metastatico del colon). Sono state considerate comorbilità maggiori il coma, il politrauma, le ustioni, l'arresto cardiopolmonare entro 24 ore del periodo di studio, l'ARDS, l'insufficienza epatica, la perforazione intestinale e la pancreatite grave. A ciascun fattore di rischio associato è stato assegnato un punteggio. I pazienti con tre o più fattori di rischio o con più di 10 punti erano considerati ad alto rischio per batteriemia con una probabilità del 14% che fosse batteriemia vera; tutto ciò è in contrasto con il gruppo a basso rischio, con fattori di rischio non ben identificabili, che aveva il 2% di probabilità di batteriemia vera con emocolture positive[11]. Sfortunatamente questo modello predittivo non può essere generalizzato a tutta la popolazione di pazienti di UTI la maggior parte dei quali è già nella categoria ad alto rischio definita dallo studio.

In generale, la presenza di febbre nei pazienti di UTI è stata l'impulso per trattamenti approfonditi e per l'esecuzione di frequenti emocolture al fine di escludere la batteriemia. Sebbene sia avallato da recenti studi che le infezioni, causa di febbre, determinino gravi morbilità e mortalità, si dovrebbe prendere nella dovuta considerazione anche l'eziologia non infettiva di febbre (Tabella 4). Quando si considera il contesto clinico e le indicazioni del laboratorio, la presenza di febbre può far aumentare il sospetto di batteriemia che, comunque non è un fattore predittivo di batteriemia nei pazienti di UTI. Ironicamente, una percentuale di pazienti con batteriemia sono apiretici, per cui risulta molto difficoltoso predire la sepsi e la batteriemia in UTI. In uno dei pochi studi riguardanti i fattori predittivi di batteriemia nei pazienti di UTI, Schwenzer et al[17] hanno confrontato retrospettivamente 24 pazienti di UTI di tipo chirurgico con una o più emocolture positive, con un gruppo controllo di 48 pazienti, comparandoli per diagnosi d'ammissione, procedure, severità di patologia all'ammissione ed età. La decisione di eseguire emocolture era lasciata alla discrezione del medico intensivista, ma spesso era determinata clinicamente dalla presenza di febbre ≥ 38.5 °C, ipotermia, ipotensione leucocitosi e deterioramento dello stato mentale. I dati clinici venivano revisionati 5 giorni prima e dopo il prelievo iniziale dei campioni per emocoltura. Si è verificato un tasso del 5% di veri-positivi. Per i pazienti con batteriemia la probabilità di morire era tre volte superiore a quella osservata nei soggetti del gruppo controllo. Lo studio, comunque, non è stato in grado di identificare nessun fattore predittivo di batteriemia nel gruppo di pazienti provenienti da una UTI di tipo chirurgico. In particolare non si sono avute correlazioni tra la presenza di febbre, di ipotensione, di leucocitosi (fattori che spesso aumentano il sospetto di infezione nosocomiale in UTI) e la batteriemia.

Ancora meno si sa sui i fattori predittivi di batteriemia in pazienti UTI a tipologia medica molti dei quali presentano numerose comorbidità e sono immunocompromessi. Gli studi riguardo questo argomento sono difficoltosi a causa della natura eterogenea dei pazienti di UTI, della mancanza di accordo unanime sulla diagnosi di alcune situazioni cliniche (esempio: polmoniti associate a ventilazione meccanica) e della presenza di condizioni cliniche che mimano la sepsi; indipendentemente da ciò, l'impatto considerevole delle infezioni nosocomiali e la batteriemia necessitano di una diagnosi precoce e di un precoce trattamento delle infezioni stesse.

Conclusioni

La sepsi è un'importante causa di morbilità e di mortalità nelle Unità di Terapia Intensiva. Alla batteriemia nei pazienti critici è attribuibile in media il 26%[2] di mortalità, ma i parametri clinici sono fattori predittivi di batteriemia spesso poco affidabili. Come standard diagnostico di batteriemia, le emocolture hanno una scarsa efficacia. La quantità di sangue prelevata nei pazienti adulti è il l'unico fattore importante per migliorare l'efficacia della sensibilità delle emocolture, inoltre dovrebbero essere prelevati almeno 10 ml di sangue, meglio ancora se 20 ml. Due emocolture, eseguite separatamente prelevando da due diverse sedi di venipuntura periferica, potrebbero essere d'aiuto per i medici per distinguere i veri-positivi dalle contaminazioni. Le emocolture eseguite da cateteri intravascolari dovrebbero essere evitate, o se necessario, accoppiate a emocolture eseguite da vena periferica. Sebbene la febbre non sia un fattore predittivo specifico di batteriemia, la sua presenza spesso scatena un elaborato lavoro diagnostico. Le emocolture rimangono un prezioso strumento diagnostico. Ogni sforzo dovrebbe essere fatto per migliorare l'efficacia delle modalità diagnostiche e i risultati ottenuti dovrebbero essere interpretati alla luce dei dati clinici e di laboratorio. Una volta identificata la batteriemia, le emoculture ripetute ad ogni rialzo termico, soprattutto in pazienti senza variazioni cliniche, sono del tutto inutili. L'uso assennato delle emocolture, facendo nel contempo attenzione ai fattori che ne migliorino l'efficacia e riducano il tasso di contaminazione, renderà più efficiente l'utilizzo delle emocolture come strumento diagnostico nei pazienti critici.

Tabella 4—*Cause non infettive di febbre in UTI*

Cute
Ematoma
Iniezioni IM
Ustioni
CNS
Emorragia (intracerebrale, subdurale, subaracnoidea)
Infarto
Convulsioni
Cardiovascolare
Infarto del miocardio
Sindrome di Dressler
Dissecazione aortica
Pericardite
Polmonare
Embolia polmonare
Polmonite ab ingestis o chimica
Embolia grassosa
ARDS
Gastroenterico
Pancreatite
Colecistite acalcolotica
Malattie infiammatorie dell'intestino
Colite ischemica
Epatite non virale
Emorragia retroperitoneale o gastrointestinale
Metabolico/endocrinologico
Ingestione di alcool o altre droghe
Ipertiroidismo
Insufficienza surrenalica
Ipertermia maligna
Colpo di calore
Reumatologico/infiammatorio
Malattie del collageno e vasculiti
Gotta/pseudogotta
Vasculite
Miscellanea
Febbre da farmaci
Neoplasie
Trombosi venosa profonda

Bibliografia

1 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units; French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995; 274:968–974

2 Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994; 271:1598–1601

3 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988; 148:2642–2645

4 Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP. Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: a controlled study. Am J Infect Control 1989; 17:323–329

5 Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27:1421–1428

6 Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. J Antimicrob Chemother 1997; 39:527–535

7 Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. Intensive Care Med 1994; 20:94–98

8 Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. JAMA 1991; 265:365–369

9 Bates DW, Lee TH. Rapid classification of positive blood cultures: prospective validation of a multivariate algorithm. JAMA 1992; 267:1962–1966

10 Ram S, Mylotte JM, Pisano M. Rapid classification of positive blood cultures: validation and modification of a prediction model. J Gen Intern Med 1995; 10:82–88

11 Bates DW, Cook EF, Goldman L, et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients: a prospectively validated model. Ann Intern Med 1990; 113:495–500

12 Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome: Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. J Infect Dis 1997; 176:1538 –1551

13 Bensousan TA, Vincent F, Damaj G, et al. Predicting infection in critically ill surgical patients: usefulness of bacteriuria. Intensive Care Med 1995; 21:621–622

14 Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-α1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. Clin Infect Dis 1999; 29:398–407
15 Leibovici L. Predicting bacteremia [letter]. Ann Intern Med 1991; 114:703
16 Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, et al. Bacteremia in febrile patients: a clinical model for diagnosis. Arch Intern Med 1991; 151:1801–1806
17 Schwenzer KJ, Gist A, Durbin CG. Can bacteremia be predicted in surgical intensive care unit patients? Intensive Care Med 1994; 20:425–430
18 Aronson MD, Bor DH. Blood cultures. Ann Intern Med 1987; 106:246–253
19 MacGregor RR, Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures: guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures. Arch Intern Med 1972; 130:84–87
20 Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults; I. Laboratory and epidemiologic observations. Rev Infect Dis 1983; 5:35–53
21 Darby JM, Linden P, Pasculle W, et al. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. Crit Care Med 1997; 25:989–994
22 Gross PA, Van Antwerpen CL, Hess WA, et al. Use and abuse of blood cultures: program to limit use. Am J Infect Control 1988; 16:114–117
23 Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:684–693
24 Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988; 148:1161–1168
25 Daschner FD, Frey P, Wolff G, et al. Nosocomial infections in intensive care wards: a multicenter prospective study. Intensive Care Med 1982; 8:5–9
26 Washington JA II, Ilstrup DM. Blood cultures: issues and controversies. Rev Infect Dis 1986; 8:792–802
27 Washington JA. Collection, transport, and processing of blood cultures. Clin Lab Med 1994; 14:59–68
28 Washington JA. Blood cultures: an overview. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:803–806
29 Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. Arch Intern Med 1994; 154:841–849
30 Schifman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. Am J Clin Pathol 1993; 99:536–538
31 Stratton CW. Blood cultures and immunocompromised patients. Clin Lab Med 1994; 14:31–49
32 Little JR, Murray PR, Traynor PS, et al. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. Am J Med 1999; 107:119–125
33 Mimoz O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 131:834 –837
34 Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. J Clin Microbiol 1994; 32:2829–2831
35 Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:157–163
36 Ilstrup DM, Washington JA II. The importance of volume of blood cultured in the detection of bacteremia and fungemia. Diagn Microbiol Infect Dis 1983; 1:107–110
37 Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, et al. Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. J Clin Microbiol 1983; 17:864 –869
38 Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. Ann Intern Med 1993; 119:270 –272
39 Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis 1996; 23:40–46
40 Traub WH, Kleber I. Inactivation of classical and alternative pathway-activated bactericidal activity of human serum by sodium polyanetholsulfonate. J Clin Microbiol 1977; 5:278–284
41 Wilson ML, Weinstein MP. General principles in the laboratory detection of bacteremia and fungemia. Clin Lab Med 1994; 14:69–82
42 Eng J. Effect of sodium polyanethol sulfonate in blood cultures. J Clin Microbiol 1975; 1:119–123
43 McKenzie R, Reimer LG. Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis. Diagn Microbiol Infect Dis 1987; 8:165–172
44 Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, et al. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2001; 32:1651–1655
45 Peterson LR, Shanholtzer CJ, Mohn ML, et al. Improved recovery of microorganisms from patients receiving antibiotics with the antimicrobial removal device. Am J Clin Pathol 1983; 80:692–696
46 Doern GV. Manual blood culture systems and the antimicrobial removal device. Clin Lab Med 1994; 14:133–147
47 Appleman MD, Swinney RS, Heseltine PN. Evaluation of the Antibiotic Removal Device. J Clin Microbiol 1982; 15:278–281
48 Oud L, Krimerman S, Salam N, et al. Role of blood culture systems in the evaluation of epidemiological features of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infection in critically ill patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:899 –901
49 Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, et al. Controlled clinical evaluation of BACTEC Plus Aerobic/F and BacT/Alert Aerobic FAN bottles for detection of bloodstream infections. J Clin Microbiol 1995; 33:2856–2858
50 Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, et al. Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F resin bottle for detection of bloodstream infections. J Clin Microbiol 1995; 33:2525–2529
51 Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. Clin Infect Dis 1996; 22:766–777
52 Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev Infect Dis 1991; 13:34–46
53 Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001; 32:1249–1272
54 Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. J Clin Microbiol 1998; 36:1923–1926
55 Rello J, Quintana E, Mirelis B, et al. Polymicrobial bacteremia in critically ill patients. Intensive Care Med 1993; 19:22–25
56 Collin GR. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter: a continuous quality improvement project. Chest 1999; 115:1632–1640
57 Reimer LG. Catheter-related infections and blood cultures. Clin Lab Med 1994; 14:51–58
58 Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997; 10:444 –465

59 Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood vs peripheral-blood cultures. Lancet 1999; 354:1071–1077
60 Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- vs peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. J Clin Microbiol 1998; 36:105–109
61 Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood vs nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. Crit Care Med 2001; 29:1399 –1403
62 Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, et al. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis: The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Arch Intern Med 1992; 152:529 –535
63 Niederman MS, Fein AM. Predicting bacteremia in critically ill patients: a clinically relevant effort? Intensive Care Med 1994; 20:405–406
64 Mozes B, Milatiner D, Block C, et al. Inconsistency of a model aimed at predicting bacteremia in hospitalized patients. J Clin Epidemiol 1993; 46:1035–1040
65 Marcus EL, Clarfield AM. Predicting mortality in patients with bacteremia. J Am Geriatr Soc 1998; 46:1327–1328

CHEST **Journal On-line**

Access *CHEST* on-line (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!

Complicanze della tracheostomia eseguita in Unità di Terapia Intensiva*

Tracheostomia subtiroidea vs cricotiroidotomia chirurgica

Bruno François, MD; Marc Clavel, MD; Arnaud Desachy, MD; Stéphane Puyraud, MD; Jérôme Roustan, MD; Philippe Vignon, MD PhD

Background: **La morbilità della tracheostomia chirurgica effettuata in pazienti critici non è nota. Di conseguenza, lo scopo di questo studio è quello di determinare l'incidenza e la gravità delle complicanze associate a tracheostomia subtiroidea e a cricotiroidotomia in pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI).**
Metodi: **In un periodo di 2 anni, sono stati studiati pazienti candidati a tracheostomia elettiva. Il tempo e la modalità di esecuzione della tracheotomia sono stati decisi dai medici. Tutte le procedure sono state compiute a letto dell'ammalato. Prima delle dimissioni è stato eseguito un esame completo del laringe, prima della decannulazione e 6 mesi dopo la tracheostomia.**
Risultati: **La tracheostomia (subtiroidea, in 86 pazienti; cricotiroidotomia, in 32 pazienti) è stata eseguita in 118 dei 1.574 pazienti (età media [± SD], 54 ± 18 anni; 79 uomini, 39 donne; media APACHE [valutazione di salute acuta e cronica] score II, 19 ± 2). Nessuno dei decessi registrati è stato possibile attribuirlo alla procedura, e 40 complicanze si sono verificate in 36 pazienti (30%), con un'incidenza simile in entrambi i gruppi (gruppo tracheostomia subtiroidea, 30 di 86 pazienti; cricotiroidotomia, 10 di 32 pazienti; p = 0.9). La gravità e l'insorgenza di complicanze era simile tra i due gruppi.**
Conclusioni: **In questo studio, l'incidenza e la gravità di complicanze associate a tracheostomia subtiroidea convenzionale e cricotiroidotomia chirurgica effettuate in ITU erano simili. La cricotiroidotomia a letto che è tecnicamente più facile da compiere rappresenta una valida alternativa alla tracheostomia convenzionale nella gestione di pazienti critici.**
(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:75-81)

Parole chiave: terapia intensiva; complicanze postoperatorie; tracheostomia

Abbreviazioni: APACHE = valutazione dello stato di salute acuto e cronico

Anche se la tracheostomia chirurgica è divenuta una procedura comune in pazienti critici[1], la morbolità delle diverse tecniche chirurgiche usate attualmente in UTI non è nota. Studi precedenti hanno riportato percentuali di complicanze da tracheostomia chirurgica che variano dal 6 a 65%[2-4]. Ad eccezione dello studio di Stauffer et al[3] che valuta i pazienti 6 mesi dopo la procedura, solo alcuni studi hanno riportato le complicanze attribuibili alla tracheostomia in un periodo successivo predefinito. Nel tentativo di ridurre l'incidenza di complicanze attribuite alla tracheostomia chirurgica, i medici della terapia intensiva, solitamente coinvolti nella gestione di queste complicanze, hanno sviluppato alcune procedure[5].

La tracheostomia chirurgica convenzionale si effettua attraverso un'incisione subtiroidea della trachea, tra il secondo e il terzo anello tracheale. La cricotiroidotomia è usata tradizionalmente come una procedura di emergenza, a causa dell'alta incidenza iniziale di stenosi subglottiche riportata in seguito all'utilizzo di tale tecnica che richiede un intervento chirurgico rischioso[6,7]. In un grande studio retrospettivo che include 655 pazienti con un follow-up di 1 anno, Brantigan e Grow[8] hanno dimostrato che le complicanze attribuite alla cricotiroidotomia chirurgica non erano più severe o più frequenti di quelle associate alla tracheostomia subtiroidea convenzionale.

In base alla nostra conoscenza, nessuno studio ha paragonato ancora le complicanze attribuite ad

*Da Intensive Care Unit (Drs. François, Clavel, Desachy, Roustan, and Vignon) and the Ear Nose Throat Department (Dr. Puyraud), Dupuytren Teaching Hospital, Limoges, France.
Manoscritto ricevuto il 16 maggio 2001; revisione accettata il 15 maggio 2002.
Corrispondenza: Bruno François, MD, Service de Réanimation Polyvalente, CHU Dupuytren, 2 Av Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France; e-mail: realim@unilim.fr
(CHEST 2002; 122:151–158)

entrambe le tecniche chirurgiche usate per tracheostomizzare pazienti critici. Di conseguenza, abbiamo cercato di determinare l'incidenza e la gravità di tali complicanze in pazienti ricoverati in UTI sottoposti a tracheostomia utilizzando le due tecniche sopra citate.

Materiale e Metodi

Popolazione dello studio

In un periodo di 2 anni, sono stati studiati tutti i pazienti ricoverati nei 22 posti letto UTI dell'Ospedale Universitario di Limoges (Francia) che hanno subito una tracheostomia elettiva. I criteri di esclusione comprendevano: (1) aver subito una tracheostomia di emergenza e (2) una storia di tracheostomia precedente, chirurgia del collo, irradiazione cervicale o malattia laringea.

In ciascuno paziente, sono stati valutati i seguenti parametri: età; sesso; indice di massa corporea; APACHE (valutazione di salute acuta e cronica) score II all'ingresso in UTI; il motivo del ricovero in UTI; il tempo di ricovero; l'indicazione alla tracheostomia; la durata della ventilazione meccanica prima dell'intervento; il numero di intubazioni endotracheali prima dell'intervento; la durata dell'incannulamento ed altri fattori che potevano determinare una tracheostomia chirurgica, incluso la presenza di un'anatomia distorta del collo o coagulopatie. Sono state registrate la morbilità in UTI e la mortalità 6 mesi dopo le dimissioni.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi, secondo la tecnica di tracheostomia usata (tracheostomia subtiroidea vs cricotiroidectomia chirurgica). Non è stata effettuata randomizzazione fino alla scelta della tecnica condotta basandosi su fattori anatomici o funzionali che influenzano la praticabilità della procedura. La cricotiroidotomia è stata eseguita in presenza di almeno uno dei criteri seguenti: (1) distorsione severa dell'anatomia del collo (es. collo corto, cifosi cervicale severa, e trachea profonda); (2) obesità (indice di massa corporea > 40); o (3) pazienti con prognosi severa. In assenza di questi criteri, di solito si eseguiva una tracheostomia convenzionale subtiroidea.

Tracheostomia

Le indicazioni per una tracheostomia comprendevano: (1) necessità di ventilazione meccanica prolungata (es. tetraplegia o poliradicoloneuriti); (2) difficoltà nello svezzare un paziente dal ventilatore (eg, danno cerebrale o stroke); (3) necessità di ventilazione assistita (es. pazienti con insufficienza respiratoria cronica); e (4) trauma facciale grave. La data della tracheostomia era decisa dal medico.

Tutte le tracheostomie sono state programmate ed eseguite al letto del paziente, in UTI, da quattro medici intensivisti addestrati. L'attrezzatura chirurgica, le condizioni asettiche e l'illuminazione erano identici a quelli delle sale operatorie e tutte le procedure sono state eseguite col paziente in anestesia generale. L'ECG del paziente, la saturazione di ossigeno, la pressione arteriosa ed il volume corrente erano continuamente monitorati durante l'intervento. La tracheostomia è stata eseguita dopo un periodo di digiuno di almeno 10 ore e sotto ventilazione volume controllata con una frazione di ossigeno inspirato di 1 litro. L'estensione del collo è stata ottenuta mettendo un piccolo cuscino tra le scapole. In tutti i pazienti, sono state usate cannule per tracheostomia con cuffia a bassa-pressione, (ULTRA Trachéoflex; Rusch; Kernen, Germania). Indipendentemente dalla tecnica usata, il diametro della cannula è stato scelto a seconda della grandezza dello stoma e del diametro della trachea.

È stata effettuata una tracheostomia subtiroidea tradizionale secondo la tecnica descritta da Heffner et al[9]. Dopo la separazione del tessuto sottocutaneo e dei muscoli sottostanti, è stata praticata un'incisione orizzontale o una piccola finestra tra il secondo e il terzo anello tracheale, senza legatura dell'istmo tiroideo. Il tubo endotracheale è stato poi rimosso ed è stata inserita una cannula in trachea distale sotto controllo monitor. La pelle è stata suturata poi su ambo i lati.

La cricotiroidotomia è stata eseguita secondo la tecnica descritta da Brantigan e Grow[8], dopo aver individuato lo spazio cricotiroideo sotto la cartilagine tiroidea con la palpazione. È stata effettuata un'incisione orizzontale della membrana cricotiroidea e in seguito si è posizionata una cannula. La procedura chirurgica utilizzata era uguale a quella tradizionale, la differenza principale era dovuta alla posizione più superficiale della membrana cricotiroidea.

Subito dopo l'intervento ed il giorno seguente è stata eseguita una radiografia del torace al letto. Il tempo per la decannulazione è stato stabilito dal medico, sia per i pazienti ancora ricoverati in UTI che per quelli dimessi.

Follow-up

Durante il follow-up è stato eseguito un esame laringeo completo in ciascun paziente: (1) prima delle dimissioni dall'UTI; (2) prima della decannulazione; e (3) 6 mesi dopo la tracheostomia. Sono state compiute valutazioni supplementari come richiesto (es. decannulazioni accidentali o insorgenza di nuovi sintomi riferibili potenzialmente alla tracheostomia). Tutti gli esami sono stati effettuati da un otorinolaringoiatra, compreso un esame endoscopico a due-tempi (Olympus; Tokio, Giappone) effettuato col paziente in anestesia locale (lidocaina). Prima, il fibrobroncoscopio è stato introdotto per via nasale per visualizzare la porzione superiore del laringe e stimare la funzionalità delle corde vocali. Poi, il fibrobroncoscopio è stato introdotto attraverso lo stoma (rimossa la cannula temporaneamente) per permettere un esame completo della trachea. Inoltre, ogni qualvolta possibile, i pazienti sono stati interrogati su sintomi riferibili alla tracheostomia.

Le complicanze sono state classificate in una delle categorie seguenti: immediate, per eventi riferibili direttamente alla procedura chirurgica; precoci, se si verificavano durante il ricovero; tardive se diagnosticate dopo le dimissioni dall'UTI e durante i 6 mesi di follow-up. Ogni complicanza è stata classificata come maggiore o minore, secondo la sua attinenza clinica. Minore quando provocava un disagio lieve o moderato (es. edema laringeo transitorio o granulazione tracheale). Una complicanza grave ha dato luogo a severe conseguenze o lesioni minacciose per la vita (es. stenosi subglottica, disfunzione cronica delle corde vocali o fistola esofagotracheale).

Indipendentemente dalla gravità, le complicanze sono state considerate solamente durante il periodo di follow-up. Per esempio, una complicanza insorta durante l'intervento che persistiteva dopo la dimissione dall'ospedale è stata considerata come complicanza immediata. Se persisteva durante il follow-up, è stata considerata una sequela. Non sono state considerate complicanze infettive.

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti e l'incidenza di complicanze da tracheostomia sono state confrontate nei due gruppi (il gruppo con tracheostomia subtiroidea vs il gruppo con cricotiroidotomia chirurgica). Le variabili qualitative sono state paragonate usando il test del chi-quadro, o, nei casi appropriati, con il test di Fischer. Tutti i parametri quantitativi sono stati paragonati con il

test di Mann-Whitney. I risultati sono stati espressi come media ± SD. Per tutti i parametri è stato considerato come statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

RISULTATI

Popolazione studiata

Durante il periodo di studio 1.574 pazienti sono stati ammessi nella nostra UTI. La tracheostomia è stata praticata in 118 pazienti (7.5%) che costituivano la popolazione in studio (età media, 54 ± 18 anni; 79 uomini, 39 donne; apache II score, 19 ± 2). Di questi, 86 pazienti (73%) sono stati sottoposti a tracheostomia subtiroidea, mentre i 32 pazienti rimanenti (27%) sono stati sottoposti a cricotiroidotomia chirurgica. I requisiti per il ricovero in UTI erano i seguenti: condizione cliniche acute, 57 pazienti (48%); complicazioni postoperatorie, 16 pazienti (14%); e trauma multiorgano, 45 pazienti (38%). In 73 pazienti (62%) la tracheostomia è stata praticata per la ventilazione prolungata, in 25 pazienti (21%) a causa della difficoltà dello svezzamento dal ventilatore, in 14 pazienti (12%) a causa dello stadio avanzato dell'insufficienza respiratoria cronica, e in 6 pazienti (5%) a causa di trauma facciale severo.

Ad eccezione dell'età media e dell'indice di massa corporea, le caratteristiche dei pazienti erano simili nei due gruppi (Tabella 1). In particolare, le ragioni del ricovero in UTI, le indicazioni per la tracheostomia, la durata della ventilazione meccanica, così come il numero di intubazioni endotracheali prima di effettuare una tracheostomia erano simili nei due gruppi. La durata dell'incannulazione tendeva ad essere più lunga in pazienti che avevano subito cricotiroidotomia (Tabella 1). Come era prevedibile, i fattori predittivi delle difficoltà tecniche per l'esecuzione della tracheostomia sono stati più frequenti in pazienti che avevano subito cricotiroidotomia chirurgica rispetto al gruppo di pazienti che sottoposti a tracheostomia subtiroidea (rispettivamente 10 pazienti su 32 vs 7 pazienti su 86; $p = 0.004$) [Tabella 1].

Per l'intera popolazione in studio, l'UTI e i tassi di mortalità alla fine del periodo di follow-up di 6 mesi erano rispettivamente 9% e 22%. Il tasso di mortalità tendeva ad essere più alto nei pazienti sottoposti a cricotiroidotomia, anche se il punteggio apache II

Tabella 1—*Caratteristiche dei pazienti nei due gruppi di studio**

Caratteristiche	cricotiroidotomia (n = 32)	tracheostomia subtiroidea (n = 86)	Valore della p
Età, anni	67 ± 8 (48–83)	49 ± 18 (10–77)	< 0.001
Sesso			0.20
Uomini	18	61	
Donne	14	25	
Indice di massa corporea (BMI)	27 ± 5	31 ± 7	0.02
APACHE II score	19 ± 8 (3–25)	18 ± 7 (6–35)	0.54
Ragioni del ricovero in UTI			
Cliniche	19	38	0.21
Complicanze postoperatorie	4	12	0.92
Traumi multiorgano	9	36	0.25
Indicazioni per la tracheostomia			
Ventilazione prolungata	20	53	0.90
Difficoltà di svezzamento	6	19	0.89
Insufficienza respiratoria cronica	5	9	0.65
Trauma facciale severo	1	5	0.90
Fattori associati alla tecnica challenging tracheostomia	10	7	0.004
Anatomia			
Collo corto	2	0	0.12
Cifosi cervicale	1 (severa)	3 (moderata)	0.63
Trachea profonda	2	0	0.12
Obesità	4	0	0.006
Coagulopatia	1	4	0.88
Durata della ventilazione meccanica prima della tracheostomia, d	12 ± 7 (2–27)	14 ± 9 (9–44)	0.24
Intubazioni endotracheali prima della tracheostomia	2 ± 1 (1–5)	2 ± 1 (1–6)	0.67
Durata del ricovero in UTI, d	35 ± 24 (5–118)	38 ± 20 (9–108)	0.48
Durata dell'incannulazione, d	55 ± 31 (21–128)	46 ± 46 (13–170)	0.06
Mortalità in UTI	4 (12.5)	7 (8)	0.71
Mortalità al follow-up di 6 mesi	6 (21.5)	9 (11)	0.37
Mortalità complessiva	10 (31)	16 (18.5)	0.22

*Valore espresso come media ± SD (range) o No. (%).

†Pazienti senza cannula tracheostomica in sede alla fine del periodo di follow-up di 6 mesi.

‡Percentuale calcolata sul numero di vivi alla dimissione dall'UTI.

non era significativamente maggiore di quello dei pazienti sottoposti ad un intervento convenzionale (Tabella 1). Nessun decesso poteva essere attribuito direttamente o indirettamente alla tracheostomia, indipendentemente dalla tecnica usata. Fra pazienti vivi alla fine del periodo di follow-up, 32 (35%) aveva ancora la cannula tracheostomica in sede, con una proporzione simile nei due gruppi (rispettivamente 24 pazienti su 70 vs 8 pazienti su 22; p = 1).

Complicanze

Durante il follow-up, si sono verificate 40 complicanze in 36 pazienti (30%). Quattro di questi pazienti hanno riportato due complicanze. Complicanze gravi sono satte osservate in sei pazienti (5%), con un'incidenza simile nei due gruppi (gruppo con cricotiroidotomia, 4 pazienti su 86; tracheostomia subtiroidea, 2 pazienti su 32; p = 0.9). Complicanze minori sono state osservate in 30 pazienti (25%), con una proporzione simile tra i due gruppi (rispettivamente 26 pazienti su 86 vs 8 su 32,; p = 0.7).

La gravità e il tipo di complicanze dopo tracheostomia in entrambi i gruppi in studio sono riportate in Tabella 2. L'incidenza di complicanze immediate, precoci e tardive sono state simili nei pazienti sottoposti a tracheostomia subtiroidea e cricotiroidotomia, (rispettivamente complicanze immediate, 6 pazienti su 86 vs 1 su 32, [p = 0.73]; complicazioni immediate, rispettivamente 18 pazienti su 86 vs 7 su 32, [p = 0.89]; complicanze tardive, rispettivamente 6 pazienti su 86 vs 2 su 32, [p = 0.78]). La complicanza immediata più frequente è stata un lieve sanguinamento che si è sempre risolto con un tamponamento locale. Tutte le complicanze emorragiche si sono verificate in pazienti con coagulopatia (rispettivamente 4 su 86 pazienti vs 1 su 32; p = 0.88). Non si sono verificati episodi di ipotensione o necessità di trasfusioni di sangue. Un paziente sottoposto a una tracheostomia subtiroidea convenzionale ha riportato un pneumotorace ipertensivo bilaterale a causa di incannulazione del mediastino, che ha richiesto il drenaggio pleurico bilaterale immediato, mentre in un altro paziente è stato difficile compiere l'incannulazione tracheale (Tabella 2).

Complicanze precoci severe postoperatorie si sono verificate in cinque pazienti (Tabella 2). Un paziente di ogni gruppo ha riportato una stenosi subglottica che ha richiesto successivamente l'impianto di tubo endotracheale. Un paziente con tracheostomia subtiroidea ha riportato paralisi persistente delle corde vocali, mentre un altro paziente che necessitava di ventilazione ha sviluppato bradicardia ipossica secondaria a dislocazione accidentale del tubo ed un reincannulamento difficoltoso della trachea inferiore. In un solo paziente sottoposto a cricotiroidotomia, si è verificata una fistola tracheoesofagea asintomatica, risoltasi spontaneamente dopo decannulazione. L'edema dello stoma dovuto ad infezione della

Tabella 2—*Tipo e severità di complicanze osservate durante i 6 mesi di follow-up nei gruppi di studio*

Caratteristiche	cricotiroidotomia (n = 32)	tracheostomia subtiroidea (n = 86)	Valore della p	Potere statistico,* %
Immediate (n = 7)				
Gravi (n = 1)	0	1	0.60	95
Pneumotorace	0	1		
Minori (n = 6)	1	5	0.90	88
Emorragia	1	4		
Incannulazione difficoltosa	0	1		
Precoci (n = 25)				
Gravi (n = 5)	2	3	0.88	87
Stenosi subglottica	1	1		
Insufficienza respiratoria acuta per decannulazione accidentale	0	1		
Fistola esofagotracheale	1	0		
Disfunzione cronica delle corde vocali	0	1		
Minori (n = 20)	5	15	0.96	59
Decannulazione accidentale	1	1		
Edema laringeo	3	3		
Granuloma dello stoma	1	7		
Disfunzione temporanea delle corde vocali	0	4		
Tardive (n = 8)				
Maggiori (n = 0)				
Minori (n = 8)	2	6	0.78	50
Granuloma tracheale	0	4		
Ferita persistente	0	1		
Cicatrici	2	1		

*Potere d'analisi espresso come differenza nell'incidenza delle complicanze maggiori (immediate, precoci o tardive) del 20% tra i due gruppi.

ferita è stata la complicanza minore e precoce osservata più frequentemente. In tutti i pazienti, queste lesioni si sono risolte rapidamente mediante applicazione locale di soluzione di nitrato di argento.

Non è stata osservata alcuna complicanza tardiva di notevole entità (Tabella 2). Dopo la dimissione dall'UTI, otto pazienti hanno riportato complicanze minori, incluse cicatrice persistente che ha richiesto chirurgia plastica (tre pazienti), suppurazione cronica persistente della ferita (un paziente), e granulomi tracheali guariti dopo terapia steroidea sistemica (quattro pazienti) [Tabella 2].

Due dei sei pazienti con complicanze gravi avevano sequele a distanza di 6 mesi dall'intervento. In un paziente del gruppo sottoposto a tracheostomia subtiroidea persisteva paralisi delle corde vocali, mentre un altro paziente dello stesso gruppo presentava una stenosi subglottica persistente dopo la rimozione del tubo endotracheale (Tabella 2). Infine, non sono state osservate ulcerazioni dell'arteria anonima.

Discussione

La Tracheostomia è di solito eseguita dai chirurghi in sala operatoria. Per evitare i rischi potenziali associati al trasporto di pazienti critici e ritardi nella procedura dovuti ai tempi d'attesa per la sala operatoria sono state sviluppate tecniche di tracheostomia alternative. La tracheostomia al letto è stata inizialmente proposta come un'alternativa alla tracheostomia convenzionale[4,10,11]. La tracheostomia con dilatazione percutanea eseguita al letto dai rianimatori viene sempre più usata nelle UTI[4,12-14]. Molti studi hanno paragonato la morbosità della tracheostomia subtiroidea convenzionale condotta in sala operatoria alla dilatazione percutanea al letto del paziente[5]. A nostra conoscenza, questo è il primo studio prospettico che valuta le complicanze associate alla tracheostomia subtiroidea e alla cricotiroidotomia chirurgica condotte al letto del paziente in UTI, inclusi gli eventi tardivi che si verificano durante un periodo di follow up di 6 mesi dopo l'intervento.

Incidenza e gravità delle complicanze associate alla tracheostomia chirurgica al letto del paziente

Nel presente studio, escludendo le complicanze associate a infezioni, è stata osservata un'incidenza del 30% di complicanze correlate alla tecnica chirurgica, con solo il 5% di queste classificate come eventi maggiori. Inoltre, nessun decesso è stato attribuito alla tecnica usata (Tabella 2). In sala operatoria, le complicanze attribuite alla tracheotomia chirurgica state riportate precedentemente[2-4,15] dal 6 al 66% dei pazienti. Questo ampio range riflette presumibilmente la grande varietà di complicanze incontrate e l'eterogeneità della popolazione in studio.

In questa serie prospettica, un'incidenza del 6% di complicanze immediate attribuite alla tracheostomia era simile a quella riportata con la tecnica di dilatazione percutanea[5] (Tabella 2). Nessuno dei nostri pazienti è stato escluso dallo studio per criteri funzionali o anatomici, mentre pazienti ad alto rischio per complicanze da tracheostomia (es. distorsione dell'anatomia del collo, obesità o coagulopatia severa) non sono stati valutati con studi prospettici che valutavano la tracheostomia con dilatazione percutanea[5,13].

Tutte le complicanze maggiori sono state osservate mentre i nostri pazienti erano ancora ricoverati in UTI. Inoltre, le maggiori complicanze si sono verificate dopo, piuttosto che durante l'intervento di tracheostomia (Tabella 2). Un episodio di pneumotorace bilaterale (0.8%) è stato la sola complicanza severa che è stata diagnosticata immediatamente al momento dell'intervento. La bassa incidenza (4%) di pneumotorace nei nostri pazienti è simile a quella riportata precedentemente da Crofts et al[16]. In questo studio, una decannulazione accidentale ha condotto ad insufficienza respiratoria acuta un solo paziente. L'incidenza di questa complicanza pericolosa per la vita è stata riportata in più del 15% dei pazienti[5]. La fistola tracheoesofagea è stata storicamente descritta in seguito alla tracheostomia chirurgica convenzionale. In un solo paziente, tra quelli studiati, si è verificata una fistola tracheoesofagea asintomatica, riscontrata dopo un controllo endoscopico, che si è risolta spontaneamente dopo decannulazione (Tabella 2). Questa grave lesione è stata secondaria ad un insulto dovuto alla cannula tracheale, piuttosto che direttamente attribuibile alla procedura chirurgica. La disfunzione cronica delle corde vocali, come quella osservata in uno dei nostri pazienti (Tabella 2), è stata anche descritta dopo tracheostomia chirurgica. Nei nostri pazienti, un danno traumatico ed irreversibile dei nervi ricorrenti può spiegare la disfunzione cronica delle corde vocali. Infine, una stenosi subglottica è stata osservata in due dei nostri pazienti (1.7%) [Tabella 2]. Anche se un esame endoscopico di routine è di solito richiesto per la diagnosi precoce di questa complicanza severa[17,18], solo poche informazioni sono attualmente disponibili sul follow-up sistematico di pazienti critici che hanno subito tracheostomia chirurgica in UTI. Usando una tomografia tracheale, senza un esame endoscopico diretto, Stauffer et al[3] hanno riportato il restringimento del 10% del diametro tracheale nel 65% dei casi. Il criterio diagnostico e la tecnica usata in quello studio[3] incidono sull'alta incidenza di stenosi tracheale rispetto al nostro studio. L'uso esteso di cannule da tracheosto-

mia con cuffia a bassa pressione ha notevolmente ridotto l'incidenza di stenosi tracheale nonostante periodi lunghi di incannulazione[19,20] come mostrato dal nostro studio.

Complicanze minori sono state descritte nel 29% dei pazienti e costituiscono l'85% degli eventi relativi alla tracheostomia (Tabella 2). La maggior parte di essi si sono verificati durante il ricovero in UTI e si sono risolti spontaneamente o sono rimasti asintomatici durante il follow-up.

I nostri risultati suggeriscono che la tracheostomia chirurgica elettiva condotta a letto di un paziente in UTI da un operatore addestrato è una procedura sicura. Inoltre, questa procedura è un'alternativa preziosa alla tracheostomia convenzionale eseguita in sala operatoria in pazienti severamente malati.

Tracheotomia subtiroidea tradizionale vs cricotiroidotomia chirurgica

La cricotiroidotomia è più facile, rapida e sicura della subtiroidotomia convenzionale, per l'assenza di nervi o vasi sanguigni nei tessuti circostanti, è la tecnica chirurgica maggiormente utilizzata per una tracheotomia in urgenza[21-24]. Comunque, la potenziale complicanza di stenosi subglottica severa che accompagna questa procedura[25,26] spiega perché questa rimanga la tecnica chirurgica di primo intervento usata di solito in pazienti che richiedono frequentemente ventilazione meccanica prolungata.

In questo studio, i due gruppi erano simili per gravità, indicazioni alla tracheostomia, lunghezza di ricovero in UTI (Tabella 1). Inoltre, la durata di ventilazione meccanica e incannulazione, il numero di intubazioni endotracheali prima della tracheostomia, che possono contribuire all'insorgenza di complicanze[27,28], è stata simile tra i due gruppi (Tabella 1). Nonostante la maggior proporzione di pazienti con fattori tradizionalmente associati a tracheostomie tecnicamente difficoltose, l'incidenza complessiva delle complicanze attribuibili alla cricotiroidotomia chirurgica è stata simile a quella osservata in pazienti sottoposti a tracheostomia subtiroidea (Tabella 2). Questo risultato è dovuto presumibilmente alla relativa facilità della cricotiroidotomia. Nessun decesso è stato attribuito alla tracheostomia chirurgica, il tasso più alto di mortalità osservato nel gruppo sottoposto a cricotiroidotomia era dovuto all'età più avanzata di questi pazienti. Si preferisce la cricotiroidotomia chirurgica in pazienti con prognosi peggiore in quanto tecnicamente più facile da eseguire.

Complicanze immediate sono state prevalentemente osservate in pazienti che avevano subito tracheostomia subtiroidea convenzionale (Tabella 2). Un lieve sanguinamento è stato la complicanza più frequente attribuita direttamente alla tracheostomia tradizionale[5]. Tutti i pazienti che hanno riportato episodi di sanguinamento erano coagulopatici. L'assenza di legatura dell'istmo tiroideo, eseguita secondo la tecnica descritta da Heffner et al[9], può aver giocato un ruolo, dato che questa complicanza è insorta prevalentemente dopo che un paziente era stato sottoposto a tracheostomia subtiroidea (Tabella 1). Non è stata riportata instabilità emodinamica o necessità di emotrasfusioni. Questi risultati sono presumibilmente da riferire alla posizione profonda del secondo e terzo anello tracheale, rispetto alla membrana cricotiroidea superficiale. Questo comporta una maggiore difficoltà e una maggiore frequenza di complicanze della tecnica di tracheostomia subtiroidea. Inoltre, la reincannulazione in emergenza dalla membrana cricotiroidea è notevolmente più semplice che dallo stoma subtiroideo.

Nel presente studio, solo un paziente in ogni gruppo ha riportato stenosi subglottica, trattata con successo con intubazione endotracheale. Non è stata osservata, in pazienti sottoposti a cricotiroidotomia, un'incidenza più alta di stenosi subglottiche che hanno richiesto correzione chirurgica, nonostante un più lungo periodo di incannulazione (Tabella 1). Questo è in contrasto con i risultati precedenti che hanno evidenziato una frequenza alta di stenosi laringea pari al 93% dopo tracheostomia[7]. Sia le indicazioni alla tracheostomia che le tecniche chirurgiche sono cambiate nel tempo. Usando l'incannulazione della membrana cricotiroidea, Brantigan e Grow[8] non hanno trovato nessun caso di stenosi subglottica in 655 pazienti e questi risultati sono stati confermati da altri autori[29-31].

Limitazioni

La limitazione principale di questo studio è che la tecnica di tracheostomia è stata scelta dai medici basandosi su fattori anatomici e funzionali, piuttosto che con randomizzazione. Questo potrebbe aver comportato un bias sostanziale dal momento che la cricotiroidotomia chirurgica è stata eseguita più frequentemente in presenza di criteri tradizionalmente associati all'esecuzione di tracheostomie subtiroidee tradizionali tecnicamente difficoltose. Ad eccezione dell'età e dell'indice di massa corporea, i due gruppi in studio erano simili per tutte le altre caratteristiche (Tabella 1). Il potere di analisi ha mostrato, che l'ampiezza della nostra popolazione in studio era adeguata per evidenziare una differenza del 20% nell'incidenza di complicanze notevoli (es. immediate o ritardate) tra i due gruppi (Tabella 2).

Nel nostro studio, non sono state prese in considerazione intenzionalmente le complicanze dovute ad infezioni. Anche se la tracheostomia contribuisce alla colonizzazione batterica del tratto bronchiale, l'attinenza

clinica di tali infezioni rimane controversa[15,32-35]. Un esame endoscopico sistematico seriato ha permesso diagnosi esaurienti di varie complicanze asintomatiche che sono attribuibili alla tracheostomia.

Conclusione

In questo studio, complicanze notevoli in seguito alla tracheostomia compiuta in UTI sono state osservate in solamente il 5% dei pazienti critici. Dopo un periodo di follow-up di 6 mesi, l'incidenza di complicazioni, inclusa la stenosi subglottica, è stata simile in pazienti sottoposti a tracheostomia convenzionale subiroidea ed in pazienti sottoposti a cricotiroidotomia chirurgica. Dato che la seconda procedura è tecnicamente più semplice da effettuare, rappresenta un'alternativa preziosa alla tracheostomia convenzionale nella gestione di pazienti critici quando eseguita a letto del malato da operatori esperti. Uno studio prospettico randomizzato che paragoni la cricotiroidotomia a letto del malato con procedure di dilatazione percutanea in pazienti critici sarebbe utile per determinare quali tecniche siano preferibili in UTI.

RICONOSCIMENTI: Ringraziamo il Dott. Pierre-Marie Preux per il suo aiuto nell'analisi statistica.

Bibliografia

1 Heffner JE. Medical indications for tracheostomy. Chest 1989; 96:186–190
2 Gunawardana RH. Experience with tracheostomy in medical intensive care patients. Postgrad Med J 1992; 68:338–341
3 Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheostomy. Am J Med 1981; 70:65–76
4 Stock MC, Woodward CG, Shapiro BA, et al. Perioperative complications of elective tracheostomy in critically ill patients. Crit Care Med 1986; 14:861–863
5 Freeman BD, Isabella K, Lin N, et al. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tra-cheostomy in critically ill patients. Chest 2000; 118:1412–1418
6 Grover ER, Bihari BJ. The role of tracheostomy in the adult intensive care unit. Postgrad Med J 1992; 68:313–317
7 Jackson C. High tracheostomy and other errors: the chief cause of chronic laryngeal stenosis. Surg Gynecol Obstet 1921; 32:392
8 Brantigan CO, Grow JB. Cricothyroidotomy: elective use in respiratory problems requiring tracheostomy. Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71:72–81
9 Heffner JE, Miller SK, Sahn SA. Tracheostomy in the intensive care unit: part 1. Indications, technique, manage-ment. Chest 1986; 90:269–274
10 Stevens DJ, Howard DJ. Tracheostomy service for ICU patients. Ann R Coll Surg Engl 1988; 70:241–242
11 Upadhyay A, Maurer J, Turner J, et al. Elective bedside tracheostomy in the intensive care unit. J Am Coll Surg 1996; 183:51–55
12 Ciaglia P, Firshing R, Syniec C. Elective percutaneous dilational tracheostomy: a new simple procedure; preliminary report. Chest 1985; 87:715–719
13 Hazard P, Jones C, Benitone J. Comparative clinical trial of standard operative tracheostomy with percutaneous tracheostomy. Crit Care Med 1991; 19:1018 –1024
14 Toye FJ, Weinstein JD. Clinical experience with percutaneous tracheostomy and crocothyroidotomy in 100 patients. J Trauma 1986; 26:1034–1040
15 El Naggar M, Sadagopan S, Levine H, et al. Factors influencing choice between tracheostomy and prolonged translaryngeal intubation in acute respiratory failure: a prospective study. Anesth Analg 1976; 55:195–201
16 Crofts SL, Alzeer A, McGuire GP, et al. A comparison of percutaneous and operative tracheostomies in intensive care patients. Can J Anaesth 1999; 42:775–779
17 Geffin B, Grillo HC, Cooper JD, et al. Stenosis following tracheostomy for respiratory care. JAMA 1971; 216:1984–1988
18 Wood DE, Mathisen DJ. Late complications of tracheostomy. Clin Chest Med 1991; 12:597–609
19 Dane TEB, King EG. A prospective study of complications after tracheostomy for assisted ventilation. Chest 1975; 67:398–404
20 Kamen JM, Wilkinson CJ. A new low pressure cuff for endobronchial tubes. Anesthesiology 1971; 34:482–485
21 Bodenham A, Cohen A, Webster N. A clinical evaluation of the "Rapitrach": a bedside percutaneous tracheostomy technique. Anaesthesia 1992; 47:332–334
22 Narrod JA, Moore EE, Rosen P. Emergency cricothyroidostomy-technique and anatomical considerations. J Emerg Med 1985; 2:443–446
23 Weiss S. Nu-trake cricothyrotomy instrument. J Emerg Med 1992; 10:764 –766
24 Abbrecht PH, Kyle RR, Reams WH, et al. Insertion forces and risk of complications during cricothyroid cannulation. J Emerg Med 1992; 10:417–426
25 Feldman SA. Tracheostomy and artificial ventilation in the treatment of respiratory failure. London, UK: E Arrnold Publishers, 1967
26 Newman S. Tracheostomy. Surg Clin North Am 1969; 49:1365–1372
27 Berlauk JF. Prolonged endotracheal intubation vs tracheostomy. Crit Care Med 1986; 14:742–745
28 Heffner JE, Miller SK, Sahn SA. Tracheostomy in the intensive care unit: part 2. Complications. Chest 1986; 90:430–436
29 Boyd AD, Romita MC, Conlan AA, et al. A clinical evaluation of cricothyroidotomy. Surg Gynecol Obstet 1979; 149:365–368
30 Greisz H, Qvarnström O, Willen R. Elective cricothyroidotomy: a clinical and histopathological study. Crit Care Med 1982; 10:387–389
31 Holst M, Hedenstierna G, Kumlien JA, et al. Elective cricothyroidotomy: a prospective study. Acta Otolaryngol 1983; 96:329–335
32 Mulder DS, Rubush JL. Complications of tracheostomy: relationship to long term ventilatory assistance. J Trauma 1969; 9:389–402
33 Pogue MD, Pecaro BC. Safety and efficiency of elective tracheostomy performed in the intensive care unit. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53:895–897
34 Bishop G, Hillman K, Bristow P. Tracheostomy. In: Vincent JL, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1997; 457–469
35 Yarington CT, Frazer JP. Complications of tracheostomy. Arch Surg 1965; 91:652–65

critical care review

Le polmoniti nosocomiali*

L'importanza di una strategia antibiotica "de-escalating" per il trattamento delle polmoniti in UTI

Gert Höffken, MD; Michael S. Niederman, MD, FCCP

Le polmoniti nosocomiali sono al secondo posto tra tutte le infezioni nosocomiali e rappresentano la più importante causa di morte per infezioni acquisite in ambiente ospedaliero. Negli ultimi 10 anni sono state raccolte molteplici evidenze che indicano il trattamento antibiotico inadeguato come un importante fattore rischio di mortalità per polmonite nei pazienti sottoposti a ventiloterapia (VAP). Nella maggior parte dei casi, i patogeni ad alto rischio (es. batteri Gram-negativi altamente resistenti come lo *Pseudomonas Aeruginosa* e l'Acinetobacter spp, come pure gli stafilococchi meticilllino-resistenti) sono i microrganismi responsabili della elevata mortalità. Tra i vari fattori rischio di mortalità per VAP, che includono la severità della patologia di base e il grado di deficit funzionale causato dalla infezione polmonare, la terapia antibiotica inadeguata rappresenta l'unico elemento che può essere modificato. Tuttavia la modificazione della terapia in fase avanzata, cioé dopo il fallimento iniziale, non migliora gli outcome nei pazienti gravemente compromessi, pertanto l'approccio migliore per ridurre la mortalità da infezioni respiratorie consiste nell'iniziare immediatamente un trattamento antibiotico adeguato a largo spettro, che dovrebbe essere successivamente modificato con una strategia "de-escalating" non appena si dispone degli esami di laboratorio. Per evitare il pericolo di insorgenza di fenomeni di resistenza nei pazienti ricoverati in UTI dovrebbero essere adottate misure addizionali ed effettuati ulteriori studi clinici al fine di ridurre il consumo di antibiotici, di ridurre la durata del trattamento, e di ridurre la selezione di ceppi resistenti nell'UTI. Questo ultimo obiettivo potrebbe essere raggiunto attraverso nuove strategie di antibioticoterapia quali per esempio i cambiamenti programmati, a cicli, dei regimi antibiotici empirici praticati nelle UTI. ***(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:82-95)***

Parole chiave: strategia antibiotica "de-escalating"; UTI; polmoniti nosocomiali; polmoniti secondarie a ventiloterapia.

Abbreviazioni: APACHE = "acute physiology and chronic health examination"; ATS = American Thoracic Society; CI = intervallo di confidenza; CPIS = punteggio clinico di infezione respiratoria; NP = polmonite nosocomiale; OR = Odds ratio; VAP = polmonite secondaria a ventiloterapia

Le polmoniti nosocomiali (NP) o polmoniti acquisite in ambiente ospedaliero sono le polmoniti che si sviluppano nei pazienti ricoverati da almeno quarantotto ore, con esclusione di quelle infezioni che erano già in fase di incubazione al momento del ricovero[1]. Le NP sono al secondo posto tra le infezioni acquisite in ambiente ospedaliero[2-4]. È stato valutato che, in base alle patologie di base, alle co-morbilità, e agli interventi terapeutici, l'incidenza delle NP oscilla tra i 5 e i 10 casi per 1000 nei pazienti ricoverati in assenza di importanti fattori rischio, ma aumenta da sei a venti volte nei pazienti ricoverati in UTI sottoposti a ventilazione meccanica[1,5]. I principali fattori che predispongono i pazienti alle NP sono la durata della permanenza in UTI e la durata della ventilazione meccanica. Diversi

*Dal Department of Pulmonology (Dr. Höffken), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; and the Department of Medicine (Dr. Niederman), Winthrop-University Hospital, Mineola, NY.

Manoscritto ricevuto l'11 dicembre 2001; revisione accettata il 12 luglio 2002.

Corrispondenza: Michael S. Niederman, MD, FCCP, Professor of Medicine, SUNY at Stony Brook, Chairman, Department of Medicine, Winthrop-University Hospital, 222 Station Plaza North, Suite 400, Mineola, NY 11501; e-mail: mniederman@winthrop.org

(CHEST 2002; 122:2183–2196)

autori[5-7] hanno riportato che in base al tipo di UTI presa in considerazione, alle popolazioni di pazienti considerati, e alle diverse tecniche diagnostiche adottate, l'incidenza delle NP varia dal 7,8 al 68% (pazienti ventilati meccanicamente).

L'incidenza delle NP aumenta con l'aumentare del periodo di permanenza in UTI (15,8% per un periodo di 7 giorni; 23,4% per un periodo di 14 giorni), con l'applicazione della ventilazione meccanica (12,5 casi per 1000 pazienti non ventilati vs 20,5 casi per 1000 ventilati) così come con la durata della ventilazione meccanica[6-11]. In uno studio di Langer et al.[9], il rischio di VAP aumentava dal 5% nei pazienti che venivano ventilati per 5 giorni a > 68,8% nei pazienti che venivano ventilati per 30 giorni. Il rischio di sviluppare una VAP era pari a 6,5% al decimo giorno di ventilazione e aumentava fino al 28% al ventottesimo giorno[10]. Tuttavia, in uno studio prospettico per coorte del "Canadian Critical Care Trials Group" veniva dimostrata una riduzione giornaliera del rischio di VAP durante la ventilazione meccanica (3% al giorno durante la prima settimana vs 1% al giorno durante la terza settimana e oltre). Ciò indicava che i pazienti ricoverati in UTI con sopravvivenza a lungo termine avevano un rischio intrinseco giornaliero più basso di sviluppare una VAP rispetto ai pazienti ventilati a breve termine. Altri fattori di rischio per VAP erano anche essi dipendenti dal fattore tempo; il fattore di rischio per VAP associato all'uso degli antibiotici era 0,30 (intervallo di confidenza (CI) 95%, da 0,17 a 0,52) al quinto giorno e aumentava fino a 0,89 (CI 95%, da 0,25 a 3,31) al ventesimo giorno, indicando che l'effetto protettivo degli antibiotici si riduceva nel tempo.

Questi tassi di incidenza potrebbero in realtà non rappresentare la reale frequenza delle NP perché nella maggior parte degli studi citati la diagnosi di polmonite era basata solo su criteri clinici. Esistono pertanto dei problemi legati alla sensibilità e specificità di questo approccio[13]. In uno studio Fagon et al ottenevano i campioni attraverso brushing con catetere protetto in 147 pazienti ventilati e dimostravano che nelle maggior parte di questi pazienti (70%) la presenza di infiltrati polmonari e di secrezioni tracheali purulente non correlavano con i criteri microbiologici per la diagnosi di polmonite. Questo stesso gruppo dimostrava che, anche in presenza dei dati clinici, di laboratorio e radiologici, la diagnosi clinica di polmonite, per i pazienti nei quali la polmonite veniva diagnosticata successivamente con metodi broncoscopici, era accurata solo nel 62% dei casi[13]. Usando i criteri istologici associati ad una coltura positiva, come sistema standard per la diagnosi di polmonite, Fabregas et al hanno dimostrato una sensibilità del 69% ed una specificità del 75% per i criteri clinici. Ancora peggio, quando venivano combinate tecniche di campionamento non invasive ed invasive, per migliorare l'accuratezza diagnostica nei pazienti con un infiltrato polmonare evidenziato radiologicamente, e due di tre criteri clinici, si evidenziava un 15% di pazienti per i quali la diagnosi di polmonite non poteva essere effettuata. Pertanto, in alcune circostanze, il fatto che la polmonite venga sottodiagnosticata può far sì che la reale incidenza delle NP sia più elevata rispetto a quella riportata in letteratura, e la mancanza o il ritardo nella diagnosi potrebbero rappresentare dei fattori che influiscono negativamente sugli outcome. Per contro, in altre circostanze, un eccesso nelle diagnosi di polmoniti potrebbe indurre un aumento nel consumo di antibiotici che potrebbe a sua volta contribuire all'aumento dei fenomeni di resistenza e della probabilità di colonizzazione microbica delle vie aeree.

Mortalità attribuibile alle NP

Numerosi studi[16-20] hanno riportato una aumentata mortalità nei pazienti ricoverati in UTI che sviluppano una infezione nosocomiale, ma poiché è possibile che molti di questi pazienti muoiano a prescindere dalla presenza dell'infezione, è chiaro che non tutte le morti possono essere attribuite alle infezioni nosocomiali. Tuttavia, con una mortalità attribuibile ai batteri nosocomiali che oscilla tra il 14% ed il 38% (media 27%) è stato stimato che negli Stati Uniti fino a sessantaduemila dei decessi annuali sono attribuibili a questo tipo di infezione[19]. Poiché la causa di morte nei pazienti con infezioni nosocomiali è spesso multifattoriale il tasso grezzo di mortalità attribuibile può variare notevolmente. Per esempio Freman e Mc Gowan[21] hanno riportato un Odds Ratio (OR) per mortalità per infezioni nosocomiali pari a 4,0, ma dopo averlo controllato per la severità della condizione di base non riuscivano a dimostrare una mortalità superiore a quella degli altri pazienti. Tuttavia, poiché i fattori di rischio per infezioni respiratorie e quelli per morte sono direttamente correlati, la severità della patologia di base può influenzare entrambi gli aspetti, generando confusione soprattutto in quei pazienti nei quali la condizione di base tende ad aggravarsi. Quando la severità della malattia di base veniva valutata attraverso vari sistemi prognostici basati su un punteggio (APACHE 2 e punteggio di interventi terapeutici), è stato dimostrato che le infezioni nosocomiali avevano una incidenza più elevata nei pazienti con una patologia di base di grado moderato, piuttosto che nei pazienti con una patologia di base di grado lieve o molto severa[16-17-22]. Pertanto i pazienti con una prognosi a priori relativamente buona sono coloro che beneficeranno di più di un trattamento antimicrobico vigoroso ed accurato.

Nei pazienti con NP il tasso grezzo di mortalità è pari al 70%[23,24], ma l'American Thoracic Society (ATS) ha definito il termine di "mortalità attribuibile" come la percentuale di morti che non si sarebbero verificate in assenza di queste infezioni[1]. Questa definizione di mortalità implica la presenza di due componenti. In primo luogo l'effetto di una terapia antibiotica tempestiva ed appropriata, che può aiutare alcuni pazienti a sopravvivere alla infezione. In queste circostanze il termine di mortalità attribuibile si riferisce alla possibilità che, con una terapia adeguata ed efficace, le NP non determinerebbero una mortalità elevata, specialmente in quei pazienti in cui la patologia di base è di grado moderato. Tuttavia, in alcuni pazienti l'infezione provocata da particolare microrganismi (es. *Pseudomonas Aeruginosa*), può essere difficile da controllare ed inoltre questi microrganismi possono essere responsabili di processi flogistici e alterazioni strutturali del parenchima polmonare. Cosicché in questi casi la mortalità attribuibile si riferisce al processo pneumonitico e alle sue conseguenze, come pure alla efficacia della terapia[25-27].

Mentre in passato diversi studi[8,14,28-35] riportavano una mortalità elevata ed un prolungato periodo di degenza ospedaliera nei pazienti con NP, studi più recenti si avvalevano di metodologie più idonee per definire la mortalità attribuibile. Studi recenti[14,30-35] hanno paragonato il tasso di mortalità in pazienti con NP e in pazienti con patologie di base di simile gravità ma senza polmonite, usando gruppi di controllo e aggiustando per fattori confondenti. In tutti questi studi[14,30-34], la presenza di una NP aumentava la durata della degenza in UTI, ma l'impatto sulla mortalità non era molto chiaro. Alcuni autori non hanno dimostrato un tasso di mortalità elevata attribuibile alle NP, mentre altri hanno evidenziato che da un terzo alla metà di tutti le morti registrate nei pazienti con NP sono dovute proprio alla presenza dell'infezione polmonare[5,14,30-35]. Fagon et al[14] hanno dimostrato che, in pazienti ventilati, con un tasso di mortalità del 54%, metà delle morti potevano essere attribuite alle stesse infezioni (Fig. 1). È possibile che i risultati variabili di questi studi siano dovuti a protocolli diversi e a popolazioni eterogenee; è anche possibile che i risultati diversi ottenuti dai vari autori siano dovuti a un diverso approccio diagnostico e terapeutico. In generale, la mortalità attribuibile era più bassa nei centri in cui veniva praticata tempestivamente una adeguata terapia antibiotica, ed era più bassa nei pazienti chirurgici rispetto ai pazienti con patologie internistiche[30,31].La mortalità attribuibile può essere molta alta nei pazienti in cui l'infezione è dovuta a certi microrganismi ad alto rischio, come *P aeruginosa* o Acinetobacter spp, infezioni che possono avere un tasso di mortalità attribuibile del 42,8%[27,30,36-38]. I fattori di rischio nei pazienti con NP possono essere suddivisi in tre categorie: fattori rischio di morbilità (di sviluppare l'infezione), di mortalità grezza, e di mortalità attribuibile (Tabella 1). I fattori di rischio che influenzano la mortalità grezza sono il tipo di UTI (per es. medica vs chirurgica), l'età, il tipo e la severità della patologia di base, il momento di insorgenza della polmonite, il quadro radiologico, la severità della polmonite, la presenza di patogeni respiratori ad alto rischio, la presenza di insufficienza respiratoria, lo shock o il trattamento antibiotico inadeguato[3,8]. I fattori di rischio che influenzano la mortalità attribuibile includono la severità della patologia di base,la virulenza del patogeno infettante e l'uso di una terapia antibiotica inadeguata[3,13]. Ciascuno di questi fattori verrà esaminato in dettaglio qui di seguito.

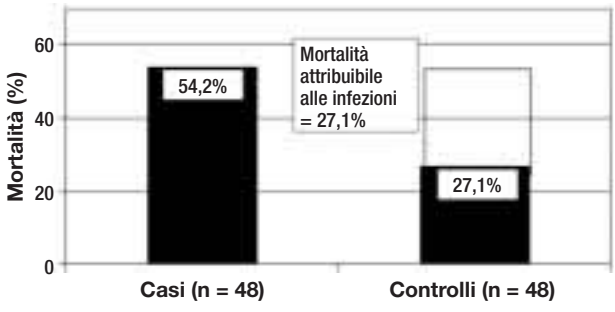

FIGURA 1. Mortalità attribuibile alle infezioni nei pazienti in ventilazione meccanica con NP. Adattata da Fagon et al[13]

Influenza della severità della patologia di base

Mentre Bueno-Cavanillas et al[22] hanno dimostrato che nei pazienti con malattia di base di grado severo

Tabella 1—*Fattori di rischio indipendenti per incidenza e mortalità per VAP nei pazienti con NP

Variabili	OR relativo
Incidenza	
Aspirazione gastrica	5.1
Paziente reintubato più di una volta	5.0
BPCO	1.9
PEEP	1.7
Durata MV>3 giorni	1.2
Mortalità	
Peggioramento dell'ARF	11.9
Patologia di base (UF/RF)	8.8
Trattamento antibiotico inadeguato	5.8
UTI-chirurgica non-cardiaca	3.4
Shock	2.8

*Adattato da Torres et al. PEEP = pressione positiva di fine espirazione; MV = ventilazione meccanica; ARF = insufficienza renale acuta; UF = fatale; RF = rapidamente fatale.

la mortalità attribuibile alle infezioni nosocomiale non era elevata, altri autori[8,37,39,40] hanno dimostrato che, in generale, la severità della patologia di base rappresenta un fattore di rischio indipendente per mortalità nei pazienti con NP, con una prognosi peggiore per i pazienti più compromessi. Tuttavia, la severità della condizione deve essere valutata per tutta la durata della degenza ospedaliera poiché il calcolo del punteggio APACHE 2 effettuato al momento dell'ammissione in UTI è scarsamente predittivo nei pazienti che sviluppano VAP[41]. Al contrario, vi è una più stretta correlazione tra il punteggio APACHE 2 (o la sua forma semplificata) misurato dopo lo sviluppo della VAP e vari outcome nei pazienti con VAP[42]. Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca un punteggio di insufficienza d'organo ≥ 3 durante la degenza in UTI che correlava col punteggio APACHE 2 rappresentava il più importante fattore predittivo di mortalità[43]. Similmente, in uno studio di Rello et al[37] la severità della malattia di base, nel momento in cui veniva diagnosticata una NP (e non al momento del ricovero in UTI o 24 ore dopo) era il più importante fattore predittivo di sopravvivenza. Queste osservazioni suggeriscono che lo sviluppo di una polmonite di per sé ha un impatto sugli outcome che non può essere predetto al momento del ricovero in UTI, cioè prima dello sviluppo di una VAP, poiché lo sviluppo di una polmonite di per se aumenta la gravità della malattia di base ed il punteggio APACHE 2[37]. Queste osservazioni indicano anche che il livello di eccedenza di mortalità, predetto dal punteggio APACHE 2 effettuato al momento del ricovero in UTI, rappresenta un'altra misura dell'impatto, o della mortalità attribuibile, dell'infezione sugli outcome nei pazienti più gravi.

Influenza degli agenti eziologici specifici

Alcuni patogeni influenzano negativamente la prognosi più di altri. Le infezioni causate da patogeni di origine primariamente endogena (es. microrganismi presenti nei pazienti che vengono ricoverati in UTI), per esempio flora orale, generalmente non sono responsabili di una elevata mortalità, se la terapia viene iniziata precocemente[40,41,44]. Al contrario, gli episodi causati dai batteri gram-negativi di origine endogena secondaria (es. microrganismi acquisiti durante la degenza in UTI) che colonizzano il tratto digestivo o le alte vie aeree, sono responsabili di una elevata mortalità anche quando viene iniziata precocemente[27,37,40,44] una appropriata terapia. I patogeni esogeni (ad esempio presenti nel circuiti del ventilatore) hanno un impatto simile sulla mortalità. In uno studio di Rello et al[38] sulle VAP a insorgenza tardiva i batteri gram-negativi rappresentavano meno del 25% dei patogeni isolati su campioni ottenuti con brushing protetto e tuttavia essi causavano fino all'80% delle morti secondarie a polmonite. Analogamente, Kollef et al[36] dimostravano che nei pazienti con VAP ad insorgenza tardiva l'isolamento di certi microrganismi ad alto rischio (es. batteri gram-negativi) rappresentava un fattore di rischio indipendente per mortalità ospedaliera.

Quando la polmonite è causata da *P aeruginosa* o da Acinetorbacter spp, la mortalità attribuibile supera il 40% ed il rischio relativo di morte è pari al 2,50%. In uno studio su pazienti ricoverati in UTI con una VAP secondaria a *P aeruginosa*, tutti sottoposti a tempestivo ed adeguato trattamento antimicrobico, la mortalità attribuibile all'infezione polmonare era del 13,5%[27]. In questo studio grazie all'esclusione dei pazienti che non ricevevano un trattamento antimicrobico adeguato, poteva essere evidenziato quello che era il reale impatto della VAP da P aeruginosa , nonostante l'uso di una terapia accuratamente mirata. In un altro studio Rello et al[45] evidenziavano che nei pazienti con infezione causata da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente il tasso di mortalità era di venti volte superiore a quello dei pazienti nei quali l'infezione era causata da ceppi meticillino-sensibili.

Esistono diversi fattori di rischio per VAP da patogeni ad alto rischio. Kollef et al[36] hanno dimostrato che il riscontro di patogeni ad alto rischio nei pazienti con VAP tardiva era correlato alla durata della ventilazione meccanica e alla durata della degenza ospedaliera prima del ricovero in UTI. Rello et colleghi[38,46] hanno dimostrato inoltre che il precedente uso di antibiotici, in particolar modo di cefalosporine di terza generazione, aumentava la probabilità di sviluppare una VAP dovuta a stafilococchi oxacillino-resistenti e a batteri gram-negativi altamente resistenti. Un'associazione simile è stata dimostrata anche da altri studi clinici[47-51]. Nello studio di Trouillet et al[52], le seguenti tre variabili, calcolate con una regressione logistica, erano considerate fattori di rischio significativi per la presenza di batteri potenzialmente resistenti (come *S aureus* meticillino-resistente o *P aeruginosa*) in pazienti con VAP: durata della ventilazione meccanica ≥ 7 giorni (OR 6,9); precedente uso di antibiotici (OR 13,5); precedente uso di agenti antimicrobici ad ampio spettro (OR 4,1). La presenza di microrganismi multiresistenti in 135 episodi di VAP variava dallo 0%, nel gruppo di pazienti a basso rischio sottoposti a ventilazione meccanica per meno di 7 giorni e senza precedente uso di antibiotici, al 58,6% nel gruppo con entrambi i fattori di rischio. Fattori di rischio addizionali per i patogeni ad alto rischio (es. *P aeruginosa*) erano la presenza di malattie polmonari e la precedente terapia corticosteroidea[1,49].

Influenza di una terapia antibiotica inadeguata

Negli ultimi 10 anni è stato ampiamente documentato che una terapia antibiotica iniziale inadeguata rappresenta un importante fattore di rischio indipendente di mortalità nei paziente con NP. L'espressione "terapia antibiotica inadeguata" non è però standardizzata, pertanto i risultati ottenuti dai diversi studi prodotti spesso non sono tra loro paragonabili. In alcuni studi l'adeguatezza del trattamento antibiotico si riferisce alla somministrazione di antibiotici secondo le raccomandazioni e le linee guida delle società scientifiche insieme ad alcune considerazioni di carattere farmacologico e microbiologico[8]. Altri autori[44,53] hanno ristretto la definizione di trattamento antibiotico adeguato riferendosi alla sensibilità dei patogeni ottenuta dai test in vitro, che permette di ottenere l'antibiogramma dei patogeni specifici, senza considerare la risposta clinica alla terapia, e pertanto riferendosi a quelle condizioni in cui la presenza del microrganismo era chiaramente documentata. Nel 1988, Celis et al[23] dimostravano che il trattamento antibiotico inadeguato rappresentava un fattore di rischio indipendente per mortalità nei pazienti con NP non neutropenici, tuttavia, nello studio non venivano considerati alcuni fattori confondenti come per esempio la severità della condizione di base. Nel 1990, Torres et al[8], dimostravano che una terapia antibiotica inadeguata era associata con un OR relativo per mortalità del 6,81.

Queste osservazioni sono state confermate da altri 4 studi. In uno studio osservazionale prospettico, Luna et al[54], valutavano l'effetto di un trattamento antibiotico inadeguato sulla mortalità nei pazienti con VAP, in tre diversi momenti dell'evoluzione clinica. Al momento della diagnosi clinica, o al primo sospetto di sviluppo di VAP, il 25% dei pazienti riceveva un trattamento antibiotico adeguato e il 52% riceveva un trattamento inadeguato, come veniva accertato retrospettivamente, rispetto alla sensibilità *in vitro* dei microrganismi rinvenuti nel BAL. La rimanenza dei pazienti non riceveva alcun trattamento antibiotico iniziale. La maggior parte dei pazienti che riceveva una terapia antibiotica al momento dell'insorgenza della VAP veniva trattata per altri motivi. Solo in pochi pazienti la terapia antibiotica veniva iniziata per l'evolvere della VAP. Luna et al[54] dimostravano che in questa fase precoce il tasso di mortalità era pari al 38% se il trattamento antibiotico era adeguato ed aumentava invece fino al 91% se il trattamento era inadeguato. Questa differenza era statisticamente significativa. Tuttavia, nelle fasi più avanzate non c'era differenza significativa nelle mortalità tra coloro che erano trattati con una terapia adeguata rispetto a coloro che erano trattati inadeguatamente. Ciò sottolinea il concetto che una terapia adeguata, per essere efficace, deve essere effettuata tempestivamente (Fig. 2).

Osservazioni simili sono state effettuate da Rello et al[47] i quali dimostravano che la mortalità raddoppiava nei pazienti con VAP trattati inadeguatamente rispetto a quelli trattati adeguatamente (rispettivamente 37,0% vs 15,4%). Inoltre, in uno studio prospettico ad un anno sulle NP acquisite nelle UTI mediche o chirurgiche, Alvarez-Lerma[55] dimostrava una influenza significativa del trattamento antibiotico inadeguato sulla mortalità (il 24,27% dei pazienti (36 di 146 pazienti) che riceveva terapia inadeguata moriva vs il 16,2% dei pazienti (46 di 284 pazienti) che riceveva una terapia adeguata; p = 0,03).Una terapia antibiotica inadeguata era associata anche con un numero più elevato di complicazioni per i pazienti (rispettivamente 2,25 vs 1,73), una incidenza più alta di shock (rispettivamente 28,8% vs 17,1%) e una più alta incidenza di sanguinamento gastro-intestinale (rispettivamente 21.2% vs 10,7%). Dati più convincenti sono stati prodotti da Kollef e Ward[56] attraverso colture su campioni ottenute con mini-BAL in 130 pazienti con sospetta VAP. Questi autori hanno trovato un OR più alto per mortalità nei pazienti che ricevevano una terapia antibiotica inadeguata rispetto a coloro che venivano trattati adeguatamente (Tabella 2).

In un largo studio prospettico per coorte su 2000 pazienti gravi Kollef et colleghi[39] hanno valutato l'influenza di un trattamento antimicrobico inadeguato delle infezioni comunitarie e nosocomiali come fattore di rischio per mortalità ospedaliera. Il trattamento antibiotico inadeguato, definito come l'uso iniziale di antibiotici ai quali il patogeno identificato mostrava resistenza, veniva indicato come il più importante fattore di rischio di mortalità ospedaliera nell'intero gruppo.

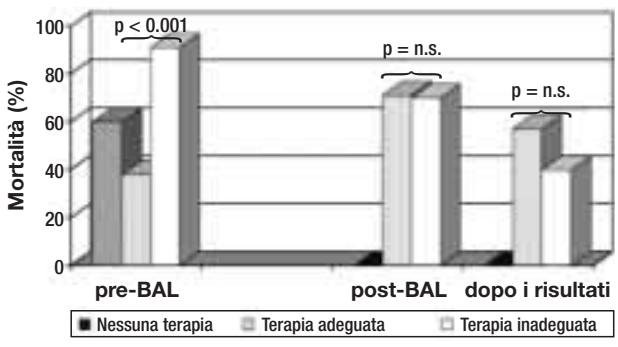

Figura 2. Percentuali di mortalità in relazione all'adeguatezza della terapia antibiotica in tre diversi momenti (pre-BAL, post-BAL e dopo i risultati). Adattata da Luna et al[54]

Di tutti i pazienti infetti ricoverati in UTI circa la metà (43,7%) sviluppava un'infezione nosocomiale, e l'8,5% di tutti i pazienti riceveva, in fase iniziale, un trattamento antibiotico inadeguato. Il trattamento inadeguato veniva praticato più comunemente nei pazienti nei quali l'infezione nosocomiale si sviluppava dopo il trattamento di una infezione acquisita in comunità (45,2%) e nei pazienti con sola infezione nosocomiale (34,3%). Tra questi pazienti l'elevata incidenza di terapia inadeguata era verosimilmente dovuta al fatto che essi sviluppavano infezioni da microrganismi gram-negativi resistenti agli antibiotici (rispettivamente 41,1% e 43,2%) così come da microrganismi Gram-positivi anch'essi resistenti (rispettivamente 30,1% e 15,0%). In coloro che ricevevano una terapia adeguata il tasso grezzo di mortalità era statisticamente superiore rispetto a coloro che ricevevano una terapia inadeguata (rispettivamente 52,1% vs 23,5%); delle differenze si osservavano anche nei tassi di mortalità relativi all'infezione (rispettivamente 42,0% vs 17,75) (Fig. 3). In questo studio, cosi come in altri, la causa principale dell'inadeguatezza del trattamento antibiotico era la presenza di batteri Gram-positivi o Gram-negativi resistenti agli antibiotici (Tabella 3). Questo tipo di associazione può anche spiegare perché l'inadeguatezza della terapia dipendeva dalla precedente somministrazione di antibiotici (prima del ricovero), dalla presenza di un'infezione sistemica e dalla maggiore severità della condizione, tutti fattori che sono solitamente associati ai fenomeni di resistenza agli antibiotici.

Effetto della modificazione della terapia empirica in base ai risultati dei test diagnostici

Poiché esistono chiare evidenze che una adeguata terapia antibiotica in fase iniziale è di cruciale importanza per migliorare la prognosi dei pazienti con NP, alcuni autori hanno cercato di stabilire se i dati microbiologici ottenuti con tecniche non invasive o con tecniche broncoscopiche invasive possono essere utili per modificare la terapia antibiotica. Quando è stata valutata l'importanza di questa strategia (cioè sostituire una terapia inadeguata con una terapia adeguata) molti studi hanno dimostrato che non si verifica alcun miglioramento del tasso di mortalità[47,54,56,57]. Per esempio, in uno studio di Rello et al[47] l'inadeguatezza della terapia antibiotica veniva dimostrata con i test microbiologici sui prelievi broncoscopici, ma la successiva modificazione della terapia, nel 23,9% dei pazienti con VAP, aveva pochissimi effetti benefici. Sanchez-Nieto et al[57] mettevano a confronto l'importanza delle procedure diagnostiche invasive (broncoscopia) e quelle non invasive (aspirato endotracheale) nei pazienti con VAP. Questi autori dimostravano che, quando la diagnosi veniva effettuata con tecniche broncoscopiche, rispetto a tecniche non invasive, la terapia veniva modificata più frequentemente, ma ciò non induceva alcun miglioramento della mortalità.

In uno studio, Kollef e Ward[56] ottenevano colture positive, in prelievi effettuati con mini-BAL, in 60 su 130 pazienti con VAP (46,2%), ma il 73,3% di questi aveva ricevuto una terapia antibiotica inadeguata. Basandosi sui risultati delle colture la terapia antibiotica veniva iniziata o modificata in 51 pazienti, rimaneva immodificata in altri 51, e veniva terminata in 28 pazienti. Il tasso di mortalità ospedaliera nel gruppo di pazienti nei quali la terapia antibiotica era stata iniziata/modificata era significativamente più alta rispetto agli altri due gruppi (rispettivamente 60.8% vs 33,33% e 14,3%). Pertanto modificare l'iniziale trattamento antibiotico inadeguato non produceva alcun miglioramento, probabilmente perché il cambiamento avveniva troppo tardi nel corso della malattia per poter avere alcun effetto benefico. Lo studio di Luna et al[54] evidenziava che la modificazione del trattamento anti-

Tabella 2—*Fattori di rischio per mortalità nei pazienti con VAP**

Caratteristiche cliniche	OR aggiustato	95% CI
Terapia antibiotica inadeguata†	3.28	2.12–5.06
Neoplasia	2.56	1.51–4.36
Stato di immunodepressione	2.45	1.56–3.85
Inizio o modificazione della terapia antibiotica‡	1.27	0.96–1.69
Punteggio stile di vita prima della malattia§	1.18	0.91–1.54
Età‖	1.01	1.00–1.03

*Adattato da Kollef e Ward[56]

†Pazienti per i quali i microrganismi isolati da colture di mini-BAL erano resistenti agli antibiotici somministrati.

‡Dopo il mini-BAL.

§Incrementi di un punto.

‖Incrementi di un anno.

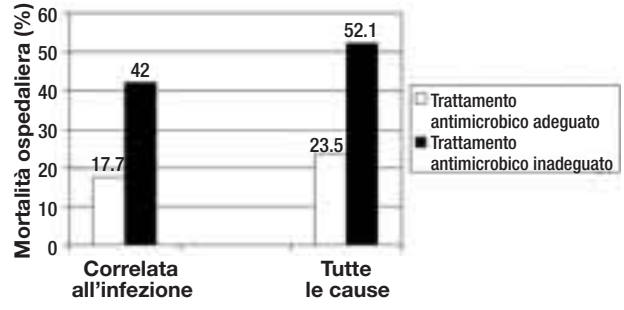

FIGURA 3. Mortalità ospedaliera correlata all'infezione o a tutte le cause nei pazienti con infezioni che ricevevano un trattamento antimicrobico iniziale adeguato o inadeguato Adattata da Kollef et al[39]

Tabella 3—*Patogeni presenti nei pazienti che ricevevano un trattamento empirico iniziale per la VAP inadeguato**

Variabili	Alvarez-Lerma[55]	Kollef and Ward[56]	Luna et al[54]	Rello et al[47]
Pazienti con coltura positiva	430	60	65	100
Pazienti che ricevevano un trattamento iniziale inadeguato	146 (34)	44 (73)	34 (52)	27 (27)
Microrganismi associati ad una terapia inadeguata				
P aeruginosa	64	19	7	20
S aureus†	30	12	25	3
Acinetobacter spp	28	3	27	0
K pneumoniae	2	1	13	0
S pneumoniae	3	0	0	0
H influenzae	1	0	0	1
E coli	4	0	0	2
Enterobacter spp	8	4	0	0
Proteus mirabilis	4	0	1	0
S marcescens	5	3	0	0
S maltophilia	0	5	0	0

*Valori dati com N. (%) Adattata da Kollef[69]
†Solitamente miticillino-resistenti

biotico in base ai dati del BAL determinava un trattamento adeguato nell'80% dei pazienti che erano ancora in vita quando i risultati erano disponibili. Tuttavia la modificazione della terapia non migliorava significativamente gli outcome (es. la mortalità non migliorava nei pazienti che ricevevano un trattamento adeguato dopo la conoscenza dei risultati del BAL rispetto ai pazienti che continuavano a ricevere un trattamento inadeguato) [Fig. 2].

Tutti questi studi dimostrano che modificare un trattamento iniziale inadeguato (incluso nessun trattamento), in base ai risultati microbiologici, nei pazienti con VAP gravemente compromessi, non si traduce in un miglioramento della prognosi. Questo perché il tempo disponibile per modificare la terapia è troppo breve per ridurre la mortalità in questi pazienti. Ciò riveste particolare importanza nell'ambito delle controversie sulla diagnosi di VAP, poiché si evince che le tecniche diagnostiche invasive difficilmente riducono la mortalità nei pazienti con VAP a meno che esse non aumentino la probabilità di iniziare una terapia adeguata, ma questa ultima evenienza non è stata fino ad ora mai dimostrata. Per esempio, Fagon et al[58] hanno dimostrato che i pazienti nei quali veniva diagnosticata e trattata una VAP in base ai dati broncoscopici, piuttosto che in base ai dati clinici, avevano una mortalità più bassa, ma ciò era attribuibile a differenze nel trattamento empirico iniziale che variava in modo casuale e non rappresentava affatto il risultato diretto di una specifica strategia diagnostica. Inoltre, il numero di microrganismi resistenti isolati era più basso nel gruppo di pazienti sottoposti a broncoscopia, e questo può spiegare anche alcune differenze nell'adeguatezza del trattamento iniziale. Tutti questi dati indicano che la terapia iniziale deve essere accurata e ad ampio spettro, ma, una volta che i dati microbiologici sono disponibili e viene valutata la risposta del paziente alla terapia, è anche necessario ridurre la terapia per evitare l'uso prolungato di antibiotici con uno spettro più ampio di quello necessario in base ai dati microbiologici. Mentre un approccio "de-escalating" all'antibioticoterapia (es. guidato dalla coltura) può non essere utile nel singolo paziente, l'intera UTI può beneficiarne perché esso riduce la selezione di batteri resistenti. La valutazione dei dati microbiologici può rivelarsi importante per i pazienti che verranno ricoverati in futuro nella stessa UTI; infatti i dati delle colture su campioni prelevati dal tratto respiratorio possono essere utilizzati per formare un data base per definire i fenomeni locali di resistenza agli antibiotici e ciò può essere utile per l'impostazione di una corretta terapia empirica[1]. Nei pazienti con NP che non si risolve con la terapia empirica sia la broncoscopia che l'aspirato endotracheale possono contribuire ad identificare l'agente infettante e a capire la causa della mancata risposta alla terapia antibiotica[59,60].

La rilevanza clinica di una strategia "de-escalating" è stata valutata da Singh et al[61], in gruppo di pazienti con infiltrati polmonari ricoverati in UTI. Questi autori hanno usato il punteggio clinico di infezione polmonare (CPIS) che si basa su dati clinici, di laboratorio, microbiologici e radiologici per decidere il trattamento antibiotico. Pazienti con polmonite diagnosticata clinicamente e un punteggio CPIS ≤ 6 al momento dell'inizio del trattamento antibiotico (che indica una scarsa probabilità di polmonite o una fase precoce di infezione), venivano randomizzati ad una terapia di durata standard o ad un protocollo sperimentale che consisteva nel praticare la terapia per periodi più brevi con alte dosi di chinoloni. In questo ultimo gruppo se al terzo giorno il CPIS era ≤ 6 la terapia veniva terminata,

mentre se il punteggio era > 6 si continuava il trattamento. Quando i due gruppi venivano paragonati non si osservava nessuna differenza nella mortalità, ma si osservava una riduzione dei costi, dell'uso di antibiotici e dei fenomeni di resistenza. Infatti la resistenza, le superinfezioni o entrambi i fenomeni si verificavano nel 15% dei pazienti (5 di 37) trattati con il protocollo sperimentali vs il 35% dei pazienti (14 di 37) trattati con la terapia convenzionale.

La possibilità di utilizzare parametri clinici per scalare la terapia antibiotica è stata ben dimostrata in uno studio di Singh et al, ma risultati simili sono stati ottenuti utilizzando metodi invasivi di diagnosi microbiologica[58,62]. Fagon et al[58], hanno dimostrato che l'approccio invasivo (brushing protecto o BAL) nei pazienti con sospetta VAP riduceva il tasso di mortalità al quattordicesimo giorno rispetto all'approccio non invasivo; inoltre questi autori dimostravano che l'approccio invasivo permetteva di ridurre o terminare la terapia e ciò si traduceva in un numero maggiore di giorni senza antibiotico ed una più bassa incidenza di Candida spp. Per contro, Ruiz et al[62] conducevano uno studio prospettico multicentrico in pazienti con sospetta VAP con due diversi approcci diagnostici: un approccio non invasivo (es. solo aspirato endotracheale); un approccio invasivo (es. prelievo broncoscopico). Il tasso grezzo di mortalità dopo 30 giorni, il tasso di mortalità aggiustato e il tasso di mortalità nei pazienti con polmonite confermata microbiologicamente era simile nei due gruppi. Una possibile spiegazione per questi dati era che in entrambi i gruppi era documentabile una elevata percentuale di trattamenti adeguati e pertanto non era molto probabile osservare differenze nella mortalità. Tuttavia, questo studio non aveva come obiettivo quello di stabilire la possibilità di usare uno dei due approcci per effettuare una terapia "de-escalating". Dai due studi si evince ancora una volta l'importanza di una terapia antibiotica iniziale appropriata. Tuttavia, alla necessità di una terapia iniziale appropriata deve essere associato l'impegno a praticare una terapia "de-escalating" e a ridurre la durata della terapia una volta che i dati microbiologici e clinici sono disponibili. Sebbene sia stato suggerito questo approccio, al momento sono disponibili pochi studi sulla combinazione della terapia empirica aggressiva e della terapia "de-escalating", pertanto questo tipo di approccio richiede ulteriori conferme. Tuttavia, in un recente studio[63] veniva utilizzato un regime terapeutico empirico ad ampio spettro che poi veniva sostituito con una terapia mirata dopo la disponibilità dei dati colturali (dopo 24-48 ore) ai fini di ridurre la durata della terapia, se possibile a 7 giorni; il risultato finale era quello di aver ottenuto una terapia più accurata senza influire negativamente sulla mortalità.

Spettro degli agenti eziologici e implicazioni terapeutiche

Nei pazienti che sviluppano precocemente una NP severa (es. permanenza in ospedale < 5 giorni), l'infezione è molto probabilmente dovuta ad una gruppo di microrganismi che includono lo *Streptococcus pneumoniae*, lo *S aureus*, meticillino-sensibile, l'*Haemophilus influenzae*, così come gli enterobatteri Gram-negativi non resistenti quali *Escherichia coli*, Klebsiella spp, Enterobacteria spp, Proteus spp, *Serratia marcescens*[1]. Inoltre fino alla metà degli episodi di VAP sono di origine polimicrobica[64-66].

Nei pazienti che sviluppano NP severa in fase avanzata (es. permanenza in ospedale ≥ 5 giorni), lo spettro include i microrganismi già citati più alcuni batteri Gram-negativi altamenti resistenti come per esempio lo *P aeruginosa* e gli Acinetobacter spp, così come lo *S aureus* meticillino-resistente[67-73]. Per esempio, Luna et al[54], in un loro studio, hanno isolato più frequentemente *S aureus*, Acinetobacter spp, *Klebsiella pneumoniae* e *P aeruginosa*, con ciascuno di questi batteri coinvolti dal 20 al 50% dei casi. Venti dei 32 ceppi di *S aureus* erano meticillino-resistenti. Acinetobacter spp e/o *S aureus* (almeno uno di questi) erano presenti nel 74% dei casi di polmonite. Pertanto molte delle polmoniti che si verificano in fase tardiva sono dovute a microrganismi resistenti e questo può contribuire alla elevata frequenza di terapie inadeguate riportate in questi casi. Infatti, i più comuni patogeni associati con un trattamento antimicrobico inadeguato nei pazienti con VAP microbiologicamente dimostrata sono stati: *P aeruginosa*, *S aureus* multiresistente, Acinetobacter spp, *K pneumoniae*, Enterobacter spp e *Stenotrophomonas maltophilia*, microbiologicamente (Tabella 3)[47,54-56,69]. La rilevanza clinica di questi patogeni altamente resistenti non è ben nota, ma alcuni autori suggeriscono che questi potrebbero essere responsabili di una elevata mortalità, rispetto ai batteri non resistenti[36,72].

Nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia antibiotica, lo spettro degli agenti eziologici è diverso ed include patogeni ad alto rischio come Acinetobacter spp, *P aeruginosa* e batteri Gram-negativi[10,36,38,46]. Nello studio di Trouillet et al[52], effettuato su 135 pazienti con VAP, una durata della ventilazione meccanica ≥ 7 giorni, l'uso precedente di terapie antibiotiche (OR 13,5) e di antibiotici ad ampio spettro era il fattore rischio più importante associato al fenomeno della resistenza. Allo stesso modo, Rello et al[27] hanno dimostrato che la presenza di broncopnumopatia cronica ostruttiva, la durata prolungata della ventilazione meccanica e il precedente uso di antibiotici rappresentavano i principali fattori di rischio

di infezione da *P aeruginosa* nei pazienti con VAP. La presenza di *S aureus* meticillino-resistente era associata a precedente terapia steroidea, prolungata ventilazione meccanica, età ≥ 25 anni, precedente COPD, precedente terapia antibiotica[48].

Pertanto, la probabilità di sviluppare un'infezione da patogeni resistenti nei pazienti con VAP è maggiore in coloro che sono ricoverati da lungo tempo in UTI, che hanno praticato precedente terapia antibiotica, che presentano comorbidità e che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica per un periodo prolungato[1,36]. In queste circostanze non dovrebbe mai essere usato inizialmente un regime antibiotico a spettro ristretto perché questo non basterebbe a coprire i più comuni microrganismi e sarebbe poi necessario modificare la terapia iniziale per la scarsa risposta clinica o per lo sviluppo di resistenza primaria[54,67]. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato la necessità di conoscere i pattern di resistenza locale dei microrganismi in modo da poter predire il patogeno infettante e la sua sensibilità agli antibiotici, così da poter fornire al paziente un trattamento empirico iniziale adeguato. In uno studio retrospettivo multicentrico è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di patogeni specifici multiresistenti in 4 diversi centri che effettuavano le colture dei prelievi broncoscopici nei pazienti con VAP a insorgenza tardiva[68]. Nel sottogruppo di pazienti nei quali la probabilità di isolare batteri potenzialmente resistenti era più alta (per es. quelli sottoposti a ventilazione meccanica per un periodo ≥ 7 giorni con precedente uso di antibiotici) è stata effettivamente osservata una alta percentuale di VAP da batteri multiresistenti (almeno 58%), ma i centri differivano tra loro per la frequenza dei ceppi batterici isolati (es. *P aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *S maltophilia*).

L'isolamento di batteri multiresistenti contribuisce a peggiorare la prognosi nei pazienti con VAP per vari motivi, ma soprattutto perchè essi sono la causa di un trattamento iniziale inadeguato. Nello studio di Alvarez-Lerma[55] gli antibiotici venivano somministrati empiricamente in 490 di 565 episodi di NP in 530 pazienti ricoverati in UTI. Il trattamento empirico iniziale veniva modificato in 214 episodi (43,7%) e la mancata copertura di un patogeno infettante (62% degli episodi) era la causa più comune per la modificazione della terapia. In questo studio, *P aeruginosa*, *S aureus* e Acinetobacter erano i patogeni più comunemente associati a polmoniti acquisite in UTI e la terapia iniziale non copriva il 50% degli *Acinetobacter* e degli Enterobacter spp e il 36,8% degli *P aeruginosa* isolati. Altri patogeni per i quali la terapia era spesso inadeguata erano lo *S marcescens* e lo *S aureus* (Tabella 4). La terapia combinata con antibiotici beta-lattamici e aminoglicosidi (regimi usati in > 75% dei casi) era quella che più frequentemente veniva modificata ed era conseguentemente associata ad una aumentata mortalità. Ciò indicava la limitata efficacia degli aminoglicosidi nel trattamento delle polmoniti in UTI[55].

In uno studio di Kollef e Ward[56], la causa più comune di copertura antibatterica inadeguata era l'isolamento di batteri Gram-negativi resistenti alle cefalosporine di terza generazione adoperate (ceftazidime, 19 pazienti; ceftriaxone, 4 pazienti). Altri motivi per cui la terapia veniva modificata erano la necessità di aggiungere la vancomicina per il trattamento dello *S aureus* meticillino-resistente, l'identificazione di batteri Gram-negativi resistenti agli aminoglicosidi, ciprofloxacina, o imipenem, e la necessità di aggiungere trattamenti antifungini o antivirali.

È ampiamente riconosciuto che la VAP è dovuta alla microaspirazione di materiale orofaringeo malgrado la presenza di un rivestimento del tubo endotracheale. I batteri anaerobi si osservano frequentemente nella flora orofaringea, ma il ruolo di questi batteri nella VAP non è chiaro ed è stato ampiamente dibattuto[69,71]. Nella maggior parte degli studi la rilevanza degli anaerobi non è stata valutata attraverso tecniche rigorose di isolamento e identificazione, anche se alcuni studi[47,54-56,70,71] hanno utilizzato procedure diagnostiche accurate e trattamenti dei campioni standardizzati. Nello studio di Marik e Careau[70], i campioni ottenuti con brushing protetto

Tabella 4—*Patogeni non sensibili al trattamento antimicrobico iniziale per le polmoniti acquisite in UTI**

Microorganismi isolati	N. totale	Terapia adeguata N.	Terapia non adeguata N.	Non sensibili nell'antibiotico %
P aeruginosa	174	110	64	36.8
S aureus	102	72	30	29.4
Acinetobacter spp	56	28	28	50.0
Klebsiella spp	21	19	2	9.5
S pneumoniae	21	18	3	14.3
H influenzae	21	20	1	4.8
E coli e altri enterobatteri Gram-negativi†	61	40	21	34.4

*Adattata da Alvarez-Lerma[55].
†Enterobacter spp, *P mirabilis*, e *S marcescens*.

Tabella 5—*Resistenza agli antibiotici degli enterobatteri gram-negativi in 49 ospedali degli Stati Uniti**

Farmaco	*E coli*	*K pneumoniae*	*Enterobacter cloacae*	*P aeruginosa*	*S marcescens*
Ampicillina	655 (41)	524 (98)	329 (96)	169 (92)	142 (97)
Piperacillina	417 (41)	368 (36)	247 (41)	367 (9)	108 (16)
Ampicillina/sulbactam	382 (38)	355 (40)	182 (84)	131 (92)	97 (89)
Cefotaxime	304 (2)	288 (12)	171 (37)	198 (78)	82 (7)
Cefotriaxone	376 (1)	331 (9)	246 (39)	244 (73)	110 (9)
Aztreonam	301 (3)	245 (9)	187 (46)	286 (26)	68 (4)
Imipenem	397 (1)	369 (1)	295 (1)	407 (10)	98 (4)
Gentamicina	657 (3)	541 (13)	387 (12)	481 (19)	157 (8)
Ciprofloxacina	520 (1)	424 (8)	261 (7)	437 (15)	123 (7)
Trimetoprim-sulfametoxazolo	627 (14)	500 (17)	350 (15)	252 (87)	152 (4)

*Valori dati come N° di isolati identificati (% resistenti). I dati originali[73] includevano altri antibiotici. Adattata da Edmond et al.[73].

venivano trattati nel laboratorio di microbiologia entro 20 minuti della raccolta e messi in coltura su specifici terreni arricchiti per gli anaerobi. Tuttavia, in nessun caso di VAP gli anaerobi potevano essere identificati come gli agenti che causavano la polmonite. Per contro usando campioni raccolti con brushing protetto, come nello studio di Marik e Careau[70], Dorè et al[71] isolavano batteri anaerobi in 30 di 130 pazienti (23%). Tuttavia, solo in 4 pazienti gli anaerobi rappresentavano l'unico ceppo isolato nelle colture; nei pazienti rimanenti venivano documentate infezioni polimicrobiche. L'occorrenza di VAP dovute esclusivamente ad anaerobi sembra pertanto una evenienza rara, di conseguenza non è necessario praticare routinariamente una terapia specifica per le infezioni causate da questi microrganismi, in particolar modo perché ciò potrebbe dare origine ad ulteriori fenomeni di resistenza di batteri come gli enterococchi vancomicina-resistenti[74].

Linee guida per una terapia empirica razionale

La necessità di una terapia empirica iniziale ad ampio spettro, come raccomandato dalle linee guida dell'ATS[1], è giustificata dalla consapevolezza che i microrganismi resistenti agli antibiotici sono comuni nei pazienti più gravi e la loro presenza, aumentando la probabilità che alcune terapie a spettro ristretto risultino inadeguate, aumenta il rischio di morte per infezioni nosocomiali. Una terapia iniziale adeguata deve essere effettuata tempestivamente, poiché successive modificazioni molto difficilmente miglioreranno la prognosi. Per poter sceglier un trattamento iniziale adeguato possono essere usati i dati relativi ai fenomeni di resistenza locali e nazionali. Per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram- negativi, l'imipenem, la ciprofloxacina e la gentamicina possiedono una buona attività *in vitro* al contrario delle penicilline e delle cefalosporine ad ampio spettro (Tabella 5)[73]. Secondo le raccomandazione dell'ATS gli antibiotici usati per il trattamento dei pazienti che sviluppano precocemente una NP severa dovrebbero essere le cefalosporine di seconda o terza generazione, i beta-lattamici/inibitori beta-lattamasi e i fluorochinoloni o clindamicina più aztreonam. Nei pazienti con NP a insorgenza tardiva il trattamento raccomandato include un aminoglicoside o ciprofloxacina più uno dei seguenti antibiotici: imipenem, una penicillina antipseudomonas ad ampio spettro, una cefolasporina di terza generazione antipseudomonas, aztreonam. Meropenem, piperacillina/tazobachtam o cefepime possono essere somministrati come antibiotici antipseudomonas. I glicopeptidi dovrebbero essere aggiunti nel caso in cui si sospetti una infezione da *S aureus* meticillino-resistente, ma per adesso linezolide o quinupristin/dalfopristin possono essere usati in alternativa ai glicopeptidi[1].

Passare dalla terapia ad ampio spettro alla terapia mirata: dati a favore

Considerata l'importanza di una terapia antibiotica iniziale adeguata nei pazienti gravi con NP, una strategia "de-escalating" (iniziare con un antibiotico ad ampio spettro e proseguire con un antibiotico a spettro ristretto in base ai dati microbiologici) sembra l'approccio più adeguato, piuttosto che iniziare con un antibiotico a spettro ristretto e poi successivamente allargare lo spettro in base ai dati colturali. La terapia iniziale ad ampio spettro produce molti benefici nei soggetti con infezioni gravi, mentre passare ad una terapia più mirata, secondo le indicazioni dell'antibiogramma, contribuisce a ridurre il rischio di resistenze[52,75-79]. Secondo Trouillet et al[52], solo la combinazione di antibiotici ad ampio spettro può coprire tutti i batteri potenzialmente resistenti nei pazienti con VAP. Questi autori hanno osservato che la combinazione di imipenem con amikacina e vancomicina rappresentava la più ampia copertura *in vitro* per i batteri *S aureus* meticillino-resistenti,

P aeruginosa, Acinetobacter spp e *S maltophilia* identificati nella loro UTI. Ciascuna UTI dovrebbe però avere un proprio profilo di microrganismi infettanti con relativa sensibilità agli antibiotici al fine di stabilire un regime antibiotico specifico per quella UTI, che possa essere adottato empiricamente.

Secondo le linee guida dell'ATS[1] la terapia antibiotica iniziale dovrebbe essere basata sui fattori rischio specifici che influenzano lo spettro dei microrganismi nei pazienti con NP. Nei pazienti con alta probabilità di infezioni da batteri multiresistenti, per esempio in coloro in cui la polmonite insorge tardivamente, in coloro che hanno ricevuto un precedente trattamento antibiotico o in coloro la cui degenza in UTI è stata prolungata prima di sviluppare la polmonite, è raccomandato un trattamento antimicrobico combinato con farmaci che siano attivi contro lo *P aeruginosa*, Acinetobacter spp e possibilmente lo *S aureus* meticillino-resistente. In alcuni pazienti si può passare alla monoterapia, in base alla risposta clinica ed ai risultati delle colture disponibili, dopo due o tre giorni. In generale, per le infezioni non batteriche la monoterapia è efficace quanto la terapia combinata anche se l'emergenza di ceppi di *P aeruginosa* resistenti rappresentano un problema grave per il quale può essere necessario la terapia combinata[80-86]. Il razionale per una terapia iniziale combinata consiste nel prevenire l'insorgenza di queste resistenze e si basa sull'osservazione che, in alcuni studi di pazienti con *P aeruginosa* trattati in questo modo, si osservava un miglioramento degli outcome. Per contro, è stato dimostrato che alcuni regimi monoterapeutici hanno una buona efficacia e un buon rapporto costo-beneficio se non sono presenti microrganismi altamente resistenti. Antibiotici efficaci da usare in monoterapia per pazienti con NP severa, non dovuta a batteri altamente resistenti, sono l'imipenem, la ciprofloxacina, meropenem, piperacillina/tazobactam e cefepime[82-85].

Un grosso problema che deriva dall'uso diffuso di antibiotici ad ampio spettro nella terapia empirica in UTI è l'emergenza di patogeni multiresistenti. I fattori che predispongono il paziente alla resistenza sono numerosi ed includono il precedente uso di antibiotici, specialmente a dosi sub-ottimali, la durata sub-ottimale del trattamento, la degenza prolungata in ospedale o UTI[10,38,72,77]. Tuttavia se la terapia empirica viene somministrata tempestivamente usando antibiotici efficaci che portano rapidamente alla morte batterica i fenomeni di resistenza potrebbero teoricamente essere ridotti al minimo[85]. I "Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie" hanno suggerito[79], che l'ottimizzazione dell'uso degli antibiotici può essere ottenuta educando i medici e fornendo loro dati sui ceppi di microrganismi resistenti osservati nella loro UTI. Ciò dovrebbe far parte di un programma di sorveglianza atto a minimizzare il rischio di resistenza agli antibiotici.

Inoltre, strategie come i cambiamenti programmati dei regimi antibiotici o i cambiamenti ciclici effettuati di routine possono anche ridurre l'emergenza di ceppi resistenti. Kollef et al[78] hanno dimostrato che un approccio programmato di rotazione degli antibiotici (es. dall'uso del ceftazidime all'uso della ciprofloxacina) nella UTI può essere utile a prevenire il fenomeno della resistenza. Invece di usare un regime antibiotico standard per un periodo di tempo e poi modificarlo per un altro periodo, una valida alternativa potrebbe essere quella di trattare pazienti consecutivi con regimi di antibiotici diversi nello stesso periodo di tempo al fine di evitare la selezione di patogeni nosocomiali resistenti.

Il primo studio sull'uso ciclico di antibiotici ha dato risultati contrastanti. Dominguez et al[86], hanno riportato una ridotta percentuale di Gram-negativi resistenti nella loro unità di ematologia oncologica quando paragonavano quattro diversi periodi nei quali praticavano regimi antibiotici diversi, ma osservavano anche un aumento dei Gram-positivi resistenti, dovuto principalmente ad una aumento marcato delle infezioni da enterococchi. Nello studio di Kollef et al[78] venivano paragonati due periodi di sei mesi in una UTI di chirurgia cardiaca: un periodo nel quale veniva usato il ceftazidime e un periodo in cui veniva usata la ciprofloxacina. L'incidenza delle VAP diminuiva significativamenete nel secondo periodo principalmente per la riduzione di Gram-negativi antibiotico-resistenti associati con la VAP, ma non c'erano modificazioni nell'incidenza di polmoniti causate da batteri Gram-positivi. In un altro studio di Gruson et al[87], la politica di somministrazione di antibiotici in una UTI medica veniva modificata dalla prescrizione non restrittiva, principalmente di ceftazidime e ciprofloxacina (nei due anni prima del cambiamento) alla prescrizione restrittiva di questi due antibiotici per uso empirico e terapeutico, combinata con la rotazione dei regimi antibiotici per la VAP, senza preferire uno di questi antibiotici in particolare nei due anni successivi al cambiamento. È interessante notare che nel periodo successivo al cambiamento veniva documentata una riduzione significativa delle VAP sospettate clinicamente o dimostrate microbiologicamente, accompagnata da un aumento di batteri potenzialmente resistenti come lo *P aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* e da una riduzione di *S aureus* meticillino-resistente, tutti patogeni responsabili di VAP. Nessun effetto sulla mortalità veniva riportato da ciascuno di questi studi. Fino ad oggi l'effetto della strategia di

rotazione degli antibiotici sulle resistenze dei Gram-negativi sembra positivo, ma sono necessari ulteriori studi sull'effetto della rotazione sui Gram-positivi, ora che abbiamo a disposizione delle alternative terapeutiche alla vancomicina.

Conclusioni

Notevoli risorse sono state impiegate e notevoli sforzi sono stati fatti per migliorare e promuovere un uso razionale degli antibiotici in UTI. Al momento nessun antibiotico e/o regime antibiotico ha dimostrato di migliorare gli outcome nei pazienti più gravi con VAP in termini di morbidità ,mortalità e costi relativi. Tuttavia abbiamo capito che una riduzione della mortalità si osserva con qualsiasi regime terapeutico che sia tempestivo ed adeguato a coprire i patogeni identificati. Un possibile approccio per risolvere questi problemi, potrebbe consistere nello stabilire una strategia antibiotica locale concentrandosi su uno dei fattori principali predittori di mortalità nei pazienti con VAP, cioè l'uso di una terapia empirica iniziale inadeguata nei pazienti gravi con NP. Malgrado i numerosi sforzi atti a migliorare le procedure diagnostiche per stabilire la presenza di una NP, l'unica strategia che può abbassare realmente l'elevata mortalità in UTI è quella di iniziare un trattamento antibiotico ad ampio spettro attivo su tutti i potenziali patogeni presenti nei pazienti gravi con VAP. L'approccio di iniziare subito con un antibiotico a spettro ridotto e poi aggiustare la terapia una volta che sono disponibile i dati di laboratorio si è rivelato poco efficace. Per contro, se è vero che la terapia iniziale per essere adeguata deve essere ad ampio spettro, è anche opportuno ridurre questa terapia una volta che i dati microbiologici sono disponibili e la risposta clinica diventa evidente. Per molti pazienti i dati colturali non evidenzieranno la presenza di patogeni altamente resistenti e per questi pazienti il numero degli antibiotici può essere ridotto anche ad un singolo agente. In alcuni pazienti inoltre la risposta clinica positiva permetterà di ridurre la durata della terapia.

Per evitare il rischio che si sviluppino microrganismi resistenti in seguito all'uso di antibiotici ad ampio spettro devono essere messi in atto ulteriori provvedimenti che devono ancora essere oggetto di studio. In particolare bisognerà concentrarsi sui seguenti problemi: 1) È possibile, tramite procedure invasive, con colture quantitative dei campioni, distinguere tra i pazienti ad alto ed a basso rischio di VAP, grazie a dei valori soglia delle concentrazioni delle unità colonizzanti? 2) I regimi antibiotici ad ampio spettro che si avvalgono di un solo antibiotico hanno la stessa efficacia delle terapie combinate con il vantaggio di ridurre la selezione di ceppi nella flora microbica? 3) Può la copertura con alte dosi di antibiotici ad alto spettro aumentare l'eliminazioni dei patogeni dalle vie aeree con possibilità di ridurre la durata del trattamento e di conseguenza il rischio dei fenomeni di resistenza? 4) Qual è l'effetto dei regimi antibiotici alternati, con cambiamenti programmati degli antibiotici nelle UTI, sugli outcome clinici, sui costi e sui fenomeni di resistenza? 5) Qual è la durata ottimale della terapia antibatterica nei pazienti con VAP? 6) Come possiamo ridurre la terapia cercando di migliorare gli outcome e ridurre le resistenze?

Bibliografia

1 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies; a consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1711–1725

2 Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study; EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274:639–644

3 Spencer RC. Epidemiology of infections in ICUs. Intensive Care Med 1994; 20(suppl):S2–S6

4 National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999; 27:520–532

5 Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. Am J Epidemiol 1989; 129:1258–1267

6 George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1839–1847

7 Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multicenter prospective study on 996 patients; European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. Intensive Care Med 1993; 19:256–264

8 Torres A, Anzar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142:523–528

9 Langer M, Mosconi P, Cigada M, et al. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients: Intensive Care Unit Group of Infection Control. Am Rev Respir Dis 1989; 140:302–305

10 Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989; 139:877–884

11 Chastre J, Fagon JY, Domart Y, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:35–39

12 Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998; 129:433–440

13 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993; 94:281–288
14 Fagon J-Y, Chastre, J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1988; 138:110–116
15 Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999; 54:867–873
16 Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. Arch Intern Med 1988; 148:1161–1168
17 Constantini M, Donisi PM, Turrin MG, et al. Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services: results of an incidence study. Eur J Epidemiol 1987; 3:347–355
18 De Clercq H, De Decker GH, Alexander JP, et al. Cost evaluation of infections in intensive care. Acta Anaesthesiol Belg 1983; 3:179–189
19 Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? Int J Epidemiol 1988; 17:225–227
20 Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP, ed. Prevention and control of nosocomial infections. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1993; 512–555
21 Freeman J, McGowan JE Jr. Risk factors for nosocomial infection. J Infect Dis 1978; 138:811–819
22 Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. Crit Care Med 1994; 22:55–60
23 Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93:318–324
24 Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. Am J Med 1980; 68:219–223
25 Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths: a case-control study. Am J Med 1983; 75:658–662
26 Niederman MS, Craven DE, Fein AM, et al. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. Chest 1990; 97:170 –181
27 Rello J, Jubert P, Vallés J, et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1996; 23:973–978
28 Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous me-chanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986; 133:792–796
29 Freeman J, Goldmann DA, McGowan JE Jr. Methodologic issues in hospital epidemiology: IV. Risk ratios, confounding, effect modification, and the analysis of multiple variables. Rev Infect Dis 1988; 10:1118 –1141
30 Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient: the Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1249 –1256
31 Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:91–97
32 Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, et al. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:504 –508
33 Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. Am J Infect Control 1984; 12:233–238
34 Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients: microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:343–349
35 Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:158 –162
36 Kollef MH, Silver P, Murphy DM, et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995; 108:1655–1662
37 Rello J, Rué M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. Crit Care Med 1997; 25:1862–1867
38 Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of venti-lator-associated pneumonia. Chest 1993; 104:1230–1235
39 Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115:462–474
40 Rello J, Vallés J. Mortality as an outcome in hospital-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19:795–797
41 Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 1996; 109:1019 –1029
42 Froon AHM, Bonten MJM, Gaillard CA, et al. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1026–1031
43 Kolleff MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. Chest 1995; 107:1395–1401
44 Vallés J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 1995; 122:179–186
45 Rello J, Ricart M, Ausina V, et al. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients: incidence, outcome, and risk factors. Chest 1992; 102:1562–1565
46 Rello J, Vallés J, Jubert P, et al. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary re-suscitation. Clin Infect Dis 1995; 21:310–314
47 Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:196–200
48 Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methi-cillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1545–1549
49 Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 1994; 20:193–198
50 Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America [editorial]. Ann Intern Med 1993; 119:428–430
51 Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. Semin Respir Infect 1990; 5:173–181
52 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Crit Care Med 1998; 157:531–539
53 Wunderink RG. Mortality and ventilator-associated pneumonia: the best antibiotics may be the least antibiotics [editorial]. Chest 1993; 104:993–995
54 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111:676 –685
55 Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996; 22:387–394

56 Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 1998; 113:412–420
57 Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study [published erratum in Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1005]. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:371–376
58 Fagon J-Y, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. Ann Intern Med 2000; 132:621–630
59 Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. Crit Care Med 1998; 26:236–244
60 Niederman MS. Bronchoscopy for ventilator-associated pneumonia: show me the money (outcome benefit) [editorial]! Crit Care Med 1998; 26:198–199
61 Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:505–511
62 Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive vs invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:119–125
63 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2001; 29:1109–1115
64 Rouby JJ, Martin D, Lassale E, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: histologic and bacteriologic aspects. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1059–1066
65 Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. Am J Med 1991; 91:44S–53S
66 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. Am Rev Respir Dis 1988; 138:110–116
67 Pierson CL, Friedman BA. Comparison of susceptibility to beta-lactam antimicrobial agents among bacteria isolated from intensive care units. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15(suppl):19S–30S
68 Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. Am J Crit Care Med 1999; 160:608–613
69 Kollef MH. Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia [editorial]. Chest 1999; 115:8–11
70 Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration. Chest 1999; 115:178 –183
71 Doré P, Robert R, Grollier GJ, et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1292–1298
72 Brewer CS, Wunderink RG, Jones CB, et al. Ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Chest 1995; 108:1655–1662
73 Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29:239 –244
74 Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, et al. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. Clin Infect Dis 2001; 33:151–157
75 Niederman MS. Is "crop rotation" of antibiotics the solution to a "resistant" problem in the ICU [editorial]? Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1029–1031
76 Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991; 115:585–590
77 Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. Chest 1999; 115:24S–27S
78 Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1040–1048
79 Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. JAMA 1996; 275:234–240
80 LaForce FM. Systemic antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: monotherapy vs combination therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:61–68
81 Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87:540–546
82 Fink MP, Snydman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin: the Severe Pneumonia Study Group. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:547–557
83 Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imi-ipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non-neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:1309–1313
84 Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, et al. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Crit Care Med 1997; 25:1663–1670
85 Niederman MS. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. Med Clin North Am 1994; 78:1123–1141
86 Dominguez EA, Smith TL, Reed E, et al. A pilot sutdy of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000: 21:S4–S8
87 Gruson D, Hilbert, G, Vargas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:837–84343

Giustificando la chirurgia toracica videoassistita per l'emopneumotorace spontaneo*

Yi-Cheng Wu MD; Ming-Shian Lu MD; Chi-Hsiao Yeh MD; Yun-Hen Liu MD; Ming-Ju Hsieh MD; Hung-I Lu MD; Hui-Ping Liu MD; FCCP

Oggetto dello studio: **La chirurgia toracica videoassistita (VATS) ha guadagnato un ruolo di rilievo nella chirurgia toracica di routine. Questo studio discute gli aspetti clinici e l'utilità della VATS nell'emopneumotorace spontaneo (EPS).**
Pazienti: **Su 363 casi di pneumotorace spontaneo (PS), 24 pazienti presentavano un EPS (6.6%). In questo articolo sono discusse le caratteristiche cliniche, le indicazioni chirurgiche, la tecnica di VATS in urgenza e i risultati.**
Risultati: **Tutti e 24 pazienti erano uomini (età media, 25.3 anni). Undici pazienti erano in shock ipovolemico, e il loro valore di emoglobina variava da 6.7 a 12.7 g/dl; tuttavia, hanno ricevuto reintegrazione dei liquidi e trasfusioni di sangue. La quantità di sangue drenata attraverso il tubo toracico variava da 200 a 3500 ml. La VATS in urgenza ha rivelato che cinque casi erano semplici emotoraci e 19 casi erano associati a pneumotorace. La causa di sanguinamento è stata identificata, mediante la toracoscopia, proveniente da un vaso anomalo (n = 11), da una lacerazione della pleura parietale (n = 4), dalla rottura di bolle vascolarizzate (n = 2), e dal parenchima polmonare (n = 1). Sei pazienti non avevano una chiara sede di sanguinamento. Le lesioni bollose erano agli apici del lobo superiore in 14 pazienti, e in 2 pazienti era presente un coinvolgimento lobare multiplo. Tutte le bolle sono state resecate con suturatrici meccaniche endoscopiche in 8 pazienti e legate con un cappio endoscopico artigianale in 8 pazienti. Il tempo medio di intervento è stato di 42 minuti. La rimozione del tubo toracico è stata effettuata in media dopo 3.5 giorni dal posizionamento, e la degenza postoperatoria è stata di 4.5 giorni. Durante il periodo di follow-up non si è verificata recidiva di EPS o PS.**
Conclusioni: **L'EPS complicato da una seria emorragia rappresenta potenzialmente una grave emergenza. La VATS può essere considerata una trattamento possibile per il pazienti con EPS.**
(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:96-99)

Parole chiave: cappio endoscopico; emopneumotorace spontaneo; chirurgia toracica video-assistita

Abbreviazioni: EPS = emopneumotorace spontaneo; PS = pneumotorace spontaneo; VATS = chirurgia toracica video-assistita

L'emopneumotorace spontaneo (EPS) è una rara patologia che complica il pneumotorace spontaneo (PS)[1-3] e occasionalmente è considerato un'emergenza chirurgica. Questa malattia fu inizialmente riconosciuta nel 1928 da Laennec durante un'autopsia, e fu trattata per la prima volta con successo da Whitaker nel 1876 con ripetute aspirazioni pleuriche[4]. Elrod e Murphy[5] effettuarono il primo trattamento operativo nel 1948 con una toracotomia aperta. Il trattamento è migliorato nelle ultime 5 decadi e ha ridotto il 33% di mortalità riportato nei primi lavori[6].

La chirurgia standard è stata gestita attraverso una toracomia ascellare o laterale, effettuando il controllo della causa di sanguinamento, exeresi delle bolle, o una pleurodesi. Con l'evolversi della chirurgia endoscopica, le indicazioni per la chirurgia toracica videoassistita (VATS) si sono estese a molti tipi di problemi

*Da Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.
Manoscritto ricevuto l'11 settembre 2001; revisione accettata il 10 aprile 2002.
Corrispondenza: Hui-Ping Liu MD, FCCP, Divisione di Chirurgia Toracica e Cardiovascolare, Chang Gung Memorial Hospital, 199 Tun-Hwa N. Rd, Taipei, Taiwan 105; e-mail: hpliu125@ms21.hinet.net
(CHEST 2002; 122:1844–1847)

toracici. Noi descriviamo la nostra esperienza con questo approccio toracoscopico in 24 pazienti per giustificare il contributo della VATS nell'EPS.

Materiali e metodi

Popolazione di pazienti

Dal 1997 al 2000, 363 pazienti sono stati sottoposti a VATS per PS nell'Ospedale Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Medical Center, Taiwan. Ventiquattro di questi pazienti si sono presentati con EPS e sono stati successivamente trattati con VATS. Tutti i pazienti erano maschi con età tra i 16 e i 42 anni (media 25.3 anni). I criteri di inclusione dei nostri pazienti con EPS sono stati i seguenti: (1) un individuo in buone condizioni generali senza storia di alcuna malattia concomitante, (2) un RX del torace (Fig. 1, in alto a destra, A) che mostra un PS associato ad un livello idroaereo, e (3) assenza di trauma naturale o iatrogeno del polmone o della pleura nelle 24 ore precedenti la toracostomia. Le indicazioni chirurgiche sono state le seguenti: (1) instabilità emodinamica dopo l'insorgenza della malattia, (2) persistenza di drenaggio ematico > 100 ml/h dal tubo toracico, e (3) perdita aerea persistente superiore a 7 giorni o mancata riespansione polmonare nonostante l'appropriato funzionamento del drenaggio toracico in aspirazione. Tutti i 24 pazienti sono stati sottoposti a VATS in regime di urgenza in condizioni emodinamiche corrette.

Tecnica chirurgica

Tutti i pazienti sono stati anestetizzati utilizzando la ventilazione mono-polmonare con tubo endotracheale a doppio lume. Il paziente è stato posizionato come per una toracotomia convenzionale. Il trocar (11 mm) iniziale è stato introdotto nella cavità pleurica attraverso l'accesso creato precedentemente per il drenaggio toracico. Il toracoscopio è stato introdotto attraverso il trocar, e l'intera cavità toracica è stata attentamente esaminata. Sono stati creati altri due accessi nei punti dove la localizzazione topografica delle lesioni fosse accessibile. I coaguli ematici sono stati evacuati usando l'aspiratore a muro convenzionale e le pinze ad anello. Le sedi di emorragia sono state cauterizzate o controllate direttamente con l'utilizzo di emoclips (Fig. 1, in alto a destra, B). Le fonti emorragiche tipo le lacerazioni di aderenze pleuriche vascolarizzate o bolle (Fig. 1, in basso a sinistra, C) sono state escisse con suturatrici meccaniche endoscopiche (Endo-GIA; United States Surgical Corporation; Norwalk, CT) o legate alla loro base (Fig. 1, in basso a destra, D) con un cappio endoscopico artigianale [7]. È stata assicurata una accurata emostasi. La pleura è stata abrasa con una rete sterile su tutta la superficie apicale della pleura parietale. Quindi, il polmone è stato riespanso e attentamente controllato per perdite aeree immerso in acqua. Alla fine della procedura, è stato inserito un drenaggio toracico posizionato adeguatamente sotto visione diretta con il toracoscopio. Per 3 giorni è stata effettuata una profilassi antibiotica.

Risultati

Tutti i pazienti erano uomini di età compresa tra i 16 e i 42 anni (media, 25.3 anni). Tutti i pazienti avevano avuto i sintomi iniziali di insorgenza improvvisa di dolore toracico o dispnea. La radiografia del torace mostrava un livello idro-aereo.

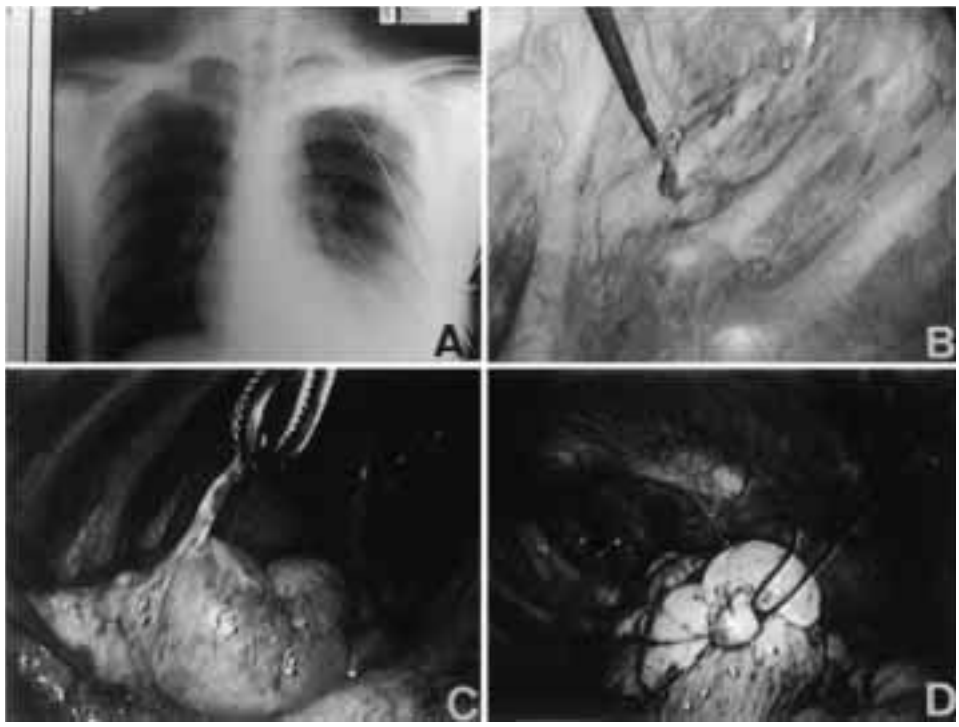

Figura 1. *In alto a sinistra, A*: Radiografia del torace che dimostra un emopneumotorace sinistro con una ampia densità dell'apice rappresentante un coagulo. *In alto a destra B*: Sanguinamento attivo da un vaso anomalo che è stato elettrocauterizzato direttamente. *In basso a sinistra C:* Bolla vascolarizzata identificata alla toracoscopia. *In basso a destra, D*: cappio endoscopico fatto in casa utilizzato per legare la bolla.

Dopo il posizionamento di un tubo toracico, la fuoriuscita di aria e/o sangue ha potuto confermare i segni clinici di EPS. Undici di questi pazienti presentavano uno shock ipovolemico (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg) e sono stati stabilizzati con infusioni di liquidi o trasfusioni di sangue. Sette degli 11 pazienti hanno ricevuto da 500- a 1000- ml di trasfusione di sangue (media 857 ml), con valori di emoglobina prima dell'intervento chirurgico che variavano da 6.7 a 12.7 g/dl (media 9.3 g/dl). La quantità di sangue nella cavità pleurica variava da 200 a 3500 ml (media 1126,5 ml). In tutti i pazienti è stata effettuata una VATS urgente senza toracotomia aperta. Due pazienti avevano un emotorace semplice sinistro, e 9 pazienti avevano un emopneumotorace sinistro. Tre pazienti presentavano un semplice emotorace destro, e 10 pazienti presentavano un emopneumotorace destro. I coaguli ematici sono stati rimossi dalla cavità toracica. La causa di emorragia è stata identificata proveniente da un vaso anomalo (n = 11), lacerazione della pleura parietale (n = 4), rottura di bolle vascolarizzate (=2), o dal parenchima polmonare (n = 1).Tuttavia in 6 pazienti non è stata identificata una chiara fonte di sanguinamento. Nessuno dei 24 pazienti aveva una storia di pneumotorace pregresso. In 16 pazienti (66.7%) sono state identificale delle blebs o delle bolle. Le bolle sono state resecate con una suturatrice meccanica endoscopica (n = 8) o legate con un cappio endoscopico artigianale (n = 8). Le lesioni bollose erano all'apice o confinate nel lobo superiore in 14 pazienti, e in 2 pazienti erano interessati più lobi. Il tempo operatorio medio è stato di 42 minuti (variazione, 26-72 minuti).

Il decorso postoperatorio per questi pazienti è stato regolare. Il tempo medio di rimozione del drenaggio toracico è stato di 3.5 giorni (variazione, 1-7 giorni), e il tempo medio di degenza è stato di 4.5 giorni (variazione, 2-14 giorni). Durante il follow-up nessun paziente ha avuto una recidiva di EPS o PS.

Discussione

L'EPS è qualche volta considerato una emergenza chirurgica. In aggiunta al posizionamento di un tubo di drenaggio può essere indicato un aggressivo reintegro di liquidi o una trasfusione di sangue seguiti dall'intervento chirurgico. I sintomi cardinali sono il dolore toracico[6], la dispnea, l'anemia, e occasionalmente lo shock dovuto ad una massiva tensione intrapleurica generalmente seguita dal dolore toracico.

La letteratura sporadica[8] ha suggerito che il trattamento conservativo con il posizionamento di un tubo toracico è sufficiente se il sanguinamento persiste per meno di 24 ore. Tuttavia, se il polmone non può essere riespanso bene dopo il posizionamento del tubo toracostomico, il polmone collassato potrebbe perdere la sua abilità di tamponamento. Questa condizione potrebbe portare ad una perdita consistente di sangue e ad ulteriori complicazioni.

Noi abbiamo ritenuto che con l'aiuto della VATS, poteva essere assicurata una emostasi efficace e precoce, risolta la perdita aerea e infine poteva essere stabilito un sistema di drenaggio appropriato. Il trattamento chirurgico aggressivo quindi può essere necessario nei pazienti con EPS, specialmente per la diagnosi definitiva e il trattamento appropriato dei pazienti con condizioni emodinamiche instabili, e inoltre per prevenire le complicanze come l'empiema e il fibrotorace[3,9-12].

Una incisione lunga e dolorosa è l'approccio classico standard per le lesioni intratoraciche. Tuttavia, il dolore da incisione, gli scarsi risultati estetici, e un possibile danno respiratorio sono occasionalmente un problema. Con il rapido evolversi e miglioramento della toracoscopia, la VATS è stata utilizzata non solo per diagnosticare le lesioni toraciche ma è stata anche utilizzata nel trattamento di varie patologie toraciche[13-15]. La nostra esperienza[7,15,16] ci ha portato a credere che l'approccio con un accesso minimo per trattare l'EPS è una buona alternativa. I benefici della VATS ci hanno incoraggiato ad impiegarla per questa malattia potenzialmente fatale per la vita.

Dalla letteratura accumulata[3,8-12,16] e dai nostri dati, si evince che il PS è il meccanismo più frequente di EPS. È anche spiegato perché questo tipo di malattia predomina nei pazienti maschi. A seguito di un pneumotorace con polmone collassato, le aderenze pleuriche possono lacerare bolle vascolarizzate o vasi aberranti congeniti tra la superficie polmonare e la pleura parietale. È stato dimostrato che i vasi aberranti hanno una piccola muscolatura preposta ad una adeguata costrizione, e il sanguinamento non è proporzionale alla dimensione attuale del vaso[3]. Inoltre, la vascolarizzazione che origina dalla aderenza pleurica ha meno fibre muscolari del normale, quindi tende a non ritrarsi adeguatamente[17].

Se le aderenze sono lacerate dalla superficie del polmone, da un punto di vista fisiopatologico, questo può portare ad una emorragia dalla pleura parietale. La pressione arteriosa sistemica nei vasi in combinazione con la pressione negativa intrapleurica potrebbe anche aggravare e prolungare il sanguinamento, con il risultato di una perdita massiva di sangue nello spazio pleurico.

L'esplorazione toracoscopica non aveva rivelato bolle in 8 pazienti (33.3%). Tuttavia, noi abbiamo potuto visualizzare i cambiamenti anormali parenchimali con vascolarizzazione anomala così come cicatrici fibrotiche dell'apice, che possono contenere delle impercettibili vescicole sub-pleuriche sottostanti. In questa aerea si può anche essere rotta una

bolla precedentemente, e questa può così essere una regione dove la bolla può verosimilmente recidivare. Per prevenire tale recidiva in questa situazione è stata effettuata la legatura della bolla.

I nostri risultati suggeriscono che l'EPS complicato dal sanguinamento rappresenta una condizione potenzialmente grave. Se il sanguinamento persiste, l'intervento chirurgico è necessario per controllare l'emorragia, per evacuare il sangue residuo e i coaguli, e per resecare le lesioni sanguinanti del parenchima polmonare. La VATS può essere quindi considerata come una procedura di trattamento iniziale e possibile per i pazienti con EPS.

Bibliografia

1 Abyholm FE, Storen G. Spontaneous hemopneumothorax. Thorax 1973; 28:376–378
2 O'Neill S. Spontaneous pneumothorax: aetiology, management and complications. Ir Med J 1987; 80:306–311
3 Tatebe S, Kanazawa H, Yamazaki Y, et al. Spontaneous hemopneumothorax. Ann Thorac Surg 1996; 62:1011–1015
4 Andreassian B, Peyredieu G, Nussaume O, et al. Hemopneumothorax et hemothorax dits spontanes: a propos de 21 cas. Ann Chir Thorac Cardiovasc 1971; 10:367–373
5 Elrod PD, Murphy JD. Spontaneous hemopneumothorax treated by decortication [abstract]. J Thorac Surg 1948; 17:401
6 Hartzell HC. Spontaneous hemopneumothorax: report of three cases and review of literature. Ann Intern Med 1942; 17:496–510
7 Liu HP, Chang CH, Lin PJ, et al. An alternative technique in the management of bullous emphysema-thoracoscopic endoloop ligation of bullae. Chest 1997; 111:489–493
8 de Perrot M, Deleaval J, Robert J, et al. Spontaneous hemopneumothorax: results of conservative treatment. Swiss Surg 2000; 6:62–64
9 Tatebe S, Yoshiya K, Yamaguchi A. Video-assisted thoracoscopic surgery for spontaneous hemopneumothorax. Surg Laparosc Endosc 1997; 7:113–115
10 Eastridge CE. Spontaneous hemopneumothorax requiring thoracotomy. South Med J 1985; 78:1392–1393
11 Myers RT, Johnston FR, Bradshaw HH. Spontaneous hemopneumothorax: report of a case treated by thoracotomy. Ann Surg 1951; 133:413–416
12 Williams MH, Carmen JC, Seymour DM. Emergency thoracotomy for massive spontaneous hemopneumothorax. N Engl J Med 1954; 251:888 –891
13 Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al. Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and intercostal approach strategies. Ann Thorac Surg 1992; 54:800–807
14 Liu HP, Lin PJ, Chang JP, et al. Video-assisted thoracic surgery: manipulation without trocar in 112 consecutive procedures. Chest 1993; 104:1452–1454
15 Liu HP, Chang CH, Lin PJ, et al. Video-assisted thoracic surgery: the Chang Gung experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:834–840
16 Muraguchi T, Tsukioka K, Hirata S, et al. Spontaneous hemopneumothorax with aberrant vessels found to be the cause of bleeding report of two cases. Surg Today 1993; 23:1119–1123
17 Deaton WR Jr, Greensboro NC, Johnston FR, et al. Spontaneous hemopneumothorax [abstract]. J Thorac Cardiovasc Surg 1962; 43:413

la radiografia del mese

Addensamento polmonare simil-necrotico a carico del lobo superiore

Craig E. Stewart, BA; Helen T. Winer-Muram, MD; S. Gregory Jennings, MD; Ian Dowdeswell, MD; Cristopher A. Meyer, MD

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:100-102)

Una donna di 48 anni riferisce da circa un mese la comparsa di dolore toracico anteriore sinistro, dispnea, tosse produttiva e sudorazioni notturne. Non ha avuto febbre, e negli ultimi due mesi ha subito un dimagrimento di circa 4 Kg.

La sua anamnesi è positiva per abuso di alcool e fumo di sigaretta (oltre due pacchetti/die). I parametri vitali sono nella norma, mentre l'esame obbiettivo mostra respiro sibilante bilateralmente e la presenza di ottusità a carico del lobo superiore destro. La paziente non presenta storia clinica di esposizione alla tubercolosi. La radiografia del torace (Fig. 1) mostra la presenza di una opacità a carico del lobo superiore destro.

Viene ricoverata in ospedale e posta in isolamento. Vengono praticati test alla tubercolina e prelievi dell'espettorato per esame citologico e batteriologico che risultarono tutti negativi, sia per neoplasia che per lo sviluppo di micobatteri tubercolari. Venne, quindi, praticata un TC del torace (Fig. 2) che evidenziò un addensamento polmonare simil-necrotico a carico del lobo superiore destro, del diametro massimo di 4,7 cm (volume totale di 31.871 cm^3), associato ad opacità polmonari "a vetro smerigliato". Inoltre, era presente linfoadenopatia pretracheale della grandezza di 1,9 cm.

La paziente fu sottoposta ad agoaspirato per esame batteriologico e citologico, e fu iniziato trattamento empirico con levofloxacina 500 mg/die per 3 settimane, che determinò miglioramento della sintomatologia. A distanza di 4 settimane, venne eseguita TC di controllo che mostrò una significativa riduzione della massa (diametro massimo 3,1 cm – volume totale 24.646 cm^3), la scomparsa delle opacità "a vetro smerigliato" e della linfoadenopatia descritta.

Qual è la diagnosi?

*Dal Department of Radiology (Mr. Stewart, Drs. Winer-Muram, Jennings, Meyer), Indiana University School of Medicine, Indianapolis; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Dowdeswell), Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN.

Manoscritto ricevuto il 9 ottobre 2001; revisione accettata il 27 novembre 2001.

Corrispondenza: Helen T. Winer-Muram, MD, Richard L. Roudebush VA Medical Center, Department of Radiology, 1481 West 10th St, Indianapolis IN 46202; e-mail: hwinermu@iupui.edu

(CHEST 2003; 122:277-279)

FIGURA 1. Radiografia del torace che evidenzia opacità a carico del lobo superiore destro.

FIGURA 2. TC del torace che mostra un addensamento parenchimale a margini irregolari con area di cavitazione centrale. Sono visibili (frecce) piccoli focolai di alterazione "a vetro smerigliato" a livello di entrambi i lobo superiori.

Diagnosi: Carcinoma polmonare a cellule squamose con sovrainfezione da Streptococcus pneumoniae.

L'agoaspirato dimostrò la presenza di un carcinoma a cellule squamose e la contemporanea presenza di infezione sostenuta da *Streptococcus pneumoniae*. La terapia antibiotica determinò la risoluzione dei sintomi della nostra paziente (tosse e sudorazione notturna), consentendo altresì la riduzione delle dimensioni dell'addensamento e la risoluzione della linfoadenopatia. Nonostante la consulenza oncologica sulle possibilità terapeutiche della neoplasia polmonare, al paziente rifiutò ogni tipo di trattamento, sia chirurgico che chemioterapico.

Le neoplasie polmonari, in particolare l'istotipo a cellule squamose, possono andare incontro a necrosi centrale, che possono determinare sovrainfezione fino alla formazione di ascessi. L'infezione di una neoplasia polmonare (anche definita ascesso carcinomatoso o cancro-ascesso) è ciò che con ogni probabilità si è verificato nella nostra paziente[1]. L'agoaspirato o l'esame dell'espettorato sono generalmente in grado di confermare la diagnosi di infezione, mentre può rendere difficoltosa la diagnosi di neoplasia[2].

L'associazione tra neoplasia polmonare ed ascesso è conosciuta da molto tempo[1] con una incidenza riportata fino ad un massimo del 27% in uno studio[3] condotto su 22 pazienti. Nella nostra esperienza, tale evenienza non sembra essere così frequente: molti pazienti con neoplasia polmonare possono andare incontro a sovrainfezione, ma la formazione di veri e propri sembra essere rara (dal 7 al 18%), anche se uno studio recente riferisce una incidenza fino al 36%[4].

Pazienti con ascesso polmonare secondario a neoplasia polmonare spesso possono andare incontro a ripetuti episodi di polmonite che rallentano la diagnosi definitiva. Infatti, il quadro clinico e radiografico tende a migliorare significativamente a seguito di terapia antibiotica, contribuendo a confermare la diagnosi errata di ascesso polmonare "benigno", con un ritardo nella diagnosi e nel trattamento; al momento della diagnosi definitiva la percentuale di pazienti con possibilità di resezione chirurgica curativa è bassa[1]. Pertanto, nei pazienti a rischio di neoplasia polmonare è importante riconoscere la possibile natura carcinomatosa. Analogamente, in pazienti con diagnosi accertata di neoplasia polmonare, è importante riconoscere precocemente la sovrainfezione con formazione di ascessi, in quanto la prognosi è decisamente sfavorevole.

Neoplasie centro-parenchimali possono dar luogo a suppurazioni a carico del parenchima periferico, causate dalla ostruzione bronchiale determinata dal tumore. Queste situazioni cliniche generalmente rispondono bene alla terapia medica antibiotica, seppure si verificano in pazienti con malattia in stato più avanzato e, quindi, a prognosi più infausta[1,5]. La diagnosi di una neoplasia centrarle viene preferenzialmente eseguita tramite la citologia dell'espettorato o la fibrobroncoscopia[6], mentre l'agoaspirato può mostrare solo la componente infettiva. Inoltre, con la TC la lesione centrale può essere di difficile identificazione rispetto ad una infezione post-ostruttiva. L'addensamento principale può andare incontro a frammentazione del materiale ascessuale, con diffusione a distanza dell'infezione[5].

Le tecniche di imaging, purtroppo, non possono essere utilizzate per differenziare tra un tumore con aspetto cavitario, un ascesso carcinomatoso o un ascesso "benigno". Spesso le lesioni ascessualizzate dotate di una parete spessa ed irregolare sono associate a trasformazione neoplastica, ma non è da considerarsi la regola[4,7]. La presenza di un nodulo adesso alla parete di una lesione cavitario è stato sempre considerato un aspetti tipico per una neoplasia, ma è stato riscontrato nel 26% di pazienti affetti da ascesso "benigno"[6,8]. Lesioni cavitarie con spessore massimo della parete < 1 mm generalmente sono di natura benigna, laddove quelle con spessore > 15 mm sono più frequentemente maligne[7].

Un altro problema degli ascessi polmonari carcinomatosi è rappresentato dal fatto che nel 50-60% dei casi essi si sviluppano nei segmenti posteriori dei lobi superiori e nei segmenti apicali dei lobi inferiori, ovvero in quei segmenti broncopolmonari che sono più frequentemente sede di ascessi secondari ad aspirazione, rendendo più difficile la diagnosi. Viceversa, quando si sviluppano altrove, ad esempio a carico dei segmenti anteriori dei lobi superiori, il sospetto di neoplasia è maggiore ed è più facile da confermare[6].

La presenza di linfoadenopatia ilare o mediastinica omolaterale può essere dovuta sia all'invasione neoplastica che ad iperplasia reattiva. La diagnosi definitiva viene generalmente eseguita tramite agoaspirato o mediastinoscopia, e la risoluzione del quadro radiografico a seguito di terapia antibiotica o, viceversa, la sua progressione, possono suggerire la diagnosi corretta[9].

Nell'iter diagnostico delle neoplasie periferiche sono state anche utilizzate l'agoaspirazione attraverso guida ecografica, TC o fluoroscopica. Nei casi in cui si sospetti un'infezione, l'agoaspirato transtoracico è il mezzo più affidabile per ottenere un campione sterile da avviare ad indagine colturale[10]. È importante praticare prelievi differenziati per esame citologico e batteriologico, tenendo presente che la parte centrale della lesione (in cui prevale la necrosi) più probabilmente aiuterà nella diagnosi di infezione; viceversa, la porzione periferica presenterà elementi più verosimilmente diagnostici per neoplasia.

I pazienti affetti da carcinoma broncogeno con

sovrainfezione generalmente rispondono sia clinicamente che radiologicamente ad un appropriata terapia antibiotica mirata. In una casistica di nove pazienti affetti da neoplasia polmonare non tipizzata con sovrainfezione, il miglioramento radiologico si verificò in tutti i pazienti[1]. Nel caso della nostra paziente, a seguito di terapia antibiotica, si registrò una riduzione del diametro massimo della lesione di oltre 1 cm, ed una contemporanea risoluzione della linfoadenopatia (Fig. 3). Nei pazienti con ascesso polmonare"benigno", a seguito di appropriata terapia antibiotica si assiste alla completa risoluzione del quadro clinico e radiologico nel volgere di 3 mesi[11]. È interessante notare come nella maggior parte delle neoplasie complicate da ascessualizzazione è necessario effettuare una nuova stadiazione al termine della terapia antibiotica. Ciò è intuitivamente dovuto alla riduzione delle dimensioni della neoplasia e del coinvolgimento linfonodale. Nel caso della nostra paziente, infatti, prima del trattamento antibiotico sarebbe stata classificata in stadio IIIA (T2N2M0), mentre al termine della terapia ella risultò in stadio IB (T2N0M0).

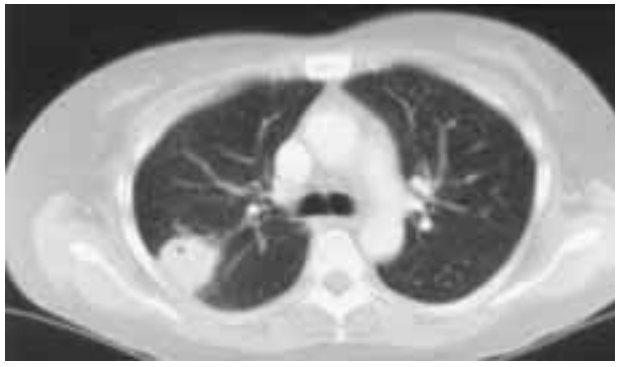

FIGURA 3. TC del torace eseguita ad un mese dall'inizio della terapia antibiotica, e che mostra la riduzione delle dimensioni della neoplasia, con minimo residuo ascessuale. Le opacità "a vetro smerigliato" sono scomparse.

In conclusione, il nostro caso dimostra l'importanza sia della diagnosi batteriologica che citologica sui campioni di agoaspirazione relativi a lesioni cavitarie, dal momento che l'infezione ed il tumore possono coesistere. Il trattamento antibiotico può modificare in modo significativo le dimensioni e la stadiazione di queste neoplasie polmonari.

BIBLIOGRAFIA

1 Bernhard WF, Malcolm JA, Wylie RH. The carcinomatous abscess: a clinical paradox. N Engl J Med 1962; 266:914–919
2 Aisner J, Satterfield JR, Aisner SC. Inflammatory changes related to active tuberculosis: confusion with oat cell carcinoma of the lung on cytology specimen. Chest 1978; 73:670–672
3 Liao WY, Liaw YS, Wang HC, et al. Bacteriology of infected cavitating lung tumor. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1750–1753
4 Sosenko A, Glassroth J. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of lung abscess. Chest 1985; 87:489–494
5 Flavell G. Lung abscess. BMJ 1966; 5494:1032–1036
6 Wallace RJ, Cohen A, Awe RJ, et al. Carcinomatous lung abscess: diagnosis by bronchoscopy and cytopathology. JAMA 1979; 242:521–522
7 Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. AJR Am J Roentgenol 1980; 135:1269–1271
8 Good CA, Holman CB. Cavitary carcinoma of the lung: roent-genologic features in 19 cases. Dis Chest 1960; 37:289–293
9 Rohlfing BM, White EA, Webb WR, et al. Hilar and mediastinal adenopathy caused by bacterial abscess of the lung. Radiology 1978; 128:289–293
10 Yang PC, Luh KT, Lee YC, et al. Lung abscess: US examination and US-guided transthoracic aspiration. Radiology 1990; 180:171–175
11 Weiss W. Cavitary behavior in acute, primary, nonspecific lung abscess. Am Rev Respir Dis 1973; 108:1273–1275