CHEST Edizione Italiana | ANNO XIV
NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2012
www.chest.it

ISSN 1970-4917

Edizione Italiana

CHEST®

Official publication of the American College of Chest Physicians

For specialists in:

Pulmonology

Critical Care

Sleep Medicine

Thoracic Surgery

Cardiorespiratory Interactions

and related disciplines

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST

MIDIA Edizioni
Via Cesare Beccaria, 3
34133 Trieste
www.midiaonline.it

Periodico trimestrale Sped.in A.P.45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

EDITORIALI

Sigarette elettroniche. Non proprio come un pranzo… o un tiro gratis | 1
Mark V. Avdalovic; Susan Murin

Come affrontare il sovraccarico di informazione. I cambiamenti di *CHEST* | 2
Nicki Augustyn; Stephen J. Welch; Richard S. Irwin

Quando si prescrive un'associazione $ß_2$-agonista long-acting/corticosteroide inalatorio dev'essere tenuto in considerazione il flusso ematico polmonare | 7
Mario Cazzola; Maria Gabriella Matera

Second Opinion | 10
Rob Rogers

Editoriali Punto/Contrappunto

Il Punto: la pleurodesi con talco dovrebbe essere la prima scelta nel trattamento del versamento pleurico maligno? Sì | 11
Pyng Lee

Contrappunto: la pleurodesi con talco dovrebbe essere la prima scelta per il trattamento dei versamenti pleurici neoplastici? No | 13
Richard W. Light

Replica del Dr Lee | 16
Pyng Lee

Replica del Dr Light | 17
Richard W. Light

La pressione positiva di fine espirazione dovrebbe essere stabilita in base all'ossigenazione nei pazienti con ARDS? Sì | 18
Russell R. Miller III; Neil R. MacIntyre; R. Duncan Hite; Jonathon D. Truwit; Roy G. Brower; Alan H. Morris

La pressione positiva di fine espirazione dovrebbe essere stabilita in base all'ossigenazione nei pazienti con ARDS? No | 22
Gregory A. Schmidt

Replica del Dr Miller | 25
Russell R. Miller III; Neil R. MacIntyre; R. Duncan Hite; Jonathon D. Truwit; Roy G. Brower; Alan H. Morris

Replica del Dr Schmidth | 26
Gregory A. Schmidt

ARTICOLI ORIGINALI

Cessazione e prevenzione del fumo

Effetti a breve termine dell'uso di una sigaretta elettronica. Impatto sulla resistenza al flusso respiratorio, sull'impedenza respiratoria e sull'ossido nitrico esalato | 28
Constantine I. Vardavas e Coll.

Asma

La ridotta risposta a breve termine agli steroidi è associata ad ispessimento della membrana basale bronchiale nell'asma grave | 35
Arnaud Bourdin e Coll.

Effetti acuti di salmeterolo e fluticasone propionato presi da soli o in associazione sul flusso ematico delle vie aeree di pazienti con asma | 43
Eliana S. Mendes e Coll.

POSTGRADUATE EDUCATION CORNER

CHEST imaging review

Interpretazione della radiografia del torace (Seconda parte) | 49
Suhail Raoof e Coll.

Pulmonary and Critical Care Pearls

Un uomo di 64 anni con dispnea ingravescente e tosse con produzione di copiose quantità di espettorato chiaro | 56
Benjamin Kloesel e Coll.

"Great conference with a broad range of choices in pulmonary, critical care, sleep, and beyond for the practicing physician. It's worth attending as frequently as you are able to update practice habits and increase knowledge base in many areas in a short span of time."

Elizabeth Boger Foreman, MD
Crozet, VA
CHEST 2011 Attendee

CHEST 2012

October 20 - 25
Atlanta, Georgia

Don't miss CHEST 2012, recognized around the world as the authority in clinical chest medicine.

New and Enhanced Features

- Daily opening sessions focusing on themes such as leadership, diversity, and innovation in health care.
- New sessions focusing on radiology.
- Clinical care-focused tracks, offered Thursday, October 25, for intensive study.
- Longer sessions in the ACCP Simulation Center to allow in-depth study.
- Sessions recorded and made available to attendees at no additional cost.

Back by Popular Demand

- Simulation sessions, problem-based learning sessions, and hundreds of general education sessions.
- Poster presentations, featuring original science and research.
- The Clinical Resource Center, showcasing diagnostic and treatment solutions.
- The Centers of Excellence, showcasing selected programs and practices that advance outcomes.

accpmeeting.org

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS®

THE CHEST FOUNDATION®

See y'all in ATLANTA

MIR
MEDICAL INTERNATIONAL RESEARCH

Creatività e competenza in spirometria ossimetria e telemedicina

Spirodoc

4 in 1:

- spirometro
- ossimetro
- accelerometro 3D
- questionario

Software winspiroPRO in dotazione con ogni spirometro MIR

Spirobank G

Spirometro portatile con collegamento al PC

FlowMIR

Turbina usa e getta con boccaglio integrato

Minispir

Spirometro USB con opzione ossimetria

Spirolab III

Spirometro diagnostico con opzione ossimetria

MIR - via del Maggiolino, 125 - 00155 Roma - Tel: 0622754777 - Fax: 0622754785

CHEST

For specialists in: Pulmonology, Critical Care Medicine, Sleep Medicine, Thoracic Surgery, Cardiorespiratory Interactions, and related specialists

Editor in Chief: Richard S. Irwin, MD, Master FCCP, Worcester, MA

Assistant Editor: Cynthia T. French, MS, ANP-BC, Worcester, MA

Associate Editors

Peter J. Barnes, DM, FCCP
London, England
Christopher E. Brightling, MBBS, PhD, FCCP
Leicester, England
Nancy A. Collop, MD, FCCP
Atlanta, GA
Bruce L. Davidson, MD, MPH, FCCP
Seattle, WA
David D. Gutterman, MD, FCCP
Milwaukee, WI
Jesse B. Hall, MD, FCCP
Chicago, IL
John E. Heffner, MD, FCCP
Portland, OR
Nicholas S. Hill, MD, FCCP
Boston, MA
Mary Sau-Man Ip, MD, FCCP
Hong Kong, China
Surinder K. Jindal, MD, FCCP
Chandigarh, India
Robert G. Johnson, MD, Master FCCP
Ocean Springs, MS
Scott Manaker, MD, PhD, FCCP
Philadelphia, PA
Joel Moss, MD, PhD, FCCP
Bethesda, MD
Susan Murin, MD, MSc, FCCP,
Davis, CA
Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP
Hamilton, ON, Canada
Dario Olivieri, MD, Master FCCP
Parma, Italy
Bruce K. Rubin, MD, FCCP
Richmond, VA
Marvin I. Schwarz, MD, FCCP
Denver, CO
Virend K. Somers, MD, FCCP
Rochester, MN

Section Editors

Ahead of the Curve
Joel Moss, MD, PhD, FCCP, Bethesda, MD
Chest Imaging and Pathology for Clinicians
David P. Naidich, MD, FCCP, New York, NY
Suhail Raoof, MD, FCCP, Brooklyn, NY
William D. Travis, MD, FCCP, New York, NY
Contemporary Reviews in Critical Care Medicine
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, Richmond, VA
Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, Iowa City, IA
Contemporary Reviews in Sleep Medicine
Nancy A. Collop, MD, FCCP, Atlanta, GA
Virend K. Somers, MD, FCCP, Rochester, MN
Guidelines and Consensus Statements
Ian T. Nathanson, MD, FCCP, Orlando, FL
Medical Ethics
Constantine A. Manthous, MD, FCCP,
Bridgeport, CT
Patient Safety Forum
William F. Dunn, MD, FCCP, Rochester, MN
Joseph G. Murphy, MD, FCCP, Rochester, MN
Procedure Videos Online
Armin Ernst, MD, FCCP, Boston, MA
Gaetane Michaud, MD, FCCP, Boston, MA
Pulmonary and Critical Care Pearls
John E. Heffner, MD, FCCP, Portland, OR
Steven A. Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC
Recent Advances in Chest Medicine
Jesse B. Hall, MD, FCCP, Chicago, IL
Nicholas S. Hill, MD, FCCP, Boston, MA
Topics in Practice Management
Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, Philadelphia, PA
Translating Basic Research into Clinical Practice
Peter J. Barnes, DM, FCCP, London, England
Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP,
Hamilton, ON, Canada
Podcasts
D. Kyle Hogarth, MD, FCCP, Chicago, IL
Second Opinion
Rob Rogers, Editorial Cartoonist, Pittsburgh, PA
Pectoriloquy
Michael B. Zack, MD, FCCP, Medford, MA

International Edition Editors and Coordinators

Brazil
Alberto Cukier, MD, FCCP, São Paulo, Brazil
India
Surinder K. Jindal, MD, FCCP, Chandigarh, India
Italy
Francesco de Blasio, MD, FCCP, Naples, Italy
Middle East
Hani Lababidi, MD, FCCP, Riyadh, Saudi Arabia
Spain
Josep Morera, MD, Badalona, Spain

Publisher
Paul A. Markowski, CAE
Executive Editor
Stephen J. Welch
Director, Publications
Nicki Augustyn
Managing Editor
Victoria Tedeschi
Assistant Managing Editor
Carla Miller
Manager, Subscriptions and Advertising
Patricia A. Micek
Subscription Coordinator
Meggy Popa
Manager, Peer Review
Jean Rice
Senior Editorial Coordinator
Barbara J. Anderson
Senior Editorial Coordinator
Laura Lipsey

National Advertising 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

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Rd, Northbrook, IL 60062-2348. The ACCP may be contacted by telephone: (847)498-1400; Fax: (847)498-5460; e-mail: editor@chestnet.org or through the World Wide Web home page: http://journal.publications.chestnet.org. Periodicals postage paid at Northbrook, IL and additional mailing offices.

COPYRIGHT © 2012 The American College of Chest Physicians

POSTMASTER: Send address changes to: *CHEST*, 3300 Dundee Rd, Northbrook, IL 60062-2348.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES (Rates effective January 1, 2012.)

Personal: US Print & Online $276.00; International Print & Online: $312.

Institutional: Visit http://journal.publications.chestnet.org to view tiered institutional rates and description of institutional type. For more information, please contact *CHEST* Customer Relations by e-mail: subscriptions@chestnet.org or call (800) 343-2227 (United States) or (847)-498-1400 (Canada/International).

SINGLE COPIES (Rates effective January 1, 2012.) *CHEST:* Issues and Supplements $25.00 each.

DISCLAIMER: The statements and opinions contained in the editorials and articles in this Journal are solely those of the authors thereof and not of the Journal's Editor in Chief, peer reviewers, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, or employees. The appearance of advertisements or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety are solely those of the advertisers. The Editor in Chief, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, and employees disclaim all responsibility for any statements, opinions, recommendations, injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in articles or advertisements contained in this Journal.

Editorial Board

W. Michael Alberts, MD, FCCP, Tampa, FL
Raouf Amin, MD, Cincinnati, OH
Galit Aviram, MD, Tel Aviv, Israel
Chunxue Bai, MD, PhD, FCCP, Shanghai, China
Stephen P. Baker, MScPH, Worcester, MA
Daniel E. Banks, MD, MS, FCCP, Shreveport, LA
David J. Barnes, MD, FCCP, Newtown, NSW, Australia
Robert P. Baughman, MD, FCCP, Cincinnati, OH
Michael H. Baumann, MD, MS, FCCP, Jackson, MS
Jeffrey M. Berman, MD, FCCP, Boca Raton, FL
Maria R. Bonsignore, MD, Palermo, Italy
Eduardo Bossone, MD, PhD, FCCP, Amalfi Coast, Italy
Kevin K. Brown, MD, FCCP, Denver, CO
Lee K. Brown, MD, FCCP, Albuquerque, NM
Peter M. Calverley, MD, Liverpool, United Kingdom
Alfredo Chetta, MD, FCCP, Parma, Italy
Jason D. Christie, MD, MS, FCCP, Philadelphia, PA
Lisa C. Cicutto, PhD, RN, Denver, CO
Gene L. Colice, MD, FCCP, Washington, DC
Gregory P. Cosgrove, MD, FCCP, Denver, CO
Harvey O. Coxson, PhD, Vancouver, BC, Canada
J. Randall Curtis, MD, MPH, FCCP, Seattle, WA
Malcolm M. DeCamp, MD, FCCP, Chicago, IL
Frank C. Detterbeck, MD, FCCP, New Haven, CT
Luciano F. Drager, MD, PhD, São Paulo, Brazil
William F. Dunn, MD, FCCP, Rochester, MN
C. Gregory Elliott, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
Paul L. Enright, MD, Tucson, AZ
Armin Ernst, MD, FCCP, Boston, MA
William L. Eschenbacher, MD, FCCP, Cincinnati, OH
Kenneth E. Fletcher, PhD, Worcester, MA
Antonio Foresi, MD, FCCP, Sesto San Giovanni, Italy
Apoor S. Gami, MD, Elmhurst, IL
Samuel Z. Goldhaber, MD, FCCP, Boston, MA
Roger S. Goldstein, MD, FCCP, Toronto, ON, Canada
James R. Gossage, MD, FCCP, Augusta, GA
Michael K. Gould, MD, MS, FCCP, Pasadena, CA
Alissa K. Greenberg, MD, New York, NY
Christian Guilleminault, MD, DM, DBiol, Stanford, CA
Ann C. Halbower, MD, Aurora, CO
Timothy W. Harrison, MD, Nottingham, United Kingdom
Paul M. Hassoun, MD, FCCP, Baltimore, MD
Stephen O. Heard, MD, FCCP, Worcester, MA
Leslie A. Hoffman, PhD, RN, Pittsburgh, PA
D. Kyle Hogarth, MD, FCCP, Chicago, IL
Steven M. Hollenberg, MD, FCCP, Camden, NJ
Katsuyuki Hotta, MD, PhD, Okayama, Japan
Rolf D. Hubmayr, MD, FCCP, Rochester, MN
Paul W. Jones, MD, PhD, London, United Kingdom
Marc A. Judson, MD, FCCP, Albany, NY
Eitan Kerem, MD, Jerusalem, Israel
Hardy Kornfeld, MD, FCCP, Worcester, MA
John P. Kress, MD, FCCP, Chicago, IL
Arnold S. Kristof, MDCM, Montreal, QC, Canada
Yves Lacasse, MD, MSc, Quebec City, QC, Canada
Teofilo L. Lee-Chiong, MD, FCCP, Denver, CO
Stewart J. Levine, MD, FCCP, Bethesda, MD
Stephanie M. Levine, MD, FCCP, San Antonio, TX
Craig M. Lilly, MD, FCCP, Worcester, MA
Theodore G. Liou, MD, FCCP, Salt Lake City, UT
Gregory Y. H. Lip, MD, Birmingham, United Kingdom
Carlos M. Luna, MD, FCCP, Buenos Aires, Argentina
Neil R. MacIntyre, MD, FCCP, Durham, NC
J. Mark Madison, MD, FCCP, Worcester, MA
Donald A. Mahler, MD, FCCP, Lebanon, NH
Atul Malhotra, MD, FCCP, Boston, MA
Vincent C. Manganiello, MD, PhD, Bethesda, MD
David M. Mannino, MD, FCCP, Lexington, KY
Constantine A. Manthous, MD, FCCP, Bridgeport, CT
Darcy D. Marciniuk, MD, FCCP, Saskatoon, SK, Canada
Vallerie V. McLaughlin, MD, FCCP, Ann Arbor, MI
Mark L. Metersky, MD, FCCP, Farmington, CT
Theo E. Meyer, MD, DPhil, Worcester, MA
Lawrence C. Mohr, MD, FCCP, Charleston, SC
Gaetane Michaud, MD, FCCP
Babak Mokhlesi, MD, MSc, FCCP, Chicago, IL
Paolo Montuschi, MD, Rome, Italy
COL Lisa K. Moores, MC, USA, FCCP, Bethesda, MD
Joseph G. Murphy, MD, FCCP, Rochester, MN
David P. Naidich, MD, FCCP, New York, NY
Ian T. Nathanson, MD, FCCP, Orlando, FL
Michael S. Niederman, MD, FCCP, Mineola, NY
Akio Niimi, MD, PhD, Nagoya, Japan
Imre Noth, MD, FCCP, Chicago, IL
Denis E. O'Donnell, MD, FCCP, Kingston, ON, Canada
Harold I. Palevsky, MD, FCCP, Philadelphia, PA
Polly E. Parsons, MD, FCCP, Burlington, VT
Alan L. Plummer, MD, FCCP, Atlanta, GA
Naresh M. Punjabi, MD, PhD, FCCP, Baltimore, MD
Klaus F. Rabe, MD, PhD, Leiden, The Netherlands
Suhail Raoof, MD, FCCP, Brooklyn, NY
Roberto Rodríguez-Roisin, MD, Barcelona, Spain
Jesse Roman, MD, Louisville, KY
Ivan O. Rosas, MD, Boston, MA
Mark J. Rosen, MD, FCCP, New Hyde Park, NY
Jay H. Ryu, MD, FCCP, Rochester, MN
Steven A. Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC
Mark H. Sanders, MD, FCCP, Pittsburgh, PA
Catherine S. H. Sassoon, MD, FCCP, Long Beach, CA
Neil W. Schluger, MD, New York, NY
Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, Iowa City, IA
Richard M. Schwartzstein, MD, FCCP, Boston, MA
Arnold M. Schwartz, MD, PhD, FCCP, Washington, DC
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, Richmond, VA
Don D. Sin, MD, FCCP, Vancouver, BC, Canada
Daiana Stolz, MD, MPH, Basel, Switzerland
Mary E. Strek, MD, FCCP, Chicago, IL
Harold M. Szerlip, MD, FCCP, Tucson, AZ
Dennis A. Tighe, MD, Worcester, MA
Antoni Torres, MD, FCCP, Barcelona, Spain
Mary C. Townsend, DrPH, Pittsburgh, PA
William D. Travis, MD, FCCP, New York, NY
Peter D. Wagner, MD, La Jolla, CA
Chen Wang, MD, PhD, FCCP, Beijing, China
Grant W. Waterer, MBBS, PhD, Perth, WA, Australia
Arthur P. Wheeler, MD, FCCP, Nashville, TN
Emiel F. M. Wouters, MD, FCCP Maastricht, The Netherlands
Richard G. Wunderink, MD, FCCP, Chicago, IL
Kwok Yung Yuen, MD, Hong Kong, China
Michael B. Zack, MD, FCCP, Medford, MA
Dani S. Zander, MD, FCCP, Hershey, PA
Marc Zelter, MD, PhD, Paris, France
Joseph B. Zwischenberger, MD, FCCP, Lexington, KY

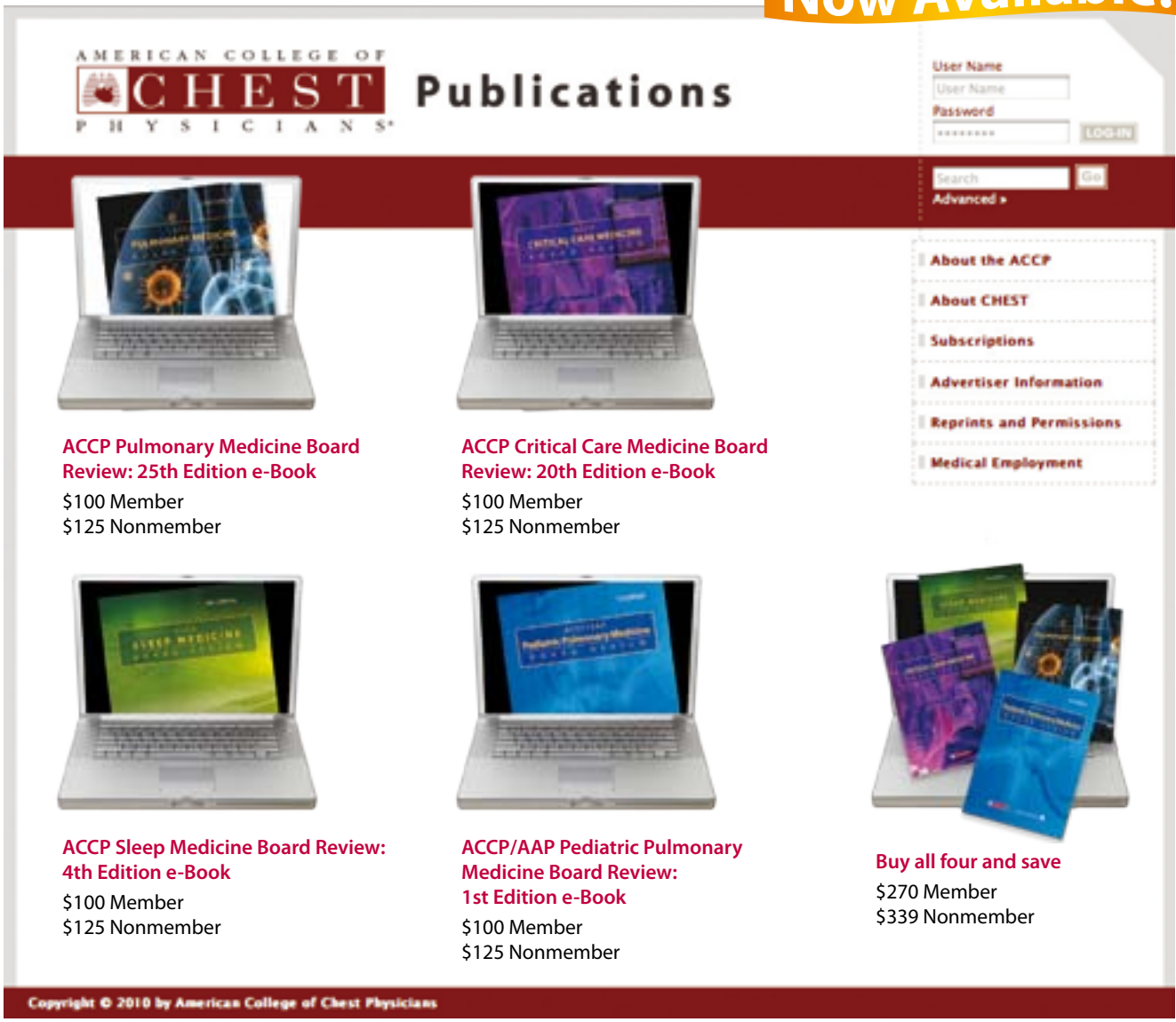
Future CHEST Meetings

CHEST 2012	Atlanta, GA - October 20-25, 2012
CHEST 2013	Chicago, IL - October 26-31, 2013
CHEST 2014	Austin, TX - October 25-30, 2014

ACCP Board Review Tools.
Proven. Innovative. Interactive.

Interactive online ACCP Board Review e-Books,
the latest tool in ACCP's comprehensive study program.

Now Available!



ACCP Pulmonary Medicine Board Review: 25th Edition e-Book
$100 Member
$125 Nonmember

ACCP Critical Care Medicine Board Review: 20th Edition e-Book
$100 Member
$125 Nonmember

ACCP Sleep Medicine Board Review: 4th Edition e-Book
$100 Member
$125 Nonmember

ACCP/AAP Pediatric Pulmonary Medicine Board Review: 1st Edition e-Book
$100 Member
$125 Nonmember

Buy all four and save
$270 Member
$339 Nonmember

Enhanced Review Options

Navigate valuable board review content easily, with a user-friendly, interactive online format.

Find topics of interest fast, with advanced keyword search capabilities, integrated with other ACCP online publications, including *CHEST*.

Obtain referenced articles quickly, with fully linked-out annotated bibliographies.

Preview content before you purchase, with links to chapter extracts available from the table of contents. Purchase access to individual chapters or to the entire book.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS®

View and access all four e-books at www.chestpubs.org.

CHEST

Edizione Italiana www.midiaonline.it www.chest.it

Coordinatore editoriale: Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli
Referente Nazionale ACCP

Direttore responsabile: Antonio Schiavulli

Board editoriale

Vincenzo Bellia
Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Ospedale "V. Cervello", Palermo
Governor ACCP Capitolo Italiano

Mario Cazzola
U.O.C. di Malattie Respiratorie e
Programma Dipartimentale di Farmacologia
Clinica Respiratoria, Dipartimento di Medicina
Interna, Università di Roma "Tor Vergata"
Governor ACCP Capitolo Italiano

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

Claudio F. Donner
Mondo Medico di I.F.I.M. s.r.l.
Multidisciplinary and Rehabilitation
Outpatient Clinic, Borgomanero (NO)
Governor ACCP Capitolo Italiano

Maurizio Dottorini
USSD Degenza Pneumologica
SCA Pneumologia e Terapia Intensiva
Respiratoria, Ospedale "S. Maria della
Misericordia", Azienda Ospedaliera di Perugia
Governor ACCP Capitolo Italiano

Maria Pia Foschino Barbaro
Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi di Foggia
Governor ACCP Capitolo Italiano

Cosimo Lequaglie
Dipartimento Chirurgico, S.C. Chirurgia Toracica
IRCCS - Centro di Riferimento Oncologico
di Basilicata, Rionero in Vulture (PZ)
Governor ACCP Capitolo Italiano

Rosario Maselli
Istituto Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università Magna Graecia di Catanzaro
Governor ACCP Capitolo Italiano

Claudio Micheletto
SC di Pneumologia
Ospedale Mater Salutis, Legnago (VR)
Governor ACCP Capitolo Italiano

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

Alfredo Potena
Clinica Salus-Ospedale Privato Accreditato,
Ferrara
Governor ACCP Capitolo Italiano

Alessandro Sanduzzi Zamparelli
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
U.O.C. 2ª Clinica Pneumologica
A.O. Monaldi, Napoli
Governor ACCP Capitolo Italiano

Redazione scientifica

Hanno collaborato alla traduzione degli articoli presenti in questo numero:

Barbara Bellofiore (p 56)
U.F. Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria
Casa di Cura "Clinic Center", Napoli

Claudio F. Donner (p 28)
Mondo Medico, Borgomanero (NO)

Maurizio Dottorini (p 35)
Ospedale "S. Maria della Misericordia"
Azienda Ospedaliera, Perugia

Jacopo Fumagalli (p 18,22,25,26)
Università degli Studi Milano Bicocca

Gabriella Giudice (p 11,13,16,17)
IRCCS Istituto Nazionale Tumori Rionero,
Dipartimento Chirurgico,
S.C. Chirurgia Toracica, Rionero in Vulture (PZ)

Claudio Micheletto (p 49)
Ospedale Mater Salutis, Legnago (VR)

Stefano Picciolo (p 1,7,43)
Policlinico Universitario, Messina

Alfredo Potena (p 2)
Clinica Salus-Ospedale Privato Accreditato,
Ferrara

CHEST Edizione Italiana

Periodico trimestrale
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002
Redazione e Relazioni esterne
Mauro Cassano
Grafica, impaginazione, stampa
Artestampa srl
Galliate Lombardo (VA)
www.arte-stampa.com

Pubblicità e Marketing
MIDIA srl
Edizione
Midia srl
Via Cesare Beccaria, 3
34133 Trieste
Tel. 040 3720456
Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it
MIDIA EDIZIONI

Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale
Prezzo copia € 12,00
Abbonamento a 4 numeri € 48,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a Midia srl, Via Cesare Beccaria 3
34133 Trieste

Copyright © 2012
American College of Chest Physicians
Copyright © 2012 per l'Edizione Italiana
MIDIA srl

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 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.

"I ran through the sample questions and some features of this app. It is really cool, easy to use, and has great graphics. The price is very fair, considering all the content. Great work!"

—Charles W. Atwood Jr, MD, FCCP

TAP. FLICK. SEEK.

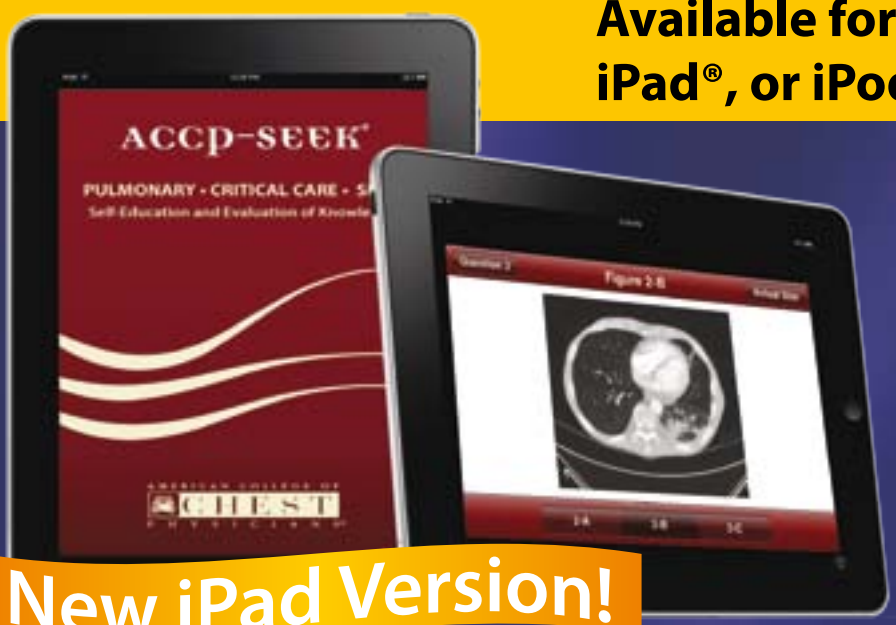
And find the best-selling review tool, now available as an iPhone® app.

Access the full edition of all three ACCP-SEEK® books in one iPhone® app:

ACCP-SEEK®
Pulmonary Medicine

ACCP-SEEK®
Critical Care Medicine

ACCP-SEEK®
Sleep Medicine



New iPad Version!

Available for the iPhone®, iPad®, or iPod® touch.

Try It Before You Buy It

Download the app for free in the iPhone® App Store or search the iTunes® store for ACCP-SEEK™ app.

Get 10 FREE sleep medicine questions after downloading.

Purchase additional sets of 10 questions for $9.99.

Learn more at www.chestnet.org/iSEEK

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS®

AMPHETA-MOBILE

Available on the iPhone App Store

*CME is not available for this product.

REMEO®

Centro REMEO® Lago Maggiore.

REMEO® è un marchio registrato The Linde Group

REMEO® Lago Maggiore
Residenza Sanitaria per Disabili
Via Sanfideg 1, angolo via Colombo, loc. Muceno 21010 Porto Valtravaglia (Va)
Telefono +39.0332.549491, Fax +39.0332.547378
remeo.lagomaggiore@it.linde-gas.com, www.remeo.it

Linde: Living healthcare

Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

€ 65,00

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

RESMED

Stellar 150™

facile accesso...

iVAPS mode

Internal battery

SpO_2

USB

FiO_2

... ad una terapia intelligente

VIVISOL®
Home Care Services
www.vivisol.com

ResMed Epn Italy Via Soldani 10 - 21021 Angera (Va) - Tel. +39 0331 169 46 95 - infoitaly@resmed.com

I TASCABILI DI CHEST

MIDIA EDIZIONI
www.midiaonline.it
Tel. +39 040 3720456
midia@midiaonline.it

CHEST

Indice

CHEST Edizione Italiana | ANNO XIV | NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2012

EDITORIALI

Sigarette elettroniche. Non proprio come un pranzo… o un tiro gratis **1**
Mark V. Avdalovic; Susan Murin
>> Vedi articolo, pagina 28

Come affrontare il sovraccarico di informazione. I cambiamenti di *CHEST* **2**
Nicki Augustyn; Stephen J. Welch; Richard S. Irwin

Quando si prescrive un'associazione $ß_2$-agonista long-acting/corticosteroide inalatorio dev'essere tenuto in considerazione il flusso ematico polmonare **7**
Mario Cazzola; Maria Gabriella Matera
>> Vedi articolo, pagina 43

Second Opinion **10**
Rob Rogers

EDITORIALI PUNTO/CONTRAPPUNTO

Il Punto: la pleurodesi con talco dovrebbe essere la prima scelta nel trattamento del versamento pleurico maligno? Sì **11**
Pyng Lee

Contrappunto: la pleurodesi con talco dovrebbe essere la prima scelta per il trattamento dei versamenti pleurici neoplastici? No **13**
Richard W. Light

Replica del Dr Lee **16**
Pyng Lee

Replica del Dr Light **17**
Richard W. Light

La pressione positiva di fine espirazione dovrebbe essere stabilita in base all'ossigenazione nei pazienti con ARDS? Sì **18**
Russell R. Miller III; Neil R. MacIntyre; R. Duncan Hite; Jonathon D. Truwit; Roy G. Brower; Alan H. Morris

La pressione positiva di fine espirazione dovrebbe essere stabilita in base all'ossigenazione nei pazienti con ARDS? No **22**
Gregory A. Schmidt

Replica del Dr Miller **25**
Russell R. Miller III; Neil R. MacIntyre; R. Duncan Hite; Jonathon D. Truwit; Roy G. Brower; Alan H. Morris

Replica del Dr Schmidth **26**
Gregory A. Schmidt

ARTICOLI ORIGINALI

CESSAZIONE E PREVENZIONE DEL FUMO

Effetti a breve termine dell'uso di una sigaretta elettronica. Impatto sulla resistenza al flusso respiratorio, sull'impedenza respiratoria e sull'ossido nitrico esalato **28**
Constantine I. Vardavas; Nektarios Anagnostopoulos; Marios Kougias; Vassiliki Evangelopoulou ; Gregory N. Connolly; Panagiotis K. Behrakis
>> Vedi editoriale, pagina 1

ASMA

La ridotta risposta a breve termine agli steroidi è associata ad ispessimento della membrana basale bronchiale nell'asma grave **35**
Arnaud Bourdin; Stephane Kleis; Mohamad Chakra; Isabelle Vachier; Fabrice Paganin; Philippe Godard; Pascal Chanez

Effetti acuti di salmeterolo e fluticasone propionato presi da soli o in associazione sul flusso ematico delle vie aeree di pazienti con asma **43**
Eliana S. Mendes; Patricia Rebolledo; Adam Wanner
>> Vedi editoriale, pagina 7

POSTGRADUATE EDUCATION CORNER

CHEST IMAGING REVIEW

Interpretazione della radiografia del torace (Seconda parte) **49**
Suhail Raoof; David Feigin; Arthur Sung; Sabiha Raoof; Lavanya Irugulpati; Edward C. Rosenow III

PULMONARY AND CRITICAL CARE PEARLS

Un uomo di 64 anni con dispnea ingravescente e tosse con produzione di copiose quantità di espettorato chiaro **56**
Benjamin Kloesel; Evidio Domingo Musibay; Katrina Pedersen; Nina Orfali; Jennifer Mattingley; Robert Vassallo

Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

Midia Edizioni, 2010
112 pagine
€ 24,00

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS
CHEST Edizione Italiana

ABBONARSI PER NON PERDERE UN NUMERO

COME ABBONARSI:

Versamento su c/c postale n. 34827204
intestato a MIDIA srl - Via Cesare Beccaria 3
34133 TRIESTE

Acquisto online sul sito www.midiaonline.it

* L'abbonamento a 4 numeri ha inizio con il primo numero in uscita dopo l'effettuazione del pagamento

4 numeri € 48,00*

MIDIA EDIZIONI

MIDIA srl
Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

CHEST

Editoriali

CHEST Edizione Italiana | ANNO XIV | NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2012

Sigarette elettroniche

Non proprio come un pranzo… o un tiro gratis

Senza dubbio molti di noi, come professionisti di medicina respiratoria e cardiaca, hanno ricevuto da parte dei nostri pazienti fumatori domande sulle cosiddette "sigarette elettroniche" (e-cigarettes). Questi dispositivi, definiti sistemi elettronici di somministrazione di nicotina (ENDS) dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono disponibili sul mercato negli Stati Uniti dal 2007. I nostri pazienti ne hanno probabilmente sentito parlare attraversopubblicità, chat room e passaparola molto di più di noi medici dalla letteratura scientifica. Dato che gli ENDS non sono attualmente regolamentati dall'US Food and Drug Administration (FDA) come dispositivi medici – recenti decisioni giudiziarie, hanno negato all'agenzia il diritto di tale sorveglianza – ai produttori di ENDS non è stato richiesto di stabilire sicurezza ed efficacia, ed abbiamo pochi dati con cui rispondere alle domande dei nostri pazienti su questi prodotti. Le e-cigarettes rappresentano uno strumento di cessazione del fumo? Sono alternative innocue alle sigarette, come dichiarano i produttori?

In questo numero di *CHEST* (vedi pagina 28), Vardavas e coll.[1] hanno valutato l'effetto immediato dei vapori dell'e-cigarette sulla meccanica delle vie aeree. I soggetti, fumatori sani senza malattie polmonari croniche, hanno inalato i vapori di un'e-cigarette disponibile in commercio per 5 minuti. Un'analisi completa della funzionalità respiratoria, che ha compreso oscillometria e spirometria, ha rivelato che dopo l'inalazione dei vapori dell'e-cigarette, i soggetti hanno avuto un significativo incremento delle resistenze delle vie aeree. Non vi sono stati effetti significativi su FEV_1, FVC o rapporto FEV_1/FVC. I soggetti hanno anche avuto una misurabile, significativa riduzione della frazione di ossido nitrico espirato (FENO). I soggetti di controllo che hanno inalato sigarette di controllo senza vapori non hanno avuto alcuna variazione delle resistenze delle vie aeree o della FENO. Questo tipo di variazione della meccanica delle vie aeree e della FENO sperimentata dai soggetti che hanno utilizzato le e-cigarettes è molto simile a quanto si osserva subito dopo l'inalazione di fumo di tabacco.[2] Ciò implica che l'esposizione a lungo termine all'ENDS, plausibilmente, come per il fumo di sigaretta, ha il potenziale di determinare variazioni più permanenti della funzionalità respiratoria. Gli autori dello studio correttamente puntualizzano che è una congettura e che sono necessarie ulteriori ricerche sugli effetti a lungo termine dell'ENDS.

Numerosi produttori commercializzano gli ENDS, ma i dispositivi condividono le caratteristiche chiave di progettazione. Esse impiegano un dispositivo di riscaldamento alimentato a batteria che vaporizza una soluzione contenente nicotina da una cartuccia sostituibile in un processo innescato dalla caduta di pressione che si verifica quando l'utilizzatore inala dal dispositivo. Esse assomigliano a sigarette, ed oltre a somministrare nicotina in forma inalatoria, riproducono alcuni degli aspetti comportamentali del fumo di sigaretta. Le cartucce sono disponibili con diverse concentrazioni di nicotina, e sono disponibili soluzioni di ricarica che contengono ampie quantità di nicotina.[3] Il più comune veicolo in cui la nicotina è contenuta in tali cartucce è il glicole propilenico, sebbene possano essere utilizzate altre sostanze chimiche. L'efficienza della somministrazione sistemica della nicotina con le e-cigarettes è altamente variabile,[4] e la farmacocinetica della somministrazione di nicotina sembra assomigliare più da vicino a quella delle terapie sostitutive della nicotina più che delle sigarette.[5] I materiali di marketing degli ENDS comunemente sottolineano la sicurezza dei questi dispositivi rispetto alle sigarette, dichiarando che gli aerosol di vapori somministrati dai dispositivi sono "senza catrame" e la mancanza di cancerogeni ed altre sostanze chimiche che si trovano nel fumo di tabacco. A causa della preoccupazione di incorrere nell'FDA, gli ENDS non sono nello specifico commercializzati come aiuti per la cessazione del fumo.

Gli utilizzatori degli ENDS tendono ad essere fumatori o ex-fumatori che scelgono gli ENDS per una varietà di ragioni, che comprendono il costo notevolmente ridotto rispetto alle sigarette, la possibilità di utilizzare i dispositivi in contesti in cui il fumo di sigaretta è vietato, il contenimento del desiderio di nicotina e la percezione di una più bassa tossicità

rispetto alle tradizionali sigarette di tabacco.[6] Nessun trial clinico randomizzato controllato ha valutato gli ENDS come strumento di cessazione del fumo. Gli ENDS sembrano essere comunemente impiegati dai fumatori come alternativa alle sigarette piuttosto che come strumento di cessazione, sebbene alcuni utilizzatori di ENDS riducano o eliminino l'utilizzo della sigaretta.[7] Dato il periodo di tempo relativamente breve da cui gli ENDS sono disponibili, il tipo di utilizzo a lungo termine non è chiaro, ed è plausibile che, come per le sigarette ed altre forme di nicotina, alcuni utilizzatori adopereranno i dispositivi per periodi prolungati. Noi come medici, e loro come pazienti, abbiamo bisogno e ci meritiamo le informazioni necessarie per effettuare scelte informate e dare raccomandazioni sulla sicurezza di questi dispositivi come alternativa alle sigarette e le altre terapie disponibili di cessazione del fumo. Sebbene l'FDA sia impegnata a regolamentare questi dispositivi come i prodotti a base di tabacco, è poco chiaro cosa questo comporterà e come cambierà disponibilità, commercializzazione, produzione e controllo di qualità di questi dispositivi.

Lo studio di Vardavas e colleghi,[1] sebbene modesto nelle sue dimensioni, portata e conclusioni, fornisce alcuni dati davvero necessari sul danno potenziale delle e-cigarettes. Chiaramente, sono necessari più studi sugli effetti a lungo termine di questi dispositivi, specialmente nei pazienti con malattie croniche delle vie aeree. Nel frattempo, ora abbiamo abbastanza informazioni per affermare che l'utilizzo degli ENDS causa almeno effetti collaterali a breve termine che sono simili a quelli delle sigarette e per dire ai nostri pazienti che non è proprio come un pranzo gratis... o, nel caso degli ENDS, di un tiro gratis (non dannoso).

Mark V. Avdalovic, MD
Susan Murin, MD, FCCP
Sacramento, CA

Affiliazioni: Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine; and VA Northern California Healthcare System.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Corrispondenza: Susan Murin, MD, FCCP, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of California, Davis, 4150 V St, Ste 3400, Sacramento, CA 95817; e-mail: Susan.murin@ucdmc.ucdavis.edu

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(6):1371-1372)

BIBLIOGRAFIA

1. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest.* 2012;141(6): 1400-1406.
2. Karrasch S, Ernst K, Behr J, et al; KORA Study Group. Exhaled nitric oxide and infl uencing factors in a random population sample. *Respir Med.* 2011;105(5):713-718.
3. Cobb NK, Abrams DB. E-cigarette or drug-delivery device? Regulating novel nicotine products. *N Engl J Med.* 2011; 365(3):193-195.
4. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control.* 2010;19(1):87-88.
5. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control.* 2010;19(2):98-103.
6. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction.* 2011; 106(11):2017-2028.
7. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. BMC Public Health. 2011;11:786.

Come affrontare il sovraccarico di informazione

I cambiamenti di *CHEST*

Nel 2005 Richard Irwin, MD, Master FCCP, divenuto Direttore di *CHEST*, scrisse un editoriale sugli obiettivi che intendeva porsi assumendo la direzione della rivista.[1] Nel 2006 fu pubblicato un altro suo editoriale nel quale venivano illustrato ciò che avrebbe contribuito a fare di *CHEST* una rivista in grado di affrontare i cambiamenti necessari per rimanere utile e rilevante dal punto di vista clinico.[2] Più tardi, nel 2010, Irwin descrisse quella che sarebbe stata "la Rivista del Futuro" mantenendo il taglio clinico che i lettori si sarebbero aspettati, ma aggiungendo anche vignette umoristiche con un contenuto editoriale e una sezione di poesia in grado di fare luce sull'umanesimo della medicina.[3]

Sia Irwin che lo staff editoriale di *CHEST* periodicamente ogni anno,[4,5] di solito nel numero di gennaio, aggiornano i lettori sui cambiamenti, i successi, ed i progressi raggiunti sul piano tecnologico e online. A metà 2012, vorremmo aggiornare i nostri lettori su un significativo progresso tecnologico che, crediamo, potrà essere di grande utilità procurando loro un aggiornamento su ricerca clinica, formazione e contenuti multimediali.

FIGURA 1. La nuova Homepage di *CHEST*.

FIGURA 2. *CHEST* Gruppi di Argomenti.

Il 10 luglio di quest'anno *CHEST*, in associazione con il Silverchair Information System rilascerà una piattaforma online completamente nuova. L'obiettivo sarà quello di aiutare il lettore a cercare, scoprire e gestire i contenuti più rilevanti nonostante il sovraccarico di informazioni ai quali è sottoposto in ogni istante della giornata nella casella di posta elettronica o attraverso i motori di ricerca, nello smart phone o nelle tablet elettroniche.

L'esplosione di informazione

Nel 1893, 103 anni dopo la pubblicazione della prima rivista medica, l'International Statistical Institute adottò un sistema di classificazione conosciuto come "Lista Internazionale delle Cause di Morte",[6] il cui obiettivo, come il titolo stesso suggeriva, era quello di classificare le cause di morte in malattie sistemiche o che si sviluppavano all'interno di un singolo organo. Essa comprendeva inizialmente 44 classificazioni distinte e successivamente è stata trasformata nell'*International Classification of Diseases (ICD).* La nona revisione,[7] pubblicata nel 1978, conteneva 14.000 codici che rappresentavano specifiche entità nosologiche o loro variazioni. L'attuale versione del 2010, 10ª revisione[8] contiene 68.000 codici.

Nel marzo del 1935 venne pubblicato il primo numero di *CHEST*, che allora si chiamava *Diseases of the Chest* e l'obiettivo, dettagliato dal primo Editore C.M. Endricks, era quello di portare la rivista al "primo posto nella lotta alla tubercolosi".[9] In pratica, la rivista era fondata con il solo scopo di impedire la diffusione di una singola malattia.

Oggi abbiamo qualche dubbio che il lettore di *CHEST* si possa concedere un simile lusso; certamente la rivista ha virato dal focus originale sulla tubercolosi verso la copertura di un enorme range di svariati argomenti della medicina toracica quali ad esempio la terapia intensiva polmonare, la medicina del sonno e le interazioni tra loro, ma che al tempo stesso includono, a 360 gradi, gli interessi del paziente di cui si occupano. Ad oggi, a partire dal 1935, *CHEST* ha pubblicato oltre 48.000 articoli mettendosi al servizio della comunità per migliorare gli aspetti diagnostici, di gestione dei tanti pazienti e la formazione dei futuri medici.

L'espansione di *CHEST* è come l'aumento del numero delle malattie contenute nell'ICD: riflette la crescita delle conoscenze scientifiche in medicina e le richieste che vengono rivolte ai medici specialisti. Nel corso degli ultimi anni, abbiamo cercato di offrire ai lettori pubblicazioni di nuove serie che vanno incontro a loro particolari necessità: Ahead of the Curve (Avanguardia scientifica),[10] Topics in Practice Management (Argomenti di Pratica Clinica), Patient Safety Forum (Forum sulla Sicurezza del Paziente), Translating Basic Research Into Clinical Practice (Trasferire i Risultati della Ricerca di Base nella Pratica Clinica),[2] ed altro.

In sintesi, *CHEST* ha offerto una risposta attraverso l'aggiunta di ulteriore informazione scientifica. Quello che non siamo stati capaci di fare è stato di aggiungere più ore alla giornata per consentire ai nostri lettori di avere più tempo a disposizione per assorbire tutta questa informazione. Da una recente survey condotta tra i *nostri lettori abbiamo saputo che essi "non hanno bisogno di più informazione, ma necessitano di informazione più rilevante ed attuale".* Per far fronte a questa richiesta abbiamo, pertanto, sviluppato una migliore efficienza nelle modalità di archiviazione, identificazione, illustrazione e rilascio di informazioni ed articoli pubblicati da *CHEST*.

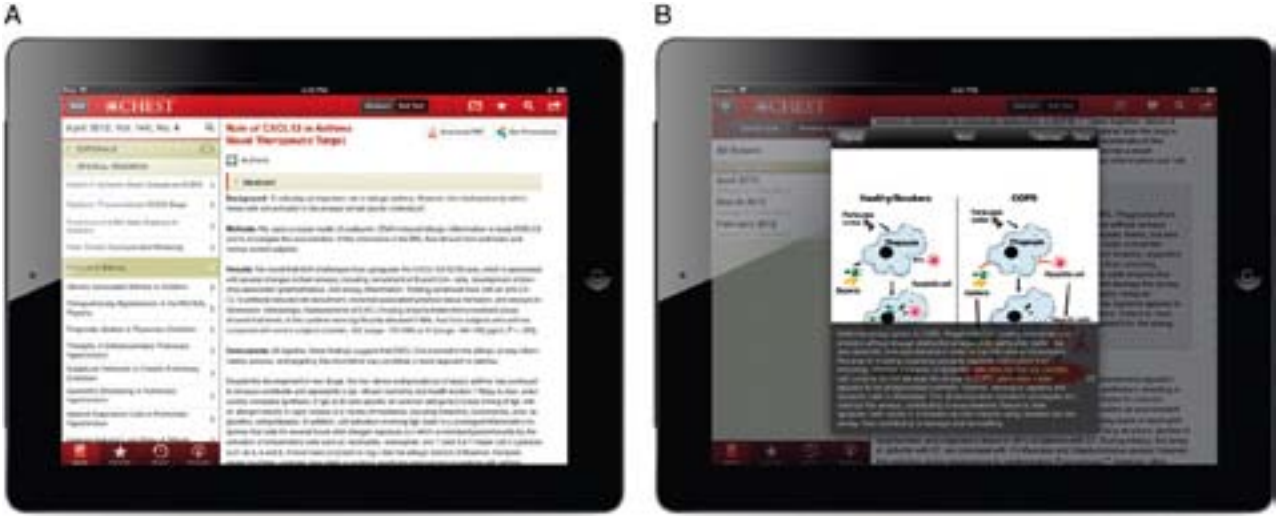


Figura 3. *CHEST* app. A,Indice e presentazione degli articoli sull'iPad. B, Programma per visualizzare le figure sull'iPad.

Navigazione & Personalizzazione

La nuova home page di *CHEST* (Figura 1) presenta articoli clou di ogni argomento ed un accesso immediato al podcast così come alcune vignette umoristiche sulla medicina riportate dall'editoriale "Second Opinion". L'home page, inoltre, viene aggiornata regolarmente con gli annunci e le ultime notizie dell'American College of Chest Physicians o il feed di Twitter (il nostro nuovo orientamento è quello di abbracciare tutto ciò che consente di condividere, amministrare ed analizzare i contenuti). La navigazione all'interno del sito permette un facile accesso da qualsiasi pagina ad aree importanti quali le Linee Guida, Abstract di Meeting ed articoli "in press". La ricerca (attraverso "Search") è disponibile da qualsiasi pagina di *CHEST* e può essere espansa per ottenere risultati derivati dalla serie Board Review Book. Questa funzione di ricerca è particolarmente efficace perchè è basata su una tassonomia medica robusta e facile da comprendere; ciò fornisce risultati di ricerca molto rilevanti sui diversi argomenti cercati.

Figura 4. L'app di *CHEST* sull'iPhone.

Inoltre, *CHEST* è stato organizzato in modo tale che il lettore possa accedere velocemente ai contenuti che ritiene più importanti: gruppi di argomenti nei quali archiviare articoli come BPCO, Terapia Intensiva, Test di Funzionalità Respiratoria o Disturbi Respiratori del Sonno. Selezionando le categorie di interesse, sarà possibile monitorare le pubblicazioni più recenti su quei temi (Figura 2). Ed inoltre, non c'è bisogno di accedere al sito di *CHEST* per vedere cosa c'è di nuovo, perché per tutte le raccolte di argomenti selezionate saranno disponibili avvisi per email o Feed RSS. Oltre ai vari argomenti continuerà ad essere offerta la Raccolta di Serie Speciali che sfrutteranno lo stesso sistema di avviso così che sarà possibile sapere in tempo reale quando verrà pubblicato un nuovo articolo (p.es. Ahead of the Curve, Topics in Practice Management, Translating Basic Research Into Clinical Practice).

Raccomandazioni

Anche se la lettura mentale non è ancora stata del tutto recepita, la nuova tecnologia strutturale del sito di *CHEST* ha marcato il proprio contenuto con una tassonomia di circa 60.000 termini medici che consentono di reperire un articolo o un abstract e quindi di navigare in modo approfondito nella letteratura. Saranno consentiti accessi facilitati sia negli articoli correlati alla ricerca e negli ACCP Board Review Books che nei motori di ricerca generali, come il PubMed, o specializzati per la ricerca di Linee Guida, come la National Guideline Clearinghouse. Gli argomenti più rilevanti o le raccolte di Sessioni Speciali saranno facilmente accessibili e consentiranno di scandagliare articoli relativi ad argomenti simili per una migliore prospettiva di analisi. E soprattutto, scopo principale delle raccomandazioni sarà quello di lasciar trasparire quanto sia agevole la possibilità di acquistare attraverso Amazon.com l'informazione clinica più recente di cui il medico (o il suo paziente) possa aver bisogno.

Telefono cellulare

La medicina è stata a lungo concupita dai telefoni cellulari prima del lancio degli smartphone o dei tablet. Se i medici si spostano fino al letto dei pazienti, a domicilio o in clinica, lo stesso dev'essere per l'informazione scientifica. Nell'ultimo trimestre del 2010, *CHEST* è stata in grado di rilasciare un app per iPAd, iPhone e iPod e con il lancio del nuovo sito sarà rilasciata un'altra app del tutto migliorata ed aggiornata (Figure 3-4). Il design non è stato modificato più di tanto (anche se lo sarà più

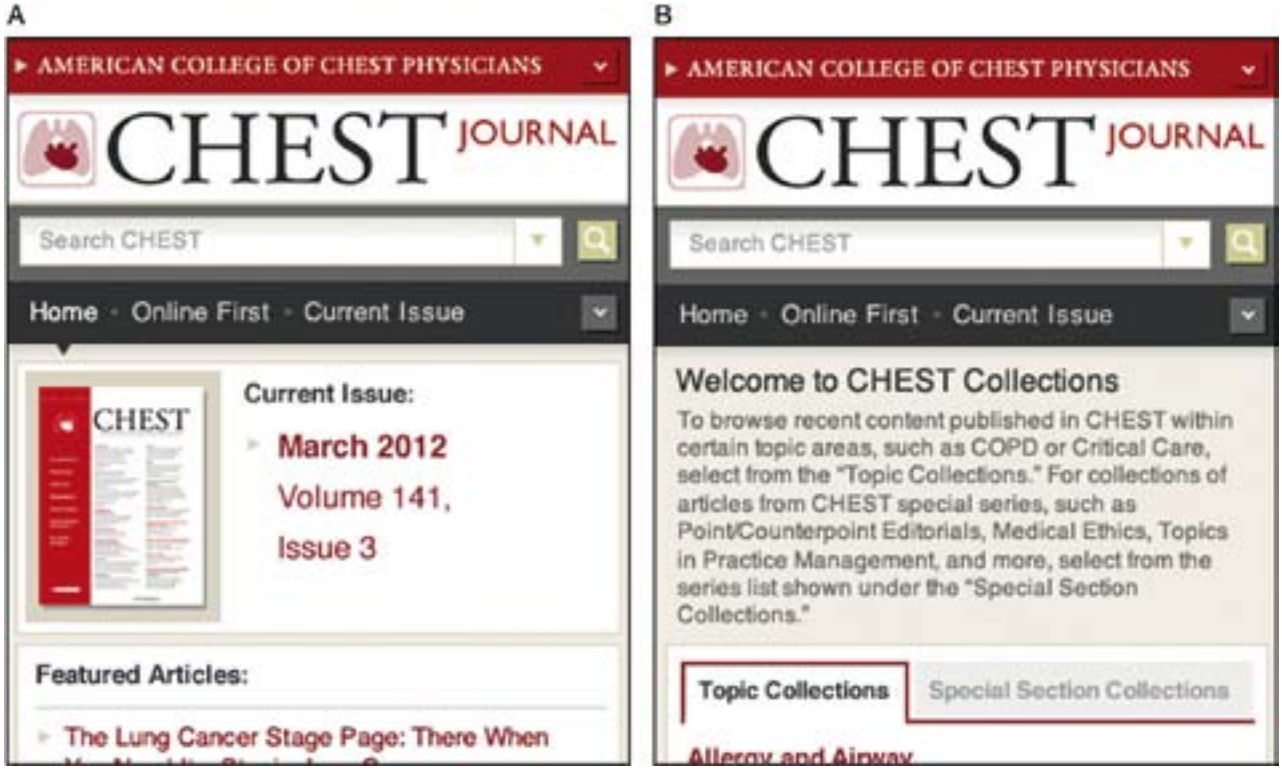


FIGURA 5. Sito di *CHEST* per telefono cellulare. Site. A, Homepage. B, Pagine di archivio.

avanti nel corso di quest'anno), ma è stato reso possibile l'accesso ai contenuti di tutte le raccolte dei 77 anni nei quali *CHEST* è stato pubblicato. E mentre l'app originale consentiva l'accesso solo ai tre fascicoli più recenti, la nuova app permette di esplorare l'intero archivio sia dall'icona del browsing che da quella del search. Le Linee Guida sono accessibili attraverso un altro link ed anche i podcast mensili di *CHEST* potranno essere visionati o solo ascoltati direttamente dall'app. La maggior parte delle migliori funzioni dell'app originale è stata mantenuta, come ad esempio la possibilità di salvare gli articoli preferiti, ripercorrere ciò che si è cercato, condividere articoli per email, osservare immagini, stilare note o registrarle in audio e tante altre cose.

Ovviamente *CHEST* non è solo per fruitori di dispositivi Apple, ma l'intero sito è stato ottimizzato per qualsiasi browser, telefono cellulare o smartphone si possegga (Figura 5). Insieme alle possibilità di ricercare articoli o il fascicolo più recente è possibile navigare o scaricare le Topic Collections o le Special Section Collections e tutte le altre aree del sito senza che nulla sia tagliato fuori. Alla fine dell'articolo o dei risultati della ricerca saranno incluse anche le raccomandazioni relative ad articoli di prossima pubblicazione su *CHEST*, PubMed o altre possibili fonti di ricerca.

IL FUTURO

Si può scommettere che nel prossimo futuro che scorre al nostro orizzonte la quantità di informazioni disponibili non diminuirà. Per giorni, mesi o anni ci saranno malattie di nuova scoperta da riclassificare ed altri aspetti della Medicina Toracica da chiarire e questa è una gran bella cosa! Oggi ogni professionista della sanità soffre per un sovraccarico di informazione, ma è pensabile che i cambiamenti apportati a *CHEST* lo possano aiutare a tagliare ciò che non serve ed a rendere disponibili le informazioni più utili e significative ovunque ci si trovi.

Il nostro obiettivo è rendere fruibili al tempo stesso sia risposte rapide a quesiti urgenti che approfondimenti di lettura. La promessa di questo editoriale è quella di identificare e pubblicare l'informazione maggiormente degna di rilievo e di interesse per il lettore. Speriamo, inoltre, che la nuova infrastruttura tecnologica possa essere utile per coniugare informazione e bisogni. Chiediamo solo di condividerla con i lettori in modo da poter andare incontro al meglio alle loro necessità.

Nicki Augustyn
Stephen J. Welch
Richard S. Irwin, MD, Master FCCP
Northbrook, IL

Affiliazioni: Editorial Office di *CHEST*.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti potenziali conflitti di interesse: la Sig.ra Augustyn ed il Sig. Welch sono impiegati a tempo pieno dell'American College of Chest Physicians in qualità di Direttore, Vice Presidente anziano e Redattore Capo della linea editoriale.
Dr Irwinè Editor in Chief della rivista e riceve una parte di stipendio dal College.
Corrispondenza: Nicki Augustyn, American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Rd, Northbrook, IL 60062; e-mail: naugustyn@chestnet.org
© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.
(CHEST 2012; 142(1):1-5)

RICONOSCIMENTI

Altri contributi: Gli autori desiderano ringraziare Cynthia T. French, MS, ANP-BC; Jean Rice per il contributo alla stesura dell'editoriale e alla realizzazione delle iniziative qui descritte e Vicki Tedeschi per il contributo alla stesura dell'editoriale e l'analisi dei contenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Irwin RS. The editorial stewardship of CHEST changes hands. *Chest.* 2005;128(1):1-3.
2. Irwin RS. The new "face" of CHEST heralds a new era. *Chest.* 2006;129(1):1-3.
3. Irwin RS. Becoming the journal of the future. *Chest.* 2008; 133(1):1-4.
4. Irwin RS, Augustyn N; Editorial Leadership Team. The journal and 2011: a time for stocktaking. *Chest.* 2011;139(1):2-5.
5. Irwin RS, Augustyn N, French CT, Rice J, Welch SJ; Editorial Leadership Team. Spread the word about the Journal in 2012: from impact factor to plagiarism and image falsification detection software. *Chest.* 2012;141(1):1-4.
6. World Health Organization. History of the development of the ICD. World Health Organization website. http://www. who. int/classifications/icd/en/HistoryOfICD.pdf. Accessed April 29, 2012.
7. World Health Organization. *International Classification of Diseases, Ninth Revision.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1978.
8. World Health Organization. *International Classification of Diseases, Tenth Revision.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en. Accessed May 13, 2012.
9. Hendricks CM. Foreword. *Dis Chest.* 1935;1(1):3.
10. Moss J. Ahead of the curve. *Chest.* 2011;140(2):275-276.

Quando si prescrive un'associazione ß$_2$-agonista long-acting/corticosteroide inalatorio dev'essere tenuto in considerazione il flusso ematico polmonare

Anni fa, abbiamo documentato che il formoterolo preso alle dosi raccomandate comportava un significativo declino della PaO_2,[1] ascrivibile all'effetto vasodilatatore polmonare mediato dai ß$_2$-adrenorecettori sul muscolo liscio dei vasi. Questo fenomeno è considerato pericoloso perché ridirige il flusso ematico verso regioni polmonari scarsamente ventilate, causando così un ulteriore peggioramento del rapporto ventilazione perfusione ($\dot{V}/\dot{Q}$) e dell'ipossiemia, aggravato dall'aumento della perfusione e del consumo d'ossigeno.[2] Tuttavia, abbiamo anche osservato che l'aggiunta di budesonide riduceva questo effetto del formoterolo.[1] Abbiamo giustificato questa interferenza della budesonide sull'impatto del formoterolo sulle tensioni dei gas ematici attraverso il potenziale documentato dei corticosteroidi di esercitare una riduzione acuta del flusso sanguigno polmonare.[3] I corticosteroidi possono interferire con l'uptake di noradrenalina da parte delle cellule del muscolo liscio delle arterie bronchiali umane (uptake extraneurale: uptake$_2$) e, conseguentemente, aumentare la concentrazione di noradrenalina nei siti degli α-adrenorecettori del muscolo liscio vascolare polmonare,[4] la cui stimolazione induce vasocostrizione.[5] Questo effetto potrebbe ridirigere il flusso ematico lontano dagli alveoli scarsamente ventilati in regioni che sono meglio ventilate, con ciò ottimizzando l'accoppiamento $\dot{V}/\dot{Q}$ ed il mantenimento di una PaO_2 sistemica adeguata. Successivamente, abbiamo anche fornito le evidenze di un'azione protettiva del fluticasone sulla riduzione della PaO_2 indotta dal salmeterolo.[6]

In questo numero di *CHEST* (vedi pagina 43), Mendes e coll.[7] hanno documentato che, in soggetti con asma moderata, il salmeterolo ha un'azione vasodilatatrice acuta nelle vie aeree. L'aggiunta di fluticasone propionato, che per se causa vasocostrizione, non attenua la vasodilatazione indotta dal salmeterolo. Gli autori non sono stati capaci di spiegare il meccanismo di questa interazione presumibilmente non genomica tra il fluticasone propionato ed il salmeterolo. Tuttavia, essi suggeriscono che l'interazione immediata tra un ß$_2$-agonista long-acting (LABA) ed un corticosteroide inalatorio (ICS) nella regolazione del flusso ematico delle vie aeree può servire ai pazienti con asma perché promuove la

clearance dei mediatori infiammatori, compresi gli spasmogeni dalle vie aeree, e possibilmente contrasta il raffreddamento e l'essiccamento delle vie aeree durante l'iperventilazione, il trigger ipotizzato della broncocostrizione indotta da esercizio.

L'articolo conferma che è l'effetto vasodilatatore dei $ß_2$-agonisti[7] che, sebbene pericoloso quando si considera la circolazione polmonare, in alcune condizioni è utile terapeuticamente. Infatti, i $ß_2$-agonisti sono capaci di svolgere effetti acuti benefici sull'emodinamica polmonare in pazienti che soffrono di ipertensione polmonare associata a BPCO.[8]

L'effetto dei corticosteroidi sui vasi delle vie aeree è il reale punto critico che dev'essere chiarito. Crediamo che la vasocostrizione indotta dai corticosteroidi sia realmente utile perché può migliorare l'azione dei broncodilatatori per via inalatoria diminuendo la loro clearance dalle vie aeree. In effetti, abbiamo documentato la rapida insorgenza d'azione del formoterolo quando associato ad un ICS e dimostrato che l'insorgenza della broncodilatazione con formoterolo/beclometasone e formoterolo/budesonide sono simili e migliori del formoterolo preso da solo.[9]

In effetti, la rapida insorgenza d'azione può rappresentare un significativo beneficio dovuto alla componente reversibile della limitazione al flusso aereo. Per giustificare la più rapida insorgenza d'azione della broncodilatazione del formoterolo quando è associato ad un ICS, possiamo invocare non soltanto la riduzione del flusso ematico delle vie aeree, ma anche gli effetti non genomici dei corticosteroidi, come le interazioni fisicochimiche con le membrane cellulari (effetti non genomici non specifici) e gli effetti non genomici mediati dai recettori dei glucocorticoidicitosolici e gli effetti non genomici mediati dai recettori dei glucocorticoidi legati alle membrane.[9] Fermamente convinti di questa possibilità terapeutica, ci chiediamo se esistano queste differenze tra le circolazioni bronchiali e polmonari e/o nell'interazione tra i corticosteroidi e i LABA che possano giustificare la conclusione di Mendes e coll.[7]

Il polmone è servito da due sistemi circolatori, il sistema polmonare ed il sistema bronchiale.[10] La circolazione polmonare è un sistema a basse resistenze ed alto flusso che è principalmente progettato per supportare l'ossigenazione del sangue, con funzioni secondarie di scambio dei nutrienti e dei liquidi nel parenchima. La circolazione bronchiale, che è di origine sistemica, costituisce < 1% del flusso sanguigno polmonare e non partecipa all'ossigenazione del sangue. Tuttavia, è il principale fornitore di nutrienti e di ossigeno per le vie aeree. La circolazione polmonare nasce dal ventricolo destro, mentre la circolazione bronchiale dall'aorta. Queste origini distinte assicurano la separazione funzionale fra i due letti vascolari. Tuttavia, alla fine del loro deflusso, i sistemi si uniscono poiché il flusso bronchiale lascia il polmone attraverso la rete venosa polmonare. Il modesto contributo della circolazione bronchiale sul flusso ematico del polmone indica che non partecipa significativamente allo scambio dei gas e suggerisce che l'impatto dell'effetto vasodilatatorio dei $ß_2$-agonisti sullo squilibrio $\dot{V}/\dot{Q}$ è piccolo e non importante.

I corticosteroidi hanno la capacità unica di inibire i trasportatori cationici organici sensibili al potenziale della membrana (OCT) attraverso un meccanismo acuto, non trascrizionale. Kumaer e colleghi[3] hanno dimostrato quest'azione sull'OCT nelle cellule muscolari lisce vascolari delle vie aeree e proposto che è responsabile della rapida azione vasocostrittrice delle vie aeree degli ICS. Successivamente, Horvath e colleghi[11] hanno dimostrato che gli ICS interferiscono acutamente sull'uptake cellulare del formoterolo da parte delle cellule del muscolo liscio delle vie aeree e anche delle cellule del muscolo liscio vascolare, un meccanismo attraverso il quale i corticosteroidi potrebbero inibire la clearance/rimozione vascolare dei broncodilatatori cationici dalle vie aeree. Al contrario del formoterolo, non è stata osservata alcuna interazione tra l'uptake cellulare del salmeterolo lipofilo.[11] Per questa ragione, essi hanno suggerito che gli ICS compromettono l'accesso del formoterolo ai bersagli sulle cellule muscolari lisce vascolari delle vie aeree, mentre il salmeterolo non richiede nessun trasportatore per la penetrazione tissutale. Se questo è il caso, è plausibile che il fluticasone propionato non attenua la vasodilatazione indotta dal salmeterolo sui vasi bronchiali come osservato da Mendes e coll.[7] Al contrario, dato che le cellule epiteliali delle vie aeree hanno una bassa espressione di OCT3, il trasporto epiteliale delle vie aeree del formoterolo non può essere inibito dai corticosteroidi perché è adsorbito dai trasportatori epiteliali non sensibili ai corticosteroidi.[11] La riduzione indotta dai corticosteroidi del flusso sanguigno delle vie aeree ed anche gli effetti non genomici dei corticosteroidi sono spiegazioni ragionevoli per il fatto che l'insorgenza della broncodilatazione con formoterolo/ICS è più veloce del formoterolo da solo.[9]

Sono necessari ulteriori esperimenti per chiarire molti punti che sono ancora oscuri. Tuttavia, i dati attualmente a nostra disposizione indicano che l'importanza dell'associazione LABA/ICS nel trattamento dei pazienti con limitazione al flusso aereo va oltre il mero impatto sul muscolo liscio delle vie aeree o la componente infiammatoria.

Mario Cazzola, MD, FCCP
Roma, Italia
Maria Gabriella Matera, MD, PhD
Napoli, Italia

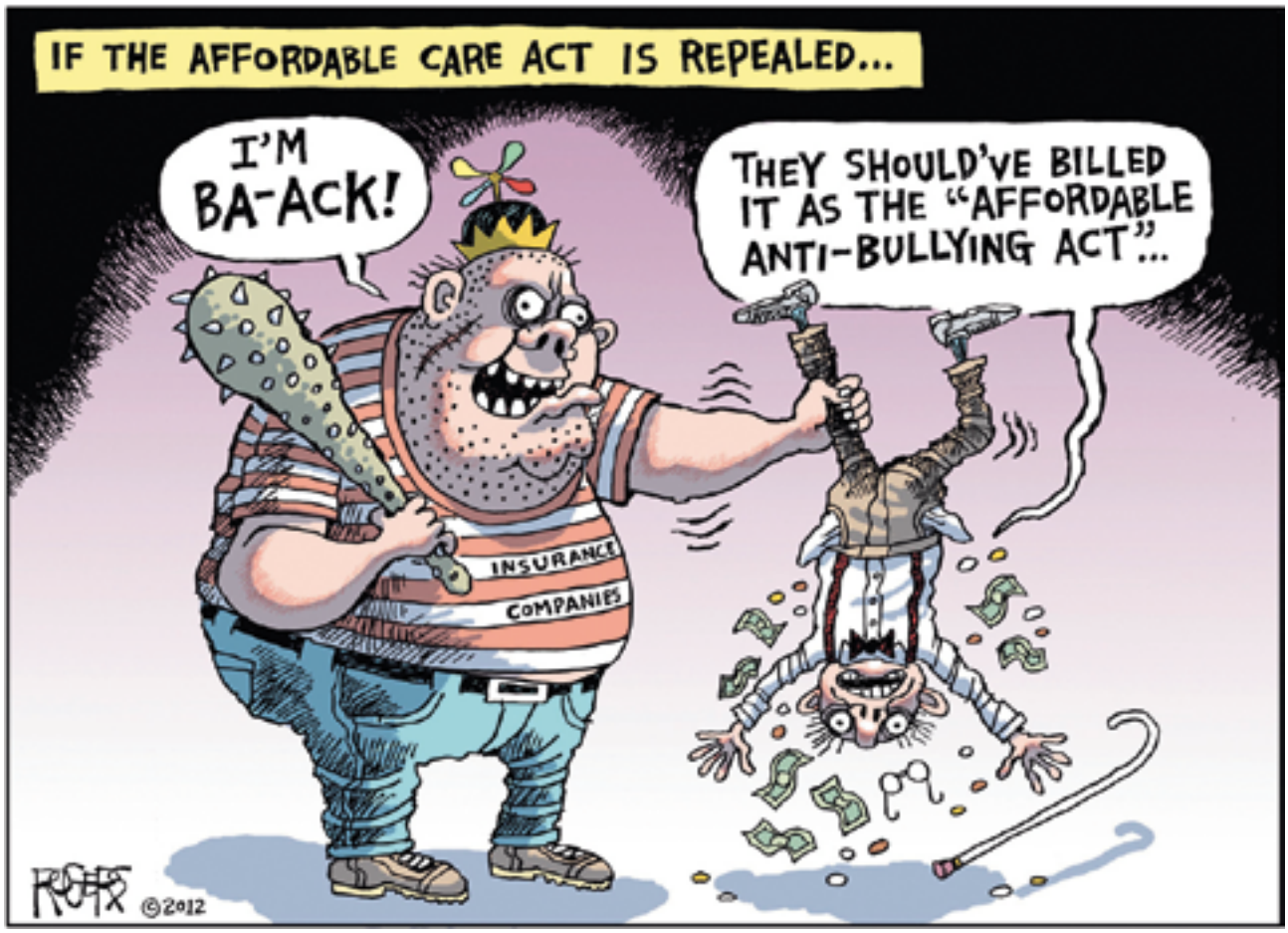
Affiliazioni: Department of Internal Medicine (Dr Cazzola), University of Rome Tor Vergata, and Department of Pulmonary Rehabilitation (Dr Cazzola), San Raffaele Pisana; and Department of Experimental Medicine (Dr Matera), Second University.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr Cazzola ha ricevuto onorari per relazioni e consulenze e/o supporto finanziario per partecipazioni a congressi da Abbott, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Dey, GlaxoSmithKline, Lallemand, Menarini Farmaceutici, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Sanovel, Sigma Tau e Valeas. Dr Matera ha ricevuto onorari per relazioni e consulenze e/o supporto finanziario per partecipazioni a congressi da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Novartis, Nycomed e Pfizer.
Corrispondenza: Mario Cazzola, MD, FCCP, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italy; e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it
© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(5):1134-1136)

Bibliografia

1. Cazzola M, Noschese P, De Michele F, D'Amato G, Matera MG. Effect of formoterol/budesonide combination on arterial blood gases in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med.* 2006;100(2):212-217.
2. Polverino E, Gómez FP, Manrique H, et al. Gas exchange response to short-acting ß$_2$-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):350-355.
3. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):918-921.
4. Horvath G, Lieb T, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25(4):500-506.
5. Salvi SS. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest.* 1999;115(6):1708-1719.
6. Andò F, Ruggeri P, Girbino G, Cazzola M. Tiotropium and salmeterol/fluticasone combination do not cause oxygen desaturation in COPD. *Respir Med.* 2008;102(6):815-818.
7. Mendes ES, Rebolledo P, Wanner A. Acute effects of salmeterol and fluticasone propionate alone and in combination on airway blood flow in patients with asthma. *Chest.* 2012; 141(5):1184-1189.
8. Cazzola M, Mantero A, Santus P, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(3):258-264.
9. Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, Biscione G, Cardaci V, Matera MG. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone modulite and formoterol/budesonide turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. P*ulm Pharmacol Ther.* 2011;24(1):118-122.
10. Bhattacharya J. Lung neovascularization: a tale of two circulations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(3): L417-L418.
11. Horvath G, Mendes ES, Schmid N, et al. The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting beta2-agonists by airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(5):1103-1109.

SECOND OPINION BY ROB ROGERS



Il Punto: la pleurodesi con talco dovrebbe essere la prima scelta nel trattamento del versamento pleurico maligno? Sì

Abbreviazioni: IPC = catetere endopleurico a permanenza; MPE = versamento pleurico maligno; TS = talco sospeso in soluzione salina ed iniettato nel cavo pleurico; TTP = talcaggio per via toracoscopia

Il versamento pleurico maligno (MPE) rappresenta il 22% di tutti i versamenti pleurici, e negli Stati Uniti ne vengono annualmente diagnosticati più di 150.000 casi all'anno.[1] Un carcinoma localizzato a qualunque organo può metastatizzare alla pleura, e quando vengono riscontrate cellule neoplastiche nel liquido o nel tessuto pleurico, ciò significa disseminazione della malattia e pessima prognosi. La sopravvivenza mediana dopo diagnosi di MPE va da 4 a 6 mesi e dipende dal tipo di neoplasia primitiva.[2]

Nel corso della malattia, sviluppano un versamento pleurico maligno sintomatico circa il 50% dei pazienti affetti da carcinoma mammario, il 25% di quelli affetti da carcinoma polmonare e circa il 90% di quelli affetti da mesotelioma (Figura 1).[2,3] Nonostante la toracentesi fornisca un efficace effetto sintomatico, molti versamenti recidivano entro un mese, e la toracentesi non dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta se i pazienti hanno un buon indice di Karnofsky (> 30) o un ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status = 1.[4,5] Infatti, eseguire ripetute toracentesi espone al rischio di provocare pneumotorace ed empiema e, favorendo il costituirsi di adesioni pleuriche, impedisce il successo di procedure di drenaggio e toracoscopie effettuate in un secondo tempo.[2]

L'MPE viene trattato in maniera efficace mediante il drenaggio completo del liquido pleurico e la somministrazione intrapleurica di agenti sclerosanti. Per una pleurodesi efficace, è necessario che il polmone sottostante si riespanda perché si verifichi l'apposizione delle pleure parietale e viscerale, e la pleurodesi può così essere provocata instillando un agente sclerosante nello spazio pleurico attraverso un drenaggio intercostale o un catetere di piccolo calibro oppure con un talcaggio in toracoscopia (TTP).[6-8] Gli agenti sclerosanti più comunemente usati sono il talco, i derivati della tetraciclina e la bleomicina.[1,2,8] Il talco dà una percentuale di successi che varia dall'81 al 100%, in confronto a quella variabile tra il 65 ed il 76% ottenuta con i derivati della tetraciclina e del 61% fornita dall'impiego della bleomicina.[1,2,8,9] Febbre e dolore toracico di tipo pleurico sono più spesso osservati dopo l'impiego del talco, ed è stata riportata la comparsa di ARDS dopo talcaggio "slurry" (TS) nel Regno Unito e negli Stati Uniti, dove viene impiegato talco costituito da particelle molto piccole (il 50% delle particelle ha una dimensione < 15 µm).[10,11] Maskell e coll.[12] hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a pleurodesi con questo tipo di talco avevano un gradiente di ossigeno arterioso-aleveolare maggiore dei pazienti che erano stati trattati con talco "calibrato", le cui particelle erano tutte di dimensioni > 15 µm. In uno studio multicentrico comprendente 558 pazienti affetti da MPE e sottoposti a TTP impiegando quest'ultimo tipo di talco, non sono stati registrati casi di decessi, ARDS o polmoniti.[13]

Una revisione sistematica del Cochrane database di 36 studi randomizzati controllati, comprendente 1466 pazienti sottoposti a pleurodesi, supporta la procedura sclerosante intrapleurica al fine di prevenire la recidiva di versamento, con il talco quale agente sclerosante di scelta ed il talcaggio per via toracoscopica (TTP) come tecnica di preferenza nel caso di pazienti che hanno un buon performance status.[14] Un'altra revisione sistematica pure riporta una significativa riduzione della recidiva di MPE seguente TTP piuttosto che TS.[15] Nonostante uno studio intergruppo di fase III mostri risultati comparabili tra 2 gruppi di pazienti randomizzati a ricevere TTP e TS, i pazienti sottoposti a toracoscopia riferivano maggiore comfort e sicurezza. I versamenti pleurici secondari di origine polmonare e mammaria sono quelli che meglio vengono palliati attraverso la TTP.[16] Stefani e coll.,[17] che hanno randomizzato 109 pazienti a TTP e TS, hanno dimostrato una più immediata pleurodesi (87,5% vs 73%) nonché una migliore percentuale di pleurodesi permanente (82% vs 62%) in favore della TTP. È stato osservato che il versamento pleurico maligno con basso pH (< 7,3)

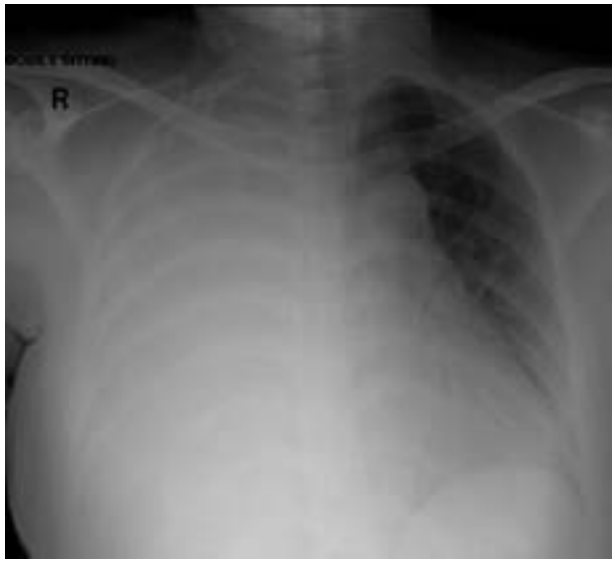


FIGURA 1. Cancro della mammella con versamento pleurico destro massivo e spostamento controlaterale del mediastino.

dà un risultato superiore quando trattato con TTP in confronto al TS (81% vs 55%), poiché le loculazioni intrapleuriche associate al basso pH possono essere lisate durante la toracoscopia, favorendo il completo drenaggio pleurico.[18] Quando è stato effettuato un sondaggio su 859 medici che, complessivamente, hanno eseguito > 8300 pleurodesi in un anno in pazienti affetti da versamento pleurico, è risultato che la maggioranza preferisce il talco rispetto agli altri agenti sclerosanti perché lo percepiscono di maggiore efficacia, e preferiscono la TTP rispetto al TS.[19] Tali medici hanno anche osservato un prolungamento della sopravvivenza in pazienti che hanno ottenuto una pleurodesi efficace, compresi quelli affetti da mesotelioma maligno.[20,21] Ciò potrebbe essere attribuito ad altre azioni del talco, come la capacità di causare l'apoptosi in vitro delle cellule cancerose polmonari e del mesotelioma, come pure la capacità di alterare il microambiente angiogenico e biologicamente attivo dello spazio pleurico, attraverso la creazione di un ambiente angiostatico dovuto all'induzione di endostatina.[22-24]

FIGURA 2. Polmone destro coartato dopo drenaggio del liquido pleurico.

Si può sostenere che, poiché l'obiettivo primario è la palliazione, i cateteri endopleurici a permanenza (IPC), originariamente destinati a pazienti con polmoni coartati, impossibilitati a riespandersi (Figura 2), affetti da versamenti saccati provocati da tentativi di pleurodesi falliti, e pazienti affetti da neoplasie avanzate con scarsa probabilità di sopravvivenza a lungo termine, rappresenterebbero un'alternativa alla pleurodesi.[9,25] Un IPC è inserito ambulatoriamente mediante tecnica di tunnellizzazione, e fornisce un accesso allo spazio pleurico per il drenaggio del liquido quando la sintomatologia si ripresenta. La maggioranza dei pazienti con MPE ottiene un immediato beneficio sintomatico, a prescindere dal tipo di neoplasia primitiva, che viene mantenuto fino a 30 giorni, e la maggior parte non ha richiesto procedure successive. In circa il 40% di questi pazienti si verifica la pleurodesi spontanea dopo 2-6 settimane di permanenza del catetere endopleurico.[25] Il cattivo funzionamento del catetere (9,1%), lo pneumotorace che richiede il posizionamento di drenaggio toracico (5,9%), il dolore (5,6%) ed il blocco del catetere (3,7%) sono le complicanze più frequentemente riscontrate, mentre empiema (2,8%), celluliti (3,4%) e metastasi da inseminazione lungo il tragitto del catetere (1%), sono meno comuni.[26] Il catetere può danneggiarsi durante la rimozione il che può portare alla rottura iatrogena dell'IPC: i pazienti devono imparare a prendersi cura dell'IPC, e l'IPC può essere costoso. In uno studio che ha analizzato i costi, è stato riscontrato che la pleurodesi mediante tubo di drenaggio toracico era più conveniente dell'IPC se la sopravvivenza del paziente era > 6 settimane.[27] I costi saranno una considerazione importante da fare, quando lo sviluppo di agenti chemioterapici più efficaci, mirati a livello molecolare si tradurrà in un aumento della sopravvivenza.[28] Le prove presentate danno slancio alla TTP quale trattamento di scelta nei pazienti con versamento pleurico maligno.

Pyng Lee, MD, FCCP
Singapore

Affiliazioni: Division of Respiratory and Critical Care Medicine, National University Hospital, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.
Corrispondenza: Pyng Lee, MD, FCCP, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, National University Hospital, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, NUHS Tower Block, Level 10, 1E Kent Ridge Rd, Singapore 119228; e-mail: pyng_lee@nuhs.edu.sg
© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.
(CHEST 2012; 142(1):15-17)

Bibliografia

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5): 1987-2001.
2. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(suppl 2):ii32-ii40.
3. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer.* 1974;33(4):916-922.
4. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest.* 2000;117(1):73-78.
5. Ozyurtkan MO, Balci AE, Cakmak M. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion. *Eur J Intern Med.* 2010;21(1):30-34.
6. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest.* 1994;106(2):342-346.
7. Steger V, Mika U, Toomes H, et al. Who gains most? A 10-year experience with 611 thoracoscopic talc pleurodeses. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):1940-1945.
8. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med.* 1994; 120(1):56-64.
9. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2008;13(1):5-20.
10. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest.* 1994;106(4): 1215-1222.
11. Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet.* 1997; 349(9047):251-252.
12. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):377-382.
13. Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet.* 2007;369(9572):1535-1539.
14. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1(1):CD002916.
15. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):829-838.
16. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al; Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005;127(3):909-915.
17. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(6):827-832.
18. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):432-436.
19. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest.* 2003;124(6): 2229-2238.
20. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest.* 2000;117(1):87-95.
21. Aelony Y, Yao JF. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology.* 2005;10(5):649-655.
22. Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G, Antony VB. Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 pt 1):595-600.
23. Lee P, Sun L, Lim CK, Aw SE, Colt HG. Selective apoptosis of lung cancer cells with talc. *Eur Respir J.* 2010;35(2): 450-452.
24. Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, et al. Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction. *Eur Respir J.* 2007;29(4):761-769.
25. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest.* 2006;129(2):362-368.
26. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011; 26(1):70-76.
27. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. *J Palliat Med.* 2010;13(1):59-65.
28. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5311-5320.

Contrappunto: la pleurodesi con talco dovrebbe essere la prima scelta per il trattamento dei versamenti pleurici neoplastici? No

Il tumore maligno è una delle cause più comuni di versamento pleurico essudativo, con una incidenza annuale di 200.000 casi negli USA.[1] Molti pazienti affetti da versamento pleurico neoplastico hanno una qualità di vita che è peggiorata dalla dispnea. Se questo sintomo viene alleviato dalla toracentesi eva-

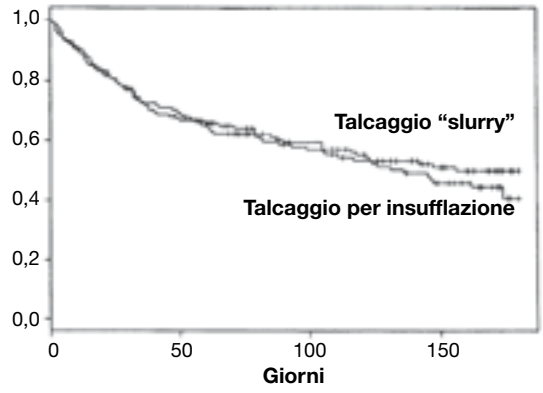
cuativa, allora potrebbe essere indicato attuare una procedura in grado di prevenire l'accumulo di liquido nel cavo pleurico. Se il paziente non è sintomatico, non viene raccomandato alcun trattamento. La maggior parte dei pazienti affetti da versamenti pleurici di piccola entità che non producono sintomi, non diverranno mai sintomatici.[2]

Non è ancora chiaro quale sia il modo migliore per prevenire l'accumulo di liquido pleurico. In generale, le due principali procedure a disposizione sono l'impianto di un catetere intrapleurico e la creazione di una pleurodesi. La pleurodesi si crea quando viene iniettata nello spazio pleurico una sostanza in grado di indurre infiammazione. Tale iniezione può essere fatta attraverso un drenaggio pleurico oppure durante una toracoscopia. Gli agenti impiegati allo scopo di produrre l'infiammazione pleurica includono: talco, derivati della tetraciclina, nitrato d'argento, povidone e farmaci antineoplastici.

Sono tre i punti affrontati in questo editoriale: 1) la pleurodesi dà risultati migliori rispetto all'impianto di un catetere endopleurico a permanenza? 2) la pleurodesi effettuata in toracoscopia dà risultati migliori rispetto alla pleurodesi effettuata attraverso un drenaggio pleurico? 3) il talco è superiore agli altri agenti impiegati per produrre la pleurodesi?

La pleurodesi dà migliori risultati rispetto a quelli forniti dall'impianto di un catetere endopleurico a permanenza? Nello studio originale concernente l'impiego del catetere endopleurico, 144 pazienti affetti da versamento pleurico neoplastico, sintomatici, venivano randomizzati a ricevere il catetere endopleurico a permanenza con drenaggio intermittente ogni 48 ore oppure la pleurodesi con doxiciclina.[3] Questi autori concludevano che l'impiego del catetere endopleurico era vantaggioso perché non richiedeva ospedalizzazione. Tremblay e coll.[4] hanno successivamente riportato una serie comprendente 250 procedure di inserzione di catetere endopleurico tunnellizzato in 223 pazienti. La maggior parte di questi cateteri venivano collocati con procedura che non richiedeva ricovero, ed il 90,1% dei pazienti non necessitavano di ulteriori procedure ipsilaterali.[4] Gli autori concludevano che l'impiego del catetere endopleurico a permanenza dovrebbe essere considerato la prima linea di trattamento del versamento pleurico neoplastico.[4] Warren e coll.[5] hanno riportato una serie di 231 cateteri endopleurici posizionati in 202 pazienti; 210 di questi cateteri sono stati inseriti in pazienti non ricoverati. Gli autori hanno riportato di essere stati in grado di rimuoverne il 58%, e la recidiva di versamento si è verificata in solo 5 di questi 134 pazienti (3,8%).[5] Van Meter e coll.[6] hanno recentemente riesaminato 19 studi, considerando un totale di 1370 pazienti affetti da versamento pleurico maligno trattati con cateteri endopleurici tunnellizzati. Essi hanno riportato che il miglioramento della sintomatologia si verificava nel 95,6% dei pazienti, e la pleurodesi spontanea avveniva nel 45,6% dei casi. Le complicanze serie erano rare ed includevano l'empiema nel 2,85% dei casi. Questi autori concludevano sottolineando la necessità di studi prospettici randomizzati che confrontino l'efficacia del posizionamento di cateteri endopleurici tunnellizzati e quella della pleurodesi prima di raccomandare definitivamente il catetere endopleurico a permanenza quale prima linea di trattamento del versamento pleurico neoplastico. Uno studio recente ha confrontato il numero di giorni di ospedalizzazione di 34 pazienti in cui è stato posizionato in elezione un catetere endopleurico a permanenza e di 31 pazienti che, sempre in elezione, sono stati sottoposti a pleurodesi con talco.[7] Tale studio ha riportato che la mediana dei giorni di ospedalizzazione era significativamente più alta nel gruppo di pazienti sottoposti a pleurodesi (18 giorni) rispetto al gruppo dei pazienti trattati con il catetere (6,5 giorni). Inoltre, la mediana dei giorni di ospedalizzazione correlati al versamento era significativamente maggiore nel gruppo sottoposto a pleurodesi (10 giorni) che nel gruppo dei sottoposti a cateterizzazione endopleurica (3 giorni). I pazienti del gruppo trattato con catetere endopleurico hanno anche trascorso una minor percentuale del tempo di vita residuo in ospedale (8,0) rispetto al gruppo sottoposto a pleurodesi (11,2%). Così, pare che l'impianto di un catetere endopleurico a permanenza sia una procedura attuabile per il trattamento pleurico maligno.

Tempo di recidiva del versamento pleurico neoplastico



Numero di pazienti a rischio a determinate scadenze temporali

Trattamento	0 giorni	30 giorni	60 giorni	90 giorni	120 giorni	150 giorni	180 giorni
Slurry	221	135	89	66	59	44	26
Insufflazione	228	144	84	61	51	38	19
Totale	449	279	173	127	110	82	45

FIGURA 1. Tempi di recidiva del versamento pleurico neoplastico nei pazienti trattati con talcaggio "slurry" e talcaggio per insufflazione. Notare che le curve sono molto ravvicinate, con un leggero vantaggio per il talcaggio "slurry". (Riprodotto con il permesso di Dresler e coll.[8])

Se viene effettuata la pleurodesi, i risultati della procedura in toracoscopia sono superiori a quelli ottenibili se la pleurodesi viene effettuata attraverso un tubo di drenaggio? Lo studio randomizzato controllato più consistente dal punto di vista numerico è stato pubblicato da Dresler e coll.[8] In questo studio multicentrico, 482 pazienti sono stati randomizzati a ricevere da 4 a 5 gr di talco, alcuni attraverso il tubo di drenaggio toracico, con il talco sospeso in 100 ml di soluzione salina (metodica "slurry"), altri in cui il talco veniva insufflato durante una toracoscopia. Le curve di Kaplan-Meier per determinare la proporzione di pazienti con recidiva erano essenzialmente sovrapponibili con un vantaggio molto piccolo a favore del gruppo sottoposto a "slurry" (Figura 1).[8] In questo studio, l'analisi dei sottogruppi mostrava che pazienti affetti da carcinoma del polmone o della mammella trattati in toracoscopia avevano un tasso di recidiva a 30 giorni più basso (18%) rispetto ai pazienti trattati attraverso il tubo di drenaggio (33%). Il solo altro studio randomizzato[9] di comparazione di cui sono a conoscenza, ha pure concluso che l'insufflazione di talco per via toracoscopia non era superiore al talcaggio "slurry" nel trattamento del versamento pleurico maligno. In questo studio numericamente più ristretto, 57 pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei due trattamenti e veniva riportato che non c'erano differenze tra i due gruppi in termini di recidiva, durata della permanenza del greggio toracico e complicanze.[9] Poiché l'insufflazione di talco richiede più risorse, si conclude che il talcaggio "slurry" potrebbe essere considerato la procedura di scelta nel trattamento del versamento pleurico sintomatico nei pazienti che non avevano un polmone coartato.[9] Ciononostante, se la diagnosi di malignità viene fatta in toracoscopia, allora è ragionevole iniettare un agente sclerosante nel tentativo di procurare la pleurodesi.

Se viene tentata la pleurodesi, quale agente dovrebbe essere impiegato? Il talco è l'agente sclerosante più comunemente usato dagli pneumologi nei Paesi di lingua inglese.[10] La ragione di ciò è dovuta al fatto che il talco è largamente disponibile, poco costoso e percepito come efficace. Ma, come mostrato in Figura 1, il talco non è sempre sicuramente efficace, perché entro 50 giorni più del 30% dei pazienti trattati ha una recidiva. Molti diversi agenti sono stati iniettati nel cavo pleurico nel tentativo di produrre la pleurodesi, inclusi i derivati della tetraciclina,[1] il nitrato d'argento,[11] lo iodopovidone,[12] e la bleomicina.[1] Non c'è una evidenza convincente che il talco sia superiore ad altri agenti, perché ci sono pochi studi randomizzati controllati che confrontano i differenti agenti.

Una preoccupazione circa il talco è che la sua somministrazione intrapleurica sia stata associata allo sviluppo di ARDS ed alla morte in alcuni pazienti. L'incidenza di ARDS varia in modo marcato nelle diverse serie, e la maggior parte dei casi riportati appartengono a studi statunitensi. Nello studio di Dresler e coll.[8] discusso in precedenza vi erano 13 morti per cause respiratorie su 449 pazienti (2,9%). Maskell e coll.[13] hanno randomizzato 20 pazienti con versamento pleurico maligno a ricevere 20 mg/kg di tetraciclina o 4 gr di talco misto, con la maggior parte delle particelle < 15 µm. Essi hanno riportato che i pazienti che ricevevano il talco misto avevano una riduzione significativamente maggiore della clearance dell'acido dietilene-ammino pentacetico e della saturazione arteriosa di ossigeno, nonché un aumento significativamente maggiore della proteina C-reattiva.[12] Sembra che questo danno acuto del polmone dipenda dalla grandezza delle particelle di talco usato. Maskell e coll.[13] hanno randomizzato 48 pazienti a ricevere talco misto o talco in cui la maggior parte delle particelle < 15 µm erano state rimosse. Questi autori hanno riportato che i pazienti che hanno ricevuto il secondo tipo di talco avevano una riduzione meno marcata della PaO_2 e minore aumento della proteina C-reattiva. In uno studio prospettico multicentrico open-label, di Janssen e coll.,[14] in 558 pazienti affetti da versamento pleurico neoplastico trattati con 4 gr di talco costituito da particelle di grosso calibro, non sono stati riportati casi di ARDS. Comunque, 7 pazienti hanno sviluppato infiltrati polmonari, attribuiti all'edema postriespansione polmonare in 2, edema polmonare cardiogeno in 1 ed insufficienza respiratoria non dovuta al talco in 1.[13] Non sono convinto che gli infiltrati polmonari in alcuni di questi pazienti non siano dovuti al talco. In generale, quando si decide di usare il talco come agente sclerosante, dovrebbe essere usato solo talco con particelle di dimensioni più grandi.

In definitiva, il catetere endopleurico a permanenza è una ragionevole alternativa alla pleurodesi per molti pazienti, ed appare essere associato a pochi giorni di ospedalizzazione. Non esiste una buona evidenza che la pleurodesi in via toracoscopia sia sempre più efficace della pleurodesi via tubo di drenaggio pleurico. Il talco è l'agente più comunemente usato per la pleurodesi, ma dovrebbe essere impiegato solo talco costituito da particelle di grosso calibro. Ragionevoli alternative al talco sono i derivati della tetraciclina, il nitrato d'argento e lo iodopovidone. Sono necessari studi controllati randomizzati per identificare il modo migliore per trattare i pazienti affetti da versamento pleurico neoplastico.

Richard W. Light, MD, FCCP
Nashville, TN

Affiliazioni: Division of Allergy, Pulmonary, Immunology and Critical Care, Vanderbilt University.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: L'autore ha dichiarato a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr Light ha fatto parte del comitato consultivo ed consulente della CareFusion, che produce cateteri endopleurici Pleurx, e la CareFusion ha fornito il supporto per alcune sue conferenze.
Corrispondenza: Richard W. Light, MD, FCCP, Vanderbilt University, 2201 W End Ave, Nashville, TN 37235; e-mail: rlight98@yahoo.com
© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 142(1):15-17)

BIBLIOGRAFIA

1. Light RW. *Pleural Diseases.* 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007.
2. Tremblay A, Robbins S, Berthiaume L, Michaud G. Natural history of asymptomatic pleural effusions in lung cancer patients. *J Bronchol.* 2007;14(14):98-100.
3. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer.* 1999;86(10):1992-1999.
4. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest.* 2006;129(2):362-368.
5. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):1049-1055.
6. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011;26(1):70-76.
7. Fysh ETH, Waterer GW, Kendall P, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion [published online ahead of print March 8, 2012]. *Chest.* doi:10.1378/chest.11-2657.
8. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al; Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005;127(3):909-915.
9. Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(6):1655-1658.
10. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest.* 2003;124(6):2229-2238.
11. Paschoalini M da S, Vargas FS, Marchi E, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest.* 2005;128(2):684-689.
12. Neto JD, de Oliveira SF, Vianna SP, Terra RM. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology.* 2010;15(1):115-118.
13. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):377-382.
14. Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet.* 2007;369(9572):1535-1539.

Replica del Dr Lee

I versamenti pleurici maligni (MPE) trattati con semplice aspirazione e drenaggio attraverso un tubo intercostale, senza l'instillazione di agenti sclerosanti, sono associati ad un alto tasso di recidiva. In un'indagine condotta su più di 800 medici che hanno eseguito, complessivamente, più di 8000 pleurodesi, il talcaggio in toracoscopia (TTP) era preferito al talcaggio slurry (TS).[1] Il database Cochrane e revisioni sistematiche della letteratura hanno pure mostrato risultati migliori con la TTP piuttosto che con il TS.[2,3] Nonostante il tasso complessivo di successo nello studio intergruppo di fase III che confrontava TTP e TS fosse simile, TTP ha fornito più comfort e sicurezza ed è stato più efficace dello slurry per i versamenti secondari a tumore del polmone e della mammella, che rappresentano dal 50 al 65% di tutti i versamenti pleurici maligni.[4] Inoltre, Aelony e Yao[5] riportano una migliore sopravvivenza dopo talcaggio per mesotelioma, ed il 90% dei pazienti affetti da mesotelioma svilupperanno un versamento pleurico sintomatico durante il corso della malattia.[6] Dallo studio intergruppo di fase III1 sono stati esclusi i pazienti con polmoni coartati a causa di un esteso interessamento pleurico da parte del tumore e della presenza di saccature pleuriche, presenti fino al 30% dei casi di MPE e sono la causa principale del mancato successo della pleurodesi. La toracoscopia facilita la lisi delle aderenze pleuriche, promuove il drenaggio delle sacche pleuriche, permettendo al polmone sottostante di riespandersi e migliorando le probabilità di successo della pleurodesi.[7]

Il Dr Light[8] ha citato la relazione tra uso di talco e l'insorgenza di insufficienza respiratoria acuta. Vorrei ribadire che non è stato osservato alcun caso di insufficienza respiratoria acuta in 558 pazienti sottoposti a talcaggio in toracoscopia con talco costituito da particelle di dimensioni più grandi. I risultati riaffermano che l'insufficienza respiratoria è attribuibile al talco costituito da particelle più piccole, che è una considerazione importante per la sicurezza.[9] Poiché vi sono pochi studi randomizzati controllati che confrontino i differenti agenti sclerosanti, come sottolineato dal Dr Light,[8] concludo, sulla base delle revisioni sistematiche dei database Cochrane e di altri ricercatori, che il talco è l'agente più efficace a provocare non solo l'infiammazione necessaria a promuovere la fibrosi pleurica, ma anche l'apoptosi in vitro delle cellule dell'adenocarcinoma polmonare e del mesotelioma.[10,11] Fino ad oggi non vi è alcuno studio randomizzato controllato che confronti il talcaggio pleurico (TS attraverso tubo toracostomico, o talcaggio in toracoscopia) con i cateteri endopleurici a permanenza (IPC), e si può solo dedurre quale sia l'efficacia dei due metodi dai tassi di pleurodesi

riportati. La pleurodesi si verifica spontaneamente con IPC (46%) e con TTP (> 80%). In più, l'uso di IPC è associato a complicanze quali il malfunzionamento del catetere (10%), l'empiema (3%), e la comparsa di insemenzamento neoplastico lungo il tragitto del catetere (1%).[12] Il catetere endopleurico a permanenza presenta un più basso rapporto costo-beneficio rispetto alla pleurodesi attraverso il tubo toracostomico, se il paziente sopravvive più di 6 settimane dopo la procedura.[13] Quindi, dobbiamo aspettare l'esecuzione di studi randomizzati controllati che confrontino ICP con TTP e TS prima di fare una raccomandazione in favore del posizionamento di ICP come trattamento di scelta del versamento pleurico neoplastico.

Pyng Lee, MD, FCCP
Singapore

Affiliazioni: Division of Respiratory and Critical Care Medicine, National University Hospital, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.
Corrispondenza: Pyng Lee, MD, FCCP, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, National University Hospital, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, NUHS Tower Block, Level 10, 1E Kent Ridge Rd, Singapore 119228; e-mail: pyng_lee@nuhs.edu.sg
© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 142(1):19-20)

BIBLIOGRAFIA

1. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English speaking countries. *Chest.* 2003;124(6):2229-2238.
2. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1(1):CD002916.
3. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):829-838.
4. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al; Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III Intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005;127(3):909-915.
5. Aelony Y, Yao JF. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology.* 2005;10(5):649-655.
6. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(suppl 2):ii32-ii40.
7. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. *Eur K Cardiothorac Surg.* 2004;26:432-436.
8. Light RW. Counterpoint: should thoracoscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant pleural effusion? No. *Chest.* 2012;142(1):17-19.
9. Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet.* 2007;369(9572):1535-1539.
10. Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G, Antony VB. Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 pt 1):595-600.
11. Lee P, Sun L, Lim CK, Aw SE, Colt HG. Selective apoptosis of lung cancer cells with talc. *Eur Respir J.* 2010;35(2):450-452.
12. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleuralcatheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011;26(1):70-76.
13. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. *J Palliat Med.* 2010;13(1):59-65.

Replica del Dr Light

I pazienti affetti da versamento pleurico maligno hanno un'aspettativa di vita di soli alcuni mesi. È pertanto necessario che i medici che li curano trattino il versamento nel modo che fornisca loro il maggior numero di giorni con la migliore qualità di vita possibile per quanto gli rimane da vivere.

La conclusione del Dr Lee,[1] che il trattamento ottimale del versamento pleurico sia la pleurodesi con talco in toracoscopia appare essere basata su due revisioni di letteratura, entrambe pubblicate nel 2006, che concludevano che il talco era l'agente sclerosante di scelta e la toracoscopia la tecnica preferibile. Nessuna di queste revisioni includeva l'articolo di Dresler e coll.,[2] il quale riportava che, globalmente, non vi erano differenze nelle percentuali di successo della pleurodesi se il paziente riceveva il talcaggio attraverso il tubo toracostomico o attraverso la toracoscopia. Lee fa poi notare che nello studio riportato da Dresler e coll.,[2] la pleurodesi aveva più successo nei pazienti con primitività polmonare e mammaria sottoposti a toracostomia. Ciò significa che i pazienti affetti da altre neoplasie maligne e sottoposti a toracoscopia hanno avuto risultati peggiori. Questo studio non è stato originariamente progettato per analizzare sottogruppi di pazienti, per cui bisogna stare attenti a trarre conclusioni riguardanti i sottogruppi. Come hanno sottolineato Davies e coll.,[3] nel trattamento del versamento pleurico neoplastico non esistono ad oggi studi randomizzati che dimostrino un beneficio del talcaggio eseguito in toracoscopia rispetto alla pleurodesi chimica eseguita al letto del paziente.

Nel suo articolo il Dr Lee[1] afferma che il catetere endopleurico a permanenza era stato originariamente ideato per pazienti con polmoni coartati, non in grado di riespandersi. Non è esatto. Sono stato coinvolto nello studio iniziale,[4] che non era certamente limitato ai soli pazienti con polmoni coartati. Inoltre, la maggior parte dei pazienti studiati negli articoli che ho citato nel mio editoriale "Contrappunto" non avevano polmoni coartati.[5,6]

Il Dr Lee sostiene che il catetere endopleurico a permanenza è più costoso della pleurodesi con talco. Curiosamente, l'articolo che lei cita a sostegno di questa posizione considera il tubo toracostomico piuttosto che la toracoscopia. Se la pleurodesi viene eseguita in toracoscopia, i costi saranno probabilmente più elevati che se eseguita attraverso un tubo toracostomico. Gran parte del costo associato all'impiego del catetere endopleurico a permanenza è legato al sistema di raccolta del liquido in aspirazione. È stato dimostrato che tali costi potrebbero essere decisamente ridotti se invece di questo tipo di sistema, venisse impiegata una pompa tipo surgivac.[7] La pompa surgivac è riutilizzabile e l'incidenza di pleurodesi ottenuta con il suo impiego è tanto alta quanto quella ottenuta con le bottiglie in aspirazione.

In conclusione, non si sa quale sia il miglior trattamento del versamento pleurico neoplastico. La scelta deve basarsi sulla situazione clinica e sulle preferenze del paziente, come pure sulle competenze locali. Sono necessari studi prospettici randomizzati controllati per identificare il trattamento ottimale, prendendo in considerazione la qualità di vita, il tasso di successi, le complicanze ed i costi. Finché tali studi non saranno disponibili, io credo che il miglior trattamento per la maggior parte dei pazienti sia l'impianto di un catetere endopleurico a permanenza. Nel 2010, all'M.D. Anderson, ho tenuto una conferenza sul trattamento del versamento pleurico maligno, discutendo sia del catetere endopleurico sia della pleurodesi. Sono rimasto sorpreso quando uno dei medici presenti mi ha domandato perché avessi discusso anche della pleurodesi; praticamente tutti i pazienti affetti da versamento pleurico neoplastico di quella Istituzione sono trattati con il posizionamento di un catetere endopleurico.

Richard W. Light, MD, FCCP
Nashville, TN

Affiliazioni: Division of Allergy, Pulmonary, Immunology and Critical Care, Vanderbilt University.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: L'autore ha dichiarato a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr Light ha fatto parte del comitato consultivo ed consulente della CareFusion, che produce cateteri endopleurici Pleurx, e la CareFusion ha fornito il supporto per alcune sue conferenze.

Corrispondenza: Richard W. Light, MD, FCCP, Vanderbilt University, 2201 W End Ave, Nashville, TN 37235; e-mail: rlight98@yahoo.com

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 142(1):20-21)

BIBLIOGRAFIA

1. Lee P. Point: should thoracoscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant effusion? Yes. *Chest.* 2012;142(1):15-17.
2. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al; Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005;127(3):909-915.
3. Davies HE, Rosenstengel A, Lee YC. The diminishing role of surgery in pleural disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17(4):247-254.
4. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer.* 1999;86(10):1992-1999.
5. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest.* 2006;129(2):362-368.
6. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):1049-1055.
7. Al-Halfawy A, Light R. Safety and efficacy of using a surgivac pump for the drainage of chronic indwelling pleural catheters in malignant pleural effusions. *Respirology.* 2008;13(3):461-464.

La pressione positiva di fine espirazione dovrebbe essere stabilita in base all'ossigenazione nei pazienti con ARDS? Sì

Abbreviazioni: ALI = acute lung injury; LIP = lower inflection point; PEEP = positive end-expiratory pressure; Pflex = inflection point; PV = pressure-volume

Durante la ventilazione meccanica, la pressione positiva di fine espirazione (PEEP) è applicata dall'esterno attraverso il circuito del ventilatore. Nelle aree del polmone danneggiate che presentano alveoli reclutabili, la PEEP è in grado diminuire l'insulto da ventilazione generato dai cicli di collasso e riapertura degli alveoli. Il reclutamento alveolare può inoltre migliorare il rapporto ventilazione-perfusione e ridurre l'esposizione del polmone a concentrazioni tossiche dell'ossigeno. Per contro, nelle regioni del polmone meno danneggiate o sane, la PEEP può causare un danno da sovradistensione.

Nella pratica clinica, impostare i livelli della PEEP in modo da bilanciarne gli effetti positivi (reclutamento) e gli effetti avversi (sovradistensione), rappresenta una sfida importante. Le relazioni tra PEEP e FIO_2 (frazione inspiratoria di ossigeno), tra l'assetto circolatorio e il rapporto PEEP/FIO_2 in grado di determinare un aumento dell'ossigenazione arteriosa, e tra la PEEP e l'eziologia del danno polmonare necessitano di essere chiarite. Ne deriva che rimane da definire la migliore strategia per regolare la PEEP. Ad oggi, le strategie più comunemente utilizzate sono: (1) dosaggio scelta del valore di PEEP basato sulla relazione pressione volume (PV) sia statica che dinamica, (2) accoppiamento della PEEP e della FIO_2 in una tabella PEEP/FIO_2.

Relazioni pressione-volume per guidare la PEEP

Questo approccio si propone di valutare la compliance del sistema respiratorio. I pazienti sono di norma sottoposti a sedazione profonda o a paralisi, al fine di minimizzare la contrazione muscolare volontaria o involontaria, compresa la tosse e la broncocostrizione. La contrazione muscolare e la tosse alterano la curva pressione-volume del sistema respiratorio e ne alterano la riproducibilità. La disomogeneità del danno polmonare e l'impossibilità di generare dei dati pressione-volume riproducibili nella pratica clinica hanno prodotto risultati clinici contrastanti.

Uno studio condotto su un modello di polmone a singolo compartimento che analizza la curva PV tra la capacità funzionale residua e la capacità polmonare totale associa il punto di flesso inferiore (LIP, lower inflection point), la soglia pressoria di reclutamento e il punto di flesso superiore con la soglia pressoria di sovradistensione (Figura 1). Tuttavia, la disomogeneità del danno polmonare rende l'applicabilità di questo sistema discutibile. Nella maggior parte dei pazienti si verifica una non chiara distinzione tra il reclutamento alveolare e la sovradistensione.[1] Inoltre alcune regioni del polmone non sono reclutabili.[2] Infatti, diversi studi hanno osservato solo una debole relazione tra il LIP e il reclutamento alveolare.[3-6] Il reclutamento si verifica sia al di sotto che al di sopra del LIP, e, così, gli alveoli potrebbero aprirsi e chiudersi durante la ventilazione, anche dopo l'applicazione di PEEP al di sopra di 15 cm H_2O.[4,6,7] Inoltre, il LIP spesso non è identificabile o spesso può essere inferiore ai livelli di PEEP comunemente applicati.[6]

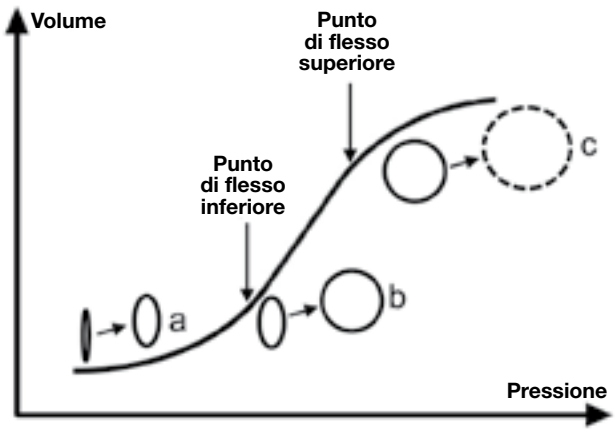


Figura 1. La branca inspiratoria della curva pressione (asse x)-volume (asse y) ha un andamento sigmoide. Al progressivo incremento della pressione e del volume (a-c) si associa una graduale distensione degli alveoli (rappresentati con gli ovali e con i cerchi). Al di sotto del punto di flesso inferiore (a), un'aumentata pressione è in grado di reclutare gli alveoli. Tra i punti di flesso inferiore e superiore (b), all'aumentare della pressione gli alveoli aperti si distendono. Al di sopra del punto di flesso superiore (c), all'aumentare della pressione gli alveoli vanno incontro a sovradistensione e a danno (rappresentato dalla linea tratteggiata).

Due trials clinici si sono proposti di studiare le strategie di analisi della PEEP determinata con la curva PV e hanno riscontrato differenti effetti sulla mortalità, nonostante non vi fossero differenze significative nella durata della ventilazione.[8,9] Si sottolinea che, in questi studi, l'outcome clinico non può essere attribuito solo alla variazione della PEEP, perché entrambi i trials mettevano a confronto anche gruppi di pazienti ventilati con volumi correnti più bassi e con volumi correnti più alti. Uno studio promettente appare quello che determina la curva PV calcolando la pressione transpolmonare usando un manometro esofageo:in questo modo si eliminano gli effetti della gabbia toracica sulla curva PV. In questo studio il rapporto PaO_2/FIO_2 a 72 ore era superiore di 88 mm Hg nel gruppo in cui veniva utilizzato il manometro esofageo ($p = 0,002$), e la mortalità a 28 giorni risultava più bassa nel gruppo sperimentale ($p = 0,055$).[10] Tuttavia, il manometro esofageo ad oggi non può ancora far parte della routine della pratica clinica nelle terapie intensive.

Un modo più semplice di stabilire la relazione PV è lo stress index, che consiste nell'analisi della variazione di pressione durante l'atto respiratorio in una condizione di flusso inspiratorio costante. Lo stress index può essere utilizzato nel riconoscimento del reclutamento alveolare e dell'iperinflazione alveolare durante l'atto respiratorio.[9,10] Uno studio ha confrontato due modalità di determinazione della PEEP in 15 pazienti con ARDS: lo stress index[11] el'utilizzo della tabella PEEP/FIO_2 impiegato nel gruppo di pazienti con ventilazione a basso volume corrente dell'ARDS Network trial.[12] Gli autori hanno trovato che il gruppo in cui veniva calcolato lo stress index aveva valori di PEEP inferiori, maggiore compliance del sistema respiratorio, e minori livelli plasmatici di citochine infiammatorie.[11] Questi risul-

tati sono limitati dalla selezione dei soggetti, dall'uso di outcomes surrogati,[13] dalla richiesta di sedazione, e dal potenziale effetto confondente sulla relazione PV esercitato dalla parete toracica.[3]

Concludendo, al letto del paziente lo studio delle relazioni PV per scegliere il valore di PEEP sono troppo semplificate, portano a rumore di fondo, sono difficili da ottenere e da riprodurre senza sedazione profonda o paralisi, non hanno prodotto importanti risultati clinici. L'uso della relazione PV per stabilire valori di PEEP adeguati nella pratica clinica attuale rimane dunque limitato.

Accoppiamento tra PEEP e Fio_2

Alla fine degli anni novanta e nel 2000 sono stati pubblicati diversi studi clinici basati su volumi correnti più bassi e pressioni di plateau limitate con risultati controversi.[8,14-16] La maggior parte degli studi più importanti hanno usato la tabella PEEP/FIO_2 (Tabella 1) perché essa risultava logica, non richiedeva sedazione ne paralisi, ed era facilmente utilizzabile. Di norma, le tabelle PEEP/FIO_2 associano un limite superiore di pressione a un target di ossigenazione arteriosa ragionevole (ma non necessariamente massimale), cercando di bilanciare gli effetti dannosi della sovradistensione alveolare con quelli negativi della tossicità dell'ossigeno.

Nonostante le tabelle PEEP/FIO_2 siano approssimative e non considerano perfettamente i rischi e i benefici della PEEP e della FIO_2,[11] esse forniscono una strategia ragionevole al letto del paziente con danno polmonare acuto (ALI)/ARDS. Tre studi clinici hanno analizzato le differenti combinazioni PEEP/FIO_2 in pazienti ventilati con volumi correnti ≤ 6 ml/Kg del peso corporeo ideale. In due di questi studi, i ricercatori hanno confrontato PEEP più alte con PEEP più basse usando tabelle PEEP/FIO_2 diverse per ciascun gruppo sperimentale e una PaO_2 target tra 50 e 80 mm Hg.[13,17] In entrambi gli studi c'era una mortalità ospedaliera simile tra i gruppi. Nel terzo studio, i ricercatori hanno confrontato soggetti con ARDS trattati con PEEP da 5 a 9 cm H_2O con soggetti trattati con PEEP regolata fino a una pressione di plateau con valore massimo compreso tra 28 a 30 cm H_2O.[18] La mortalità intraospedalira non era significativamente diversa tra i gruppi (p = 0,30). Tuttavia i giorni liberi da ventilazione erano maggiori nel gruppo con PEEP alta, e gli outcomes surrogati dell'ossigenazione erano aumentati. In questo studio[18] non è stata valutata la perfomance delle tabelle PEEP/FIO_2 in nessuno dei due gruppi. Il loro approccio metodologico era fattibile in ambiente clinico, ma è poco chiaro come questo approccio possa paragonarsi al semplice uso delle tabelle PEEP/FIO_2.

Due recenti meta-analisi, che includono tutti e tre i trials, hanno confermato che PEEP più alte non erano associate ad una riduzione della mortalità.[19,20] Tuttavia, in una di queste meta-analisi,[20] il sottogruppo di pazienti con danno polmonare più grave (quelli con PaO_2/FIO_2 < 200) rispondevano positivamente a valori di PEEP più alti; questa osservazione suggerisce la necessità di differenziare la gestione del paziente in relazione al rapporto PaO_2/FIO_2 all'ammissione. La tabella PEEP/FIO_2 potrebbe, ad esempio, essere differenziata aggiustata sulla base del differente potenziale di reclutabilità del polmone di ciascun paziente.[21] Ne deriva che le prossime tabelle PEEP/FIO_2 dovrebbero prevedere: 1) differenti tabelle per differenti rapporti PEEP/FIO_2 all'ammissione o per differenti distribuzioni dell'infiltrato polmonare alla radiografia del torace, 2) differenti combinazioni PEEP/FIO_2 basate sulla responsività alla PEEP,[11] e 3) TAC toracica[21] o informazioni sull'impedenza elettrica della TAC. Infine, in vista ulteriori studi, le prossime tabelle PEEP/FIO_2 dovrebbero essere strutturate su un target di ossigenazione arteriosa predeterminato. È da segnalare che pazienti con ARDS possono potenzialmente avere un reclutamento alveolare maggiore rispetto a pazienti con insufficienza polmonare dovuta ad altre cause.[21] Questo approccio si fonda sulla presunta accuratezza che interventi adattati alla fisiologia individuale del paziente associati alla standardizzazione e alla praticità dell'applicazione delle tabelle PEEP/FIO_2 possano essere vantaggiosi.

Le attuali migliori evidenze per la gestione dei pazienti con ALI/ARDS includono una tabella PEEP/FIO_2 semplice come componente integrale della strategia di ventilazione con 6 mL/kg del peso cor-

Tabella 1—*Accoppiamento PEEP-FIO2*

FIO_2	PEEP, cm H_2O
0,3	5
0,4	5
0,4	8
0,5	8
0,5	10
0,6	10
0,7	10
0,7	12
0,7	14
0,8	14
0,9	14
0,9	16
0,9	18
1,0	18
1,0	20
1,0	22
1,0	24

Tabella adattata dall'ARDS Network.[12] PEEP = pressione positiva di fine espirazione.

poreo ideale. Questo approccio fa parte di un metodo sperimentale riproducibile usato negli studi clinici prima della pubblicazione della strategia originale dell'ARDS Network. Intensivisti esperti hanno giudicato utili le tabelle PEEP/FIO_2 e nessun altro approccio pratico ed evidence-based risulta superiore. La tabella PEEP/FIO_2 è un metodo, sebbene non perfetto, che può trasferire i risultati sperimentali nella pratica clinica più facilmente rispetto a strategie di gestione più complesse.

Conclusioni

Complesse tecniche di gestione della PEEP, come l'analisi delle relazioni PV, sono soggette a numerose e importanti limitazioni. Il punto di flesso sulla curva PV non è strettamente correlato al reclutamento alveolare. Inoltre, tali strategie basate sulla curva PV sono dispendiose in termini di tempo, difficili da interpretare e sono influenzate dall'outcome clinico. Al contrario, le tabelle PEEP/FIO_2 forniscono una strategia di trattamento ragionevole, sono di facile utilizzo nella pratica clinica, e sono soggette ad estese applicazioni. Attualmente, la pratica ventilatoria nei pazienti con ALI/ARDS include le tabelle PEEP/FIO_2 come parte integrante delle terapie di ventilazione con volume corrente basso (≤ 6 mL/kg del peso corporeo ideale). Sebbene imperfette, le tabelle PEEP/FIO_2 costituiscono un una valida strategia.

Russell R. Miller III, MD, MPH
Murray, UT
Neil R. MacIntyre, MD, FCCP
Durham, NC
R. Duncan Hite, MD, FCCP
Winston-Salem, NC
Jonathon D. Truwit, MD, MBA, FCCP
Charlottesville, VA
Roy G. Brower, MD
Baltimore, MD
Alan H. Morris, MD, FCCP
Murray, UT

Affiliazioni: Division of Pulmonary and Critical Medicine (Drs Miller and Morris), Intermountain Medical Center; Division of Respiratory, Critical Care, and Occupational Pulmonary Medicine (Drs Miller and Morris), University of Utah School of Medicine; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr MacIntyre), Duke University; Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Immunologic Medicine (Dr Hite), Wake Forest University; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Truwit), University of Virginia; and Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Brower), Johns Hopkins University School of Medicine.

Supporto finanziario: Questo lavoro è stato supportato in parte dal National Institutes of Health [HHSN268200536171C/N01-HR-56171; HHSN268200536169C/N01-HR-56169; HHSN268200536175C/N01-HR-56175; HHSN268200536170C/N01-HR-56170].

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno dichiarato a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr MacIntyre è stato consulente per CareFusion Corporation dal 1985. Dr Hite è attualmente ricercatore finanziato dal National Institutes of Health e svolge studi relativi all'ARDS. Svolge anche attività di consulente (sicurezza dei dati e monitoraggio del consiglio di amministrazione) per studi clinici sponsorizzati dalla Cumberland Pharmaceuticals Inc ed è azionista nella Discovery Laboratories, Inc (entrambe non legate al contenuto di questo articolo). Dr Hite è stato relatore non finanziato sull'argomento della ventilazione meccanica e dell'ARDS, e questo è rilevante per il contenuto di questo articolo. Dr Truwit ha ricevuto un finanziamento dal National Institutes of Health per studi sull'ARDS e un finanziamento per studi su ARDS-surfattante da PneumoPartners. Drs Miller, Brower e Morris hanno dichiarato che non esiste alcun conflitto di interesse con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Corrispondenza: Russell R. Miller III, MD, MPH, Respiratory Intensive Care Unit, Intermountain Medical Center, 5121 S Cottonwood St, Murray, UT 84107; e-mail: Russ.Miller@imail.org

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(6):1379-1382)

Bibliografia

1. Mertens M, Tabuchi A, Meissner S, et al. Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2604-2611.
2. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):730-736.
3. Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zuccoli P, Rossi A. Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3 pt 1):846-854.
4. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 pt 1):1172-1178.
5. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, et al. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 pt 1):1612-1623.
6. Mergoni M, Volpi A, Bricchi C, Rossi A. Lower inflection point and recruitment with PEEP in ventilated patients with acute respiratory failure. *J Appl Physiol.* 2001;91(1):441-450.
7. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):795-801.
8. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-354.

9. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1311-1318.
10. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2095-2104.
11. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(8):761-767.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18): 1301-1308.
13. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336.
14. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al; Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):355-361.
15. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1831-1838.
16. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999;27(8): 1492-1498.
17. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637-645.
18. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-655.
19. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;110(5): 1098-1105.
20. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
21. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1775-1786.
22. Bikker IG, Preis C, Egal M, Bakker J, Gommers D. Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care.* 2011;15(4):R193.

La pressione positiva di fine espirazione dovrebbe essere stabilita in base all'ossigenazione nei pazienti con ARDS? No

Circa 40 anni fa, studi sperimentali originali condotti su animali hanno gettato le fondamenta per la ventilazione protettiva. Sia la sovradistensione del polmone sia l'assenza di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) sono state correlate al danno polmonare, determinato sia a livello macroscopico sia mediante analisi istologiche.[1] Successivamente, è stato dimostrato che il volume corrente gioca un ruolo clinicamente rilevante: 6 mL/kg paragonati a 12 mL/kg del peso corporeo ideale riducevano la mortalità assoluta del 9% nei pazienti con danno polmonare acuto (ALI, acute lung injury) o ARDS.[2] La PEEP inoltre assume anche una rilevanza biologica: limitando il reclutamento e il dereclutamento alveolare, riduce la risposta infiammatoria a livello del polmone.[3,4,5,6] La PEEP può tuttavia avere effetti deleteri, cosicché la scelta di livelli di PEEP appropriati richiede di bilanciarne i vantaggi e gli svantaggi. Inoltre, la PEEP dovrebbe essere applicata ai soli pazienti che maggiormente potrebbero beneficiarne.

Nella maggior parte dei pazienti con ALI e ARDS, le scelte cliniche del livello di PEEP si basano sull'ossigenazione. Tipicamente, bassa saturazione di ossigeno comporta un aumento della PEEP, mentre elevate saturazioni si associano ad una riduzione della PEEP. Un approccio largamente utilizzato proposto dall'ARDS Network stabiliva la combinazione tra PEEP e FIO_2 mediante una tabella che consentiva di ottenere gli obiettivi di ossigenazione.[2] Titolare i livelli di PEEP sull'ossigenazione arteriosa presenta molteplici svantaggi. Primo, i livelli di PEEP necessari a reclutare il polmone variano radicalmente da paziente a paziente. Per esempio, i pazienti con ARDS extrapolmonare tendono a rispondere alla PEEP con compliance più alte e evidenze di reclutamento alla TAC più elevate, diversamente daipazienti con ARDS polmonare.[7] Similmente, i pazienti con ARDS nutrono hanno più possibilità di reclutamento di quelli con ALI,ma soprattutto, in questi pazienti la quantità di polmone reclutabile è modesta (13%).[8] In merito al fatto che la PEEP è importante perché previene il reclutamento e il dereclutamento, un approccio razionale dovrebbe basare l'impostazione dei livelli di PEEP sul grado di reclutabilità, piuttosto che assumere che tutti i polmoni si comportino allo stesso modo.

Nei pazienti con ALI e ARDS, le unità del polmone collassano a causa di forze di compressione special-

mente in zone del polmone declivi. C'è chi sostiene che la PEEP è efficace nel mantenere il polmone disteso producendo una pressione transpolmonare positiva. Ma, quando i pazienti sono trattati secondo gli standard di cura previsti dalle raccomandazioni dell'ARDS Network, la pressione transpolmonare è più spesso negativa, nonostante la PEEP.[9] La ragione di ciò è da attribuirsi al peso del polmone edematoso, all'aumentata pressione addominale,[7] e alla contrazione dei muscoli espiratori.[10] Pertanto, anche quando il polmone è reclutabile, la pressione richiesta per mantenerlo aperto varia considerevolmente e una tabella basata unicamente sui valori di ossigenazione non può tener conto di queste variabili.

Se il reclutamento del polmone indotto dalla PEEP determinasse prevedibili cambiamenti nell'ossigenazione, forse un metodo basato sull'ossigenazione potrebbe essere sufficiente. Ma la PEEP ha un impatto variabile sulla circolazione poiché riduce la gittata cardiaca,[11] riduce lo shunt e riduce la saturazione del sangue venoso (Legge di Fick). Dato che l'ossigenazione arteriosa riflette la complessa interazione tra shunt e saturazione venosa mista, il reclutamento e l'ossigenazione sono correlati solo debolmente; lo stesso è stato mostrato con la TAC.[12] Si rende necessario un approccio migliore.

Tre studi clinici si sono occupati degli effetti di livelli di PEEP più elevati rispetto a quanto richiesto per un'ossigenazione accettabile. Nonostante nessuno di questi studi sia riuscito a dimostrare che livelli più elevati di PEEP sono in grado di aumentare la sopravvivenza, tutti hanno mostrato una tendenza in quella direzione (dopo correzioni per le differenze delle variabili basali);[13,14,15] le meta-analisi hanno mostrato che questo beneficio è statisticamente significativo.[16,17] Questo è un risultato notevole, specialmente se si considera che i pazienti sono stati trattati con livelli di PEEP più alti o più bassi senza considerare se il polmone fosse reclutabile. Presumibilmente, molti sono stati trattati con la PEEP anche se avevano bassa prospettiva di beneficio biologico. Inoltre poiché un aumento della PEEP porta a una maggiore distensione a fine inspirazione a parità delle altre condizioni, si potrebbe ipotizzare che, in questi trials, PEEP più alte hanno prodotto vantaggi per alcuni pazienti (riducendo il dereclutamento), danni per altri (scarso reclutamento, maggiore sovradistensione), e sia gli uni che gli altri per restante parte della popolazione (meno reclutamento ma anche maggiore sovradistensione). Forse un miglior disegno dello studio consentirebbe di applicare PEEP più alte solo ai soggetti con possibilità di un significativo reclutamento, cercando di limitare la sovradistensione.

Quali sono quindi gli strumenti a disposizione dei clinici per identificare il reclutamento evitando il tranello del dosaggio della PEEP basato sull'ossigenazione? La TAC potrebbe essere lo strumento più accurato ma è una metodica poco pratica. Alcuni hanno sostenuto l'analisi della curva pressione-volume per evidenziare differenti punti o valori ciascuno con specifiche caratteristiche: il ramo di inflessione del punto di flesso inferiore (Pflex), il ramo di deflessione del punto di flesso superiore, la compliance massimale, il reale punto di flessione del ramo della deflessione, entità della dell'isteresi. In un modello di ARDS nell'ovino, dieci differenti modalità di calcolo determinazione (basati o sugli scambi gassosi o sulla meccanica respiratoria) hanno ottenuto livelli di PEEP paragonabili.[18] Gli svantaggi dell'utilizzo della curva pressione-volume includono la necessità di paralisi o, almeno, di sedazione profonda; l'impossibilità di distinguere un ramo di deflessione Pflex in molti pazienti; e l'errore causato dagli effetti della parete toracica.

Un metodo più semplice (chiamato "stress index") per identificare la presenza di reclutamento, in grado anche di prevenire la sovra distensione, consiste nel valutare l'incremento della pressione durante flusso costante in ventilazione a volume controllato.[19] Normalmente, la pressione necessaria per aprire le vie aeree cresce linearmente perché le proprietà meccaniche del sistema respiratorio (compliace e resistenza) non variano molto respiro durante il ciclo inspiratorio. Se la compliance aumenta durante l'atto inspiratorio (suggerendo che il polmone è stato reclutato), il grafico pressione-tempo sarà convesso verso l'alto (stress index < 1): in tal caso livelli maggiori di PEEP saranno verosimilmente utili. Se il grafico pressione-tempo è concavo verso l'alto, la compliance andrà diminuendo quando il polmone si gonfia, segnalando una probabile sovradistensione: in quest'altro caso, il volume corrente o la PEEP dovrebbero essere ridotti.

Sono stati proposti numerosi ed originali metodi per scegliere la PEEP appropriata. Uno di essi usa la pressione esofagea come surrogato della pressione pleurica; la PEEP viene aumentata finché la pressione transpolmonare di fine espirazione è positiva nel range tra 0 e 10 cm H_2O.[9] Questo approccio porta sostanzialmente ad una PEEP più alta nel gruppo con la pressione esofagea (17 vs 10 cm H_2O), più alti valori di ossigenazione e di compliance e una migliore sopravvivenza a 28 giorni. Un altro metodo si basa sull'utilizzo di una tecnica di oscillazione forzata che applica cambiamenti pressori di bassa ampiezza ma rapidi per calcolare la compliance durante la ventilazione convenzionale e senza necessità di paralisi.[20]

In conclusione, un approccio individualizzato nella gestione della PEEP ha lo scopo di identificare i pazienti il cui polmone può essere reclutato,e di conse-

guenza di applicare una quantità sufficiente di PEEP per prevenire il reclutamento e dereclutamento (tale quantità spesso è maggiore di quella prescritta dalle tabelle di PEEP o dai protocolli basati sull'ossigenazione). In coloro che hanno polmoni poco reclutabili, la PEEP può apportare scarsi benefici e deve essere minimizzata. Si noti come questo approccio si discosti da un algoritmo diretto all'ossigenazione prendendo ad esempio il caso di un paziente con ARDS che presenta una lesione non reclutabile. Se la saturazione arteriosa fosse bassa, un trattamento basato sull'ossigenazione prescriverebbe un aumento della PEEP. Questo potrebbe essere inefficace e provocare sovradistensione. Inoltre se la saturazione rimanesse bassa, sarebbe prescritta ancora più PEEP. Al contrario, un approccio meccanico consente di identificare l'assenza di reclutamento in maniera immediata (così come lo stress index = 1), focalizzando il trattamento ad evitare la PEEP. Evidenze attuali dimostrano un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con PEEP più alte, ma queste dovrebbero essere applicate ai pazienti che ne possono maggiormente beneficiare, in modo da minimizzare il rischio di sovradistensione.

Gregory A. Schmidt, MD, FCCP
Iowa City, IA

Affiliazioni: Division of Pulmonary Diseases, Critical Care, and Occupational Medicine, Department of Internal Medicine, University of Iowa.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Corrispondenza: Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, Division of Pulmonary Diseases, Critical Care, and Occupational Medicine, Department of Internal Medicine, University of Iowa, 200 Hawkins Dr, C304-GH, Iowa City, IA 52246; e-mail: Gregory-a-schmidt@uiowa.edu

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(6):1382-1384)

Bibliografia

1. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110(5):556-565.
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18): 1301-1308.
3. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997; 99(5):944-952.
4. Fanelli V, Mascia L, Puntorieri V, et al. Pulmonary atelectasis during low stretch ventilation: "open lung" versus "lung rest" strategy. *Crit Care Med.* 2009;37(3):1046-1053.
5. Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, et al. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol.* 2005;98(1):53-61.
6. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(5):1159-1164.
7. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):3-11.
8. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1775-1786.
9. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2095-2104.
10. Coggeshall JW, Marini JJ, Newman JH. Improved oxygenation after muscle relaxation in adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med.* 1985;145(9):1718-1720.
11. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest.* 1980;77(5):636-642.
12. Cressoni M, Caironi P, Polli F, et al. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(3):669-675.
13. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336.
14. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-655.
15. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6):637-645.
16. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1098-1105.
17. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
18. Caramez MP, Kacmarek RM, Helmy M, et al. A comparison of methods to identify open-lung PEEP. Intensive *Care Med.* 2009;35(4):740-747.
19. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):761-767.
20. Dellacà RL, Zannin E, Kostic P, et al. Optimisation of positive end-expiratory pressure by forced oscillation technique in a lavage model of acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2011;37(6):1021-1030.

Replica del Dr Miller

L'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) nei pazienti con ARDS è una questione aperta. Livelli di PEEP più alti si sono dimostrati efficaci in alcuni pazienti con ARDS.[1] Noi abbiamo proposto di mettere in relazione PEEP e FIO_2 usando delle tabelle. Schmidth[2] ha giustamente messo in evidenza le numerose limitazioni di questo approccio e ha suggerito strategie alternative per la gestione della PEEP. Tuttavia, tali strategie ci risultano poco convincenti in termini affidabilità, sicurezza e soprattutto in termini di efficacia clinica.

Siamo concordi sul fatto che la capacità della PEEP di reclutare zone diverse del polmone varia da paziente a paziente e può[3] o non può[4] variare a seconda dell'eziologia dell'ARDS. Come dovrebbe essere utilizzata questa informazione? Si potrebbe ritenere che il dosaggio accoppiato di PEEP e FIO_2 è accettabile nell'ARDS extrapolmonare ma non nell'ARDS polmonare? Inoltre,il danno polmonare è uniforme tra le diverse eziologie o l'alveolite emorragica potrebbe rispondere diversamente dalla polmonite pneumococcica dopo l'evoluzione in ARDS? Sebbene queste osservazioni siano rilevanti nel differenziare piuttosto che rendere omogeneo il trattamento dell'ARDS, le risposte a queste domande attualmente non esistono.

L'ARDS è caratterizzata da ipossemia poiché le zone poco aerate del polmone rimangono perfuse, creando regioni in cui il rapporto ventilazione/perfusione è basso e si ha shunt completo destro-sinistro. L'ipossemia è generalmente trattata con una somministrazione di ossigeno supplementare e/o con tentativi di reclutamento delle unità polmonari mediante l'applicazione di una pressione positiva nelle vie aeree. Entrambe queste strategie sono potenzialmente dannose rispettivamente a causa della tossicità dell'ossigeno e della sovradistensione. Secondo noi, Schmidth sovrastima l'abilità degli strumenti clinici attuali di stabilire il reclutamento e di fornire una guida ragionevole all'applicazione della PEEP. Infatti, il reclutamento del polmone correla scarsamente con l'ossigenazione. Inoltre, il reclutamento non può migliorare l'ossigenazione nello stesso modo in condizioni di shunt dipendenti da polmonite e da edema polmonare. Schmidth[2] sottolinea che la capacità di reclutarsi con la PEEP può essere inferiore del 13% usando TAC toracica nei pazienti con ARDS.[4] Inoltre, Schmidth[2] argomenta che nei pazienti con ARDS la PEEP dovrebbe essere dosata valutando la reclutabilità piuttosto che l'ossigenazione. Risulta però poco plausibile regolare il reclutamento usando la PEEP ma tenendo in scarsa considerazione la regolazione della FIO_2 dato questo modesto effetto. Applicare PEEP più alte solo "ai soggetti con un potenziale significativo reclutamento" sembra appropriato, ma come si definisce questo "potenziale significativo reclutamento?"

Schmidth[2] sostiene che lo stress index sia il metodo migliore per stabilire la PEEP. Le nostre precedenti affermazioni riguardo allo stress index includono dati raccolti in 15 soggetti umani,[5] che hanno dimostrato benefici relativi soltanto agli outcomes surrogati,[5] alla richiesta di sedazione profonda o paralisi e all'errore potenziale nello studio della curva pressione-volume determinato dalla parete toracica.[6] Inoltre, noi abbiamo trovato l'interpretazione visiva di concavità e convessità, allo stesso modo delle curve pressione-tempo, difficile e a volte confondente. Cosa accadrebbe se l'interpretazione fosse chiara una volta e non lo fosse la volta successiva? Quanto spesso tale grafico necessita di essere soggetto a interpretazione? Determinare i livelli di PEEP in base allo stress index può anche essere eccessivamente semplice. Sono attualmente necessari strumenti di registrazione specializzati e i pazienti devono essere ventilati in volume controllato con un'onda quadra del flusso inspiratorio. Questa tecnica di ventilazione è poco frequente, in quanto la maggior parte dei pazienti ventilati in volume controllato ricevono flusso inspiratorio con rampa decelerata. Giudicheremo se la PEEP costituisce dopo tutto un obiettivo rilevante, o se il trattamento debba essere diretto da un approccio analogo allo stress index, solo quando saranno disponibili più dati sperimentali. Le tecniche di oscillazione forzata[7] presentano le medesime limitazioni e la mancanza di conferma negli uomini.

Focalizzarsi principalmente sugli indici meccanici di reclutamento per determinare i valori di PEEP adeguati appare poco pratico e di beneficio clinico non comprovato. Invece, una strategia (tabelle $PEEP/FIO_2$) che bilancia tutti i problemi coinvolti nel supportare l'ossigenazione e evita i danni in modo facile clinicamente applicabile, sembra avere più senso. È da notare che una tabella $PEEP/FIO_2$ può essere seguita da fisioterapisti respiratori, senza indicazioni individuali, per ciascuna variazione nell'ossigenazione e è stato dimostrato in diversi studi essere un metodo sicuro e facilmente applicabile.[8-11] Tabelle $PEEP/FIO_2$ con obiettivi grossolani di ossigenazione, limiti di pressioni di plateau, e modificazioni di PEEP e FIO_2 correlate sembrano raccogliere questa sfida con un approccio che è logico ed efficace. Queste tabelle possono descrivere l'associazione $PEEP/FIO_2$ corretta per la gravità della malattia (ad esempio ARDS vs ALI) o per recrutabilità, potrebbe essere sviluppato un approccio pratico per determinare il reclutamento del polmone. Attual-

mente le tabelle PEEP/FIO_2 hanno una maggiore indicazione per un uso esteso nel trattamento dell'ipossemia nel danno polmonare acuto.

Russell R. Miller III, MD, MPH
Murray, UT
Neil R. MacIntyre, MD, FCCP
Durham, NC
R. Duncan Hite, MD, FCCP
Winston-Salem, NC
Jonathon D. Truwit, MD, MBA, FCCP
Charlottesville, VA
Roy G. Brower, MD
Baltimore, MD
Alan H. Morris, MD, FCCP
Murray, UT

Affiliazioni: Division of Pulmonary and Critical Medicine (Drs Miller and Morris), Intermountain Medical Center; Division of Respiratory, Critical Care, and Occupational Pulmonary Medicine (Drs Miller and Morris), University of Utah School of Medicine; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr MacIntyre), Duke University; Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Immunologic Medicine (Dr Hite), Wake Forest University; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Truwit), University of Virginia; and Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Brower), Johns Hopkins University School of Medicine.

Supporto finanziario: Questo lavoro è stato supportato in parte dal National Institutes of Health [HHSN268200536171C/N01-HR-56171; HHSN268200536169C/N01-HR-56169; HHSN268200536175C/N01-HR-56175; HHSN268200536170C/N01-HR-56170].

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno dichiarato a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr MacIntyre è stato consulente per CareFusion Corporation dal 1985. Dr Hite è attualmente ricercatore finanziato dal National Institutes of Health e svolge studi relativi all'ARDS. Svolge anche attività di consulente (sicurezza dei dati e monitoraggio del consiglio di amministrazione) per studi clinici sponsorizzati dalla Cumberland Pharmaceuticals Inc ed è azionista nella Discovery Laboratories, Inc (entrambe non legate al contenuto di questo articolo). Dr Hite è stato relatore non finanziato sull'argomento della ventilazione meccanica e dell'ARDS, e questo è rilevante per il contenuto di questo articolo. Dr Truwit ha ricevuto un finanziamento dal National Institutes of Health per studi sull'ARDS e un finanziamento per studi su ARDS-surfattante da PneumoPartners. Drs Miller, Brower e Morris hanno dichiarato che non esiste alcun conflitto di interesse con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Corrispondenza: Russell R. Miller III, MD, MPH, Respiratory Intensive Care Unit, Intermountain Medical Center, 5121 S Cottonwood St, Murray, UT 84107; e-mail: Russ.Miller@imail.org

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(6):1384-1386)

RICONOSCIMENTI

Ruolo degli sponsor: Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, la raccolta e analisi dei dati, o nella preparazione del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

1. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
2. Schmidt GA. Counterpoint: should positive end-expiratory pressure in patients with ARDS be set based on oxygenation? No. *Chest.* 2012;141(6):1382-1384.
3. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):3-11.
4. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1775-1786.
5. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(8):761-767.
6. Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zuccoli P, Rossi A. Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3 Pt 1):846-854.
7. Dellacà RL, Zannin E, Kostic P, et al. Optimisation of positive end-expiratory pressure by forced oscillation technique in a lavage model of acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2011;37(6):1021-1030.
8. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999;27(8): 1492-1498.
9. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.
10. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(4):327-336.
11. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637-645.

Replica del Dr Schmidth

Non c'è dubbio che la pressione positiva di fine espirazione (PEEP) abbia sia conseguenze benefiche sia dannose nell'ARDS, forse anche simultaneamente nello stesso paziente.[1] Estrapolare gli effetti della PEEP da quelli del volume corrente, della modalità di ventilazione, della frazione inspirata di ossigeno, del regime di sedazione,della fluido-terapia rappresenta una prova sia per i clinici che per i ricercatori. Anche il nostro vocabolario –"miglior PEEP", "PEEP minima", "open-lung PEEP", "PEEP ottimale" – testimonia il continuo dibattito in merito a come dovrebbe essere impostata la PEEP. La posta in gioco è stata alzata ultimamente dalla dimostra-

zione che alti livelli di PEEP possono migliorare la sopravvivenza in alcuni pazienti.[2,3]

I colleghi Miller e collaboratori[4] difendono le tabelle di PEEP dell'ARDS Network usando 2 argomentazioni: 1) misurare la meccanica respiratoria è troppo complesso, e 2) le tabelle di PEEP basate sull'ossigenazione sono sufficienti. Nessuna di queste obiezioni è convincente.

Misurare lo stress index presenta poche difficoltà.[5] Tutto quello che è richiesto è una decisione in merito alla linearità del grafico pressione-tempo durante ventilazione assistita controllata a flusso costante. Grasso e colleghi[5] hanno misurato lo stress index senza modificare i parametri ventilatori di base, che erano impostati secondo il protocollo dell'ARDS Network per la ventilazione con bassi volumi correnti.[6] In questo studio era permesso un breve aumento di soli 15 minuti della durata dell'infusione di sedativo (scala di sedazione Ramsey da 3-4 a 5) per evitare gli sforzi inspiratori; ciò si è reso necessario solo in 42 manovre su 210 (20%).[5] Per facilitare la misurazione dello stress index non era consentito alcun ulteriore aumento della sedazione ne l'uso di un bloccante neuromuscolare.

Scarse evidenze supportano l'adeguatezza delle tabelle di PEEP basate sull'ossigenazione. È vero che trials clinici grandi ed accurati, condotti per mezzo dell'ARDS Network, hanno incorporato le tabelle di PEEP senza problemi manifesti, ma la loro efficacia non è mai stata sottoposta ad esame. Nell'unico studio che ha confrontato lo stress index con le tabelle dell'ARDS Network in soggetti con ARDS precoce, la tabella produceva routinariamente iperinflazione alveolare (osservata in tutti i pazienti). Al contrario, usando lo stress index si riduceva la PEEP impostata, la compliance statica era aumentata, e i livelli plasmatici di mediatori infiammatori aumentati. Tali outcomes surrogati non sono certo tanto persuasivi quanto lo sarebbero le differenze nei giorni liberi da ventilazione o le differenze nella sopravvivenza, ma questi outcomes non sono stati dimostrati per nessun altro metodo di impostazione della PEEP, compresi quelli basati sull'ossigenazione.

Io sono incoraggiato dal fatto che Miller[4] si sforzi di modificare le tabelle di PEEP per successivi studi, tenendo conto del reclutamento individuale di ciascun paziente. Infatti questo errore è il segnale di una lacuna nell'attuale utilizzo delle tabelle di PEEP basate solo sull'ossigenazione arteriosa. Io sono comunque scettico che anche tabelle di PEEP modificate, basate sull'ossigenazione, potranno essere sufficienti, alla luce della scarsa correlazione tra variazioni della saturazione arteriosa e reclutamento alveolare. Poiché la PEEP produce regolarmente alterazioni sia polmonari che circolatorie che influenzano l'ossigenazione, spesso in direzioni opposte, le tabelle basate sull'ossigenazione saranno sempre "imperfette".

In conclusione, da evidenze attuali emerge un miglioramento della sopravvivenza in risposta ad alte PEEP quando il polmone è reclutabile.[7] Le tabelle basate sull'ossigenazione forniscono un espediente, un mezzo univoco per stabilire la PEEP, ma falliscono nel distinguere i pazienti più responsivi da quelli a rischio di essere danneggiati. Per i pazienti più gravi, la PEEP dovrebbe essere adattata, ad esempio usando lo stress index. In questo modo, la PEEP può essere applicata ragionevolmente, con il maggior beneficio e il minimo rischio. Forse questo ci conduce ad un passo dalla "PEEP ottimale".

Gregory A. Schmidt, MD, FCCP
Iowa City, IA

Affiliazioni: Division of Pulmonary Diseases, Critical Care, and Occupational Medicine, Department of Internal Medicine, University of Iowa.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Corrispondenza: Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, Division of Pulmonary Diseases, Critical Care, and Occupational Medicine, Department of Internal Medicine, University of Iowa, 200 Hawkins Dr, C304-GH, Iowa City, IA 52246; e-mail: Gregory-a-schmidt@uiowa.edu

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(6):1382-1384)

Bibliografia

1. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):578-586.
2. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1098-1105.
3. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865-873.
4. Miller RR III, MacIntyre NR, Hite RD, Truwit JD, Brower RG, Morris AH. Point: should positive end-expiratory pressure in patients with ARDS be set on oxygenation? Yes. *Chest.* 2012;141(6):1379-1382.
5. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):761-767.
6. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308.
7. Guerin C. The preventive role of higher PEEP in treating severely hypoxemic ARDS. Minerva Anestesiol. 2011;77(8):835-845.

Effetti a breve termine dell'uso di una sigaretta elettronica

Impatto sulla resistenza al flusso respiratorio, sull'impedenza respiratoria e sull'ossido nitrico esalato

Constantine I. Vardavas, MD, MPH, PhD; Nektarios Anagnostopoulos, MD; Marios Kougias, MD; Vassiliki Evangelopoulou, MD ; Gregory N. Connolly, DMD, MPH; Panagiotis K. Behrakis, MD, PhD, FCCP

Razionale: **È in atto un dibattito circa l'evidenza scientifica relativa all'asserzione che le sigarette elettroniche (sigaretta-e) non hanno implicazioni correlate alla salute. Questo studio si è proposto di valutare se l'uso di una sigaretta-e per 5 min ha un impatto sui test di funzionalità respiratoria e sulla frazione esalata di ossido nitrico (FENO) di fumatori adulti sani.**
Metodi: **Trenta fumatori sani (di età 19-56 anni, 14 uomini) hanno partecipato a questo studio di laboratorio con un gruppo sperimentale vs gruppo di controllo. È stato valutato l'uso a piacere di una sigaretta-e per 5 min con la cartuccia posizionata (gruppo sperimentale, n = 30) o rimossa dall'apparecchio (gruppo controllo, n = 10).**
Risultati: **L'uso di una sigaretta-e per 5 min ha portato ad un immediato decremento della FENO nel gruppo sperimentale di 2,14 ppb (p = 0,005) ma non nel gruppo di controllo (p = 0,859). L'impedenza respiratoria totale a 5 Hz è anche stata rilevata aumentata di 0,033 kPa/(L/s) (p < 0,001) e la resistenza al flusso respiratorio a 5 Hz, 10 Hz e 20 Hz è anch'essa statisticamente aumentata. Le analisi di regressione di controllo per le misurazioni di base hanno indicato un decremento statisticamente significativo nella FENO ed un incremento nell'impedenza di 0,04 kPa/(L/s) (p = 0,003), della resistenza respiratoria a 5 Hz di 0,04 kPa/(L/s) (p = 0,003), a 10 Hz di 0,034 kPa/(L/s) (p = 0,008), a 20 Hz di 0,043 kPa/(L/s) (p .= 0,007) e della resistenza globale delle vie aeree periferiche (ß; 0,042 kPa/[L/s]; p = 0,024), dopo l'uso di una sigaretta-e.**
Conclusioni: **Le sigaretta-e valutate nel contesto di questo studio sono state trovate avere immediati effetti fisiologici avversi dopo uso a breve termine che sono simili ad alcuni degli effetti osservati con il fumo di tabacco; gli effetti a lungo termine sulla salute dell'uso della sigaretta-e sono tuttavia sconosciuti ma potenzialmente avversi e necessitano di ulteriore studio.**
(CHEST Edizione Italiana 2012; 3:28-34)

Abbreviazioni: sigaretta-e = sigaretta elettronica; FDA = US Food and Drug Administration; FENO = frazione di ossido nitrico esalato; IOS = sistema di a oscillometria ad impulsi; MEF = flusso espiratorio massimale; PEF = flusso espiratorio di picco; ppb = parti per miliardo; R5Hz = resistenza delle vie aeree a 5 Hz; R10Hz = resistenza delle vie aeree a 10 Hz; R20Hz = resistenza delle vie aeree a 20 Hz; Z5Hz = impedenza delle vie aeree a 5 Hz.

Le sigarette elettroniche (sigaretta-e) sono commercializzate come prodotti potenzialmente in grado di ridurre l'esposizione al tabacco. Il prodotto assomiglia, ma non è, ad una sigaretta sia nell'aspetto che nella funzione ed è commercializzato come "più sicuro" di una sigaretta convenzionale. Vi è tuttavia un dibattito circa la evidenza scientifica dell'asserzione che i prodotti non hanno implicazioni correlate alla salute. Poiché le sigaretta-e non contengono o bruciano tabacco esse non appaiono liberare le note tossine trovate nel fumo delle sigarette convenzionali.[1-4] Viceversa le analisi della US Food and Drug Administration (FDA) hanno evidenziato che le sigarette-e contengono un numero di tossine e carcinogeni, comprese le nitrosamine tabacco-specifiche, il dietilen glicole e altri componenti sospettati di essere nocivi per l'uomo.[5]

Per l'editoriale a commento vedi pagina 1

A causa dell'incremento dell'interesse per le sigarette-e e le asserzioni che sono potenzialmente pro-

dotti a ridotta esposizione, come un apparecchio erogatore di nicotina o uno strumento per la cessazione del fumo, è assolutamente necessario valutare i rischi correlati a sistemi alternativi all'erogazione di nicotina al fine di proteggere la salute del pubblico e dei consumatori.[6-10] Precedenti ricerche hanno indicato che i fumatori hanno le resistenze polmonari a 5 Hz e 20 Hz significativamente più elevate e più basse concentrazioni della frazione esalata di ossido nitrico (FENO) – un marcatore non invasivo di infiammazione bronchiale – comparati ai non fumatori.[11-12] A tutt'oggi non vi è evidenza pubblicata di alcun effetto diretto di risposta fisiologica acuta correlato alla salute in rapporto all'uso di una sigaretta-e; pertanto lo scopo di questo studio è stato quello di indagare se l'uso a piacere una sigaretta-e per 5 min possa influenzare la meccanica respiratoria e la FENO nell'ambito di un disegno di studio basato su un gruppo sperimentale ed un gruppo controllo.

MATERIALI E METODI

Casistica

Il nostro campione di studio era composto da 30 adulti (14 uomini, 16 donne) di età media di 34,8 anni (gamma 19-56 anni) reclutati in ambito di comunità ad Atene,Grecia.Tutti i soggetti erano fumatori con un indice minimo di pack-years di 5. I criteri di esclusione hanno incluso ogni malattia cronica e/o polmonare (inclusa l'anamnesi di asma bronchiale o iperreattività bronchiale), affezioni acute durante le 2 settimane precedenti, gravidanza o lattazione in essere o uso attuale di ogni farmaco. Tutti i soggetti sono stati istruiti a non mangiare o bere ogni genere di bevande per almeno 2 h prima dell'esame e a evitare il fumo durante le 4 h precedenti.

Manoscritto ricevuto il 3 ottobre 2011; revisione accettata il 20 novembre 2011.
Affiliazioni: Center for Global Tobacco Control (Drs Vardavas, Connolly, and Behrakis), Department of Society, Human Development, and Health, Harvard School of Public Health, Boston, MA; the Smoking and Lung Cancer Research Center (Drs Vardavas, Anagnostopoulos, Kougias, Evangelopoulou, and Behrakis), Hellenic Cancer Society, Athens, Greece; and the Laboratory of Respiratory Physiology (Drs Anagnostopoulos, Kougias, and Behrakis), Department of Medicine, University of Athens, Greece.
Supporto finanziario: Questo progetto è stato parzialmente supportato dai fondi interni della Hellenic Cancer Society, Greece.
Corrispondenza: Constantine I. Vardavas, MD, MPH, PhD, Center for Global Tobacco Control, Department of Society, Human Development and Health, Harvard School of Public Health, 677 Huntington Ave, Landmark, 3rd Floor E, Boston, MA 02115; e-mail: vardavas@hsph.harvard.edu
© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.
(CHEST 2012; 141(6):1400-1406)

Disegno dello studio

È stato applicato un disegno di studio basato su un intervento di laboratorio, nell'ambito del quale sono stati creati due gruppi: il gruppo sperimentale (n = 30) ed il gruppo controllo (n = 10). I 10 componenti del gruppo controllo sono stati selezionati in modo randomizzato dal gruppo sperimentale e, in una sessione differente, hanno preso parte al gruppo sperimentale. L'uso di una sigaretta-e è stato valutato attraverso (1) la comparazione delle modificazioni osservate nei partecipanti al gruppo controllo con quelle osservate nei partecipanti al gruppo sperimentale dopo l'intervento (comparazione infragruppo) e (2) comparando la funzione respiratoria pre vs post nei partecipanti al gruppo sperimentale (comparazione intergruppo). I soggetti arruolati nel gruppo sperimentale sono stati istruiti ad usare la sigaretta-e a piacere per 5 min come essi fumano abitualmente. Ai soggetti del gruppo controllo è stato chiesto di usare la sigaretta-e con una frequenza simile, ma senza la la cartuccia della sigaretta-e posizionata; di conseguenza il vapore della sigaretta-e non è stato creato né inalato. Poiché il vapore non è stato prodotto nell'ambito dei controllo, la cecità non è stata possibile.

Il Comitato Etico della Società Ellenica Anti-cancro, Atene, Grecia ha espresso l'approvazione etica (numero di protocollo: 67-7/10/10). Ciascun soggetto ha letto e sottoscritto un modulo di consenso informato scritto prima dell'arruolamento nello studio.

Uso della sigaretta-e e composizione chimica

La sigaretta-e fornita ai soggetti è stata della stessa marca (NOBACCO e-cigarette, linea nera) e della stessa concentrazione di nicotina. La sigaretta-e era di per sé composta da una involucro di acciaio, un microprocessore alimentato da una batteria al litio, un filtro e un cartuccia rimovibile (e rinnovabile). Tre tipi di cartuccia erano disponibili sul mercato per questa sigaretta-e e noi abbiamo scelto il medio (filtro NOBACCO MLB-MED) per il quale il produttore riporta una dose misurata di 11 mg di nicotina. Ulteriori informazioni sulla sigaretta-e impiegata in questo studio possono essere trovate sul sito web del produttore.[13] La cartuccia della sigaretta-e selezionata per l'uso nel gruppo sperimentale è stata inoltre analizzata per quanto concerne la sua composizione chimica dal Centro Nazionale per la Ricerca Scientifica, Demokritos, in Grecia.[14] Sulla base della loro analisi la cartuccia conteneva propilen glicole (α-propilen glicole o 1,2 propanediolo) in concentrazione > 60%, linalolo (3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol) in concentrazione < 5%, nicotina (< 10%), essenza di tabacco (< 5%) e metil vanillina (4-idrossi-3-metossibenzaldeide) a < 1%; non sono stati evidenziati idrocarburi policromatici.[14]

Valutazione della funzione respiratoria

Ossido nitrico esalato: Le misurazioni sono state effettuate in posizione seduta con una pinza nasale impiegando un analizzatore a chemiluminescenza Eco Medics AG CLD 88 Series equipaggiato con un programma di software Spiroware 3.0. Il paziente è stato istruito a inalare il più profondamente possibile a capacità polmonare totale attraverso un boccaglio con filtro e successivamente a espirare ad un velocità di flusso alla bocca di 50mL/s per 10 s. La velocità di espirazione è stata mantenuta stabile applicando una pressione positiva costante (10 cm H_2O) per mezzo di un fattore di resistenza guidando contestualmente il paziente a espirare in modo costante per mezzo di una stimolazione visiva sullo schermo del sistema. Sono state effettuate tre prove consecutive con 30 s di intervallo. I risultati sono stati misurati in parti per miliardo (ppb).

Volumi Polmonari Dinamici: I flussi e i volumi polmonari dinamici sono stati misurati in posizione seduta usando un

sistema spirometrico Jaeger MasterScreen (pneumotacografo riscaldato, resistenza < 0,05 kPa/[L/s] a 10 L/s), con il FEV_1 più elevato registrato in accordo con le linee guida respiratorie. La spirometria è stata misurata secondo le linee guida della task force dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society.[15] Sono stati misurati FEV_1, FVC, FEV_1%, picco di flusso espiratorio (PEF) e massimo flusso espiratorio al 25%, 50% e 75% della capacità vitale. Ciascuna manovra è stata ripetuta per almeno tre curve di flusso espiratorio forzato tecnicamente accettabili. Al fine di ottenere i migliori risultati (quelli che rappresentano le reali condizioni dell'apparato respiratorio del paziente) dalle misurazioni respiratorie di base (spirometria e volumi polmonari dinamici) sono stati stabiliti i criteri seguenti: (1) ciascuna misurazione è stata ripetuta almeno tre volte per confermare la corretta collaborazione del paziente e dare al paziente la possibilità di familiarizzarsi con ciascuna procedura, e (2) i risultati di ciascuna misura sono stati riproducibili (entro il 10% della DS dopo le tre manovre).

Resistenze respiratorie totali: I valori correnti della grandezza dell'impedenza respiratoria a 5 Hz (Z5Hz), la resistenza respiratoria a 5, 10 e 20 Hz (R5Hz, R10Hz e R20Hz, rispettivamente), la reattanza a 5, 10 e 20 Hz e la frequenza di risonanza sono state valutate con l'uso di un sistema oscillometrico ad impulsi (IOS): IOS è un esame non invasivo e semplice che richiede una minina, quando necessaria, collaborazione da parte del soggetto. Durante le misurazioni IOS un piccolo altoparlante crea una onda di pressione a forma di impulso di fronte alla bocca, con impulsi alternati (a differenti cicli per secondo [cioè 5 Hz, 10 Hz, 25 Hz]). Le misurazioni sono state effettuate in accordo con le istruzioni operative fornite dal produttore (Viasys Jaeger Masterscreen IOS System). Dopo aver occluso il naso del soggetto, esso/essa è stato istruito a respirare normalmente attraverso una boccheruola connessa al sistema IOS, mentre era seduto. Fra tutti i test funzionali respiratori le misurazioni IOS hanno uno dei più alti livelli di riproducibilità e sensibilità (in grado di evidenziare anche le più precoci modificazioni fisiopatologiche nella meccanica respiratoria del paziente) e richiedono la minima soggettività del medico per ottenere una misurazione corretta che corrisponde al reale stato della meccanica polmonare.[16,17] I pazienti hanno seguito le istruzioni e non è stato registrato nessun discomfort o impossibilità a collaborare. L'intera manovra è durata 90 s ed è stata ripetuta per verifica. I risultati sono stati misurati in kPa/(L/s).

Analisi statistica

Il test di Kolmogorov-Smirnov è astato applicato per valutare la normalità dei dati¸ tutte le misurazioni sono trovate essere distribuite normalmente, con l'eccezione della FENO. Le misurazioni pre vs post, le differenze di sesso e le situazioni sperimentali vs quelle di controllo sono state valutate per mezzo di analisi bivariate. Il test t di Student per dati appaiati è stato effettuato per i dati parametrici, mentre i dati non parametrici sono stati comparati con il test dei segni per ranghi di Wilcoxon. Le correlazioni di Pearson sono state applicate per valutare le correlazioni tra i test respiratori prima e dopo. I risultati sono stati presentati come medie e 95% CIs. Al fine di controllare simultaneamente il gruppo su cui si è intervenuti (sperimentale vs controllo) e le caratteristiche respiratorie di base sono state effettuate delle analisi suppletive di regressione lineare; sono stati elaborati i valori R^2, in coefficienti ß e il 95% CI dei coefficienti ß. L'analisi statistica è stata realizzata con il pacchetto statistico PASW 18.0 (SPSS Inc).

Tabella 1—*Caratteristiche di base e funzione respiratoria dei partecipanti allo studio per sesso*

Caratteristiche	Femmina	Maschio	Valore di p[a]
N.	16	14	
Età, a, media ± DS	36 ± 11	33 ± 11	0,473
Spirometria			
FVC, L	3,64	5,45	0,001
FEV_1, L	3,02	4,33	0,001
PEF, L/s	1,50	1,84	0,001
MEF_{25}, L/s	3,93	5,08	0,293
MEF_{50}, L/s	6,04	8,35	0,050
MEF_{75}, L/s	3,64	5,45	0,001
MMEF, L/s	3,16	4,10	0,056
FENO, ppb	12,3	13,8	0,689
IOS			
Z5Hz, kPa/(L/s)	0,409	0,339	0,088
R5Hz, kPa/(L/s)	0,399	0,329	0,072
R10Hz, kPa/(L/s)	0,349	0,296	0,102
R20Hz, kPa/(L/s)	0,318	0,278	0,176
X5Hz, kPa/(L/s)	–0,101	–0,079	0,314
X10Hz, kPa/(L/s)	–0,034	–0,015	0,214
X20Hz, kPa/(L/s)	0,052	0,076	0,071
Peripheral R, kPa/(L/s)	0,253	0,189	0,069
Central R, kPa/(L/s)	0,224	0,168	0,094
Fres, Hz	14,116	11,587	0,098

FENO = frazione di ossido nitrico esalato; Fres = frequenza di risonanza; IOS = sistema oscillo metrico a impulsi; MEF = flusso massimo espiratorio; MEF_{25} = flusso massimo espiratorio al 25% della capacità vitale; MEF_{50} = flusso massimo espiratorio al 50% della capacità vitale; MEF_{75} = flusso massimo espiratorio al 75% della capacità vitale; MMEF = flusso massimo medio - espiratorio; PEF = flusso di picco espiratorio; ppb = parti per miliardo; R = resistenza; R5Hz = resistenza delle vie aeree a 5 Hz; R10Hz 1= resistenza delle vie aeree a 10 Hz; R20Hz = resistenza delle vie aeree a 20 Hz; X5Hz = reattanza delle vie aeree a 5 Hz; X10Hz = reattanza delle vie aeree a 10 Hz; X20Hz = reattanza delle vie aeree a 20 Hz; Z5Hz = impedenza delle vie aeree a 5 Hz. [a]Valori di p basati sul test t di Student a dati appaiati per tutti tranne che per FENO, realizzato con il test dei segni per ranghi di Wilcoxon. p < 0,05 è stato classificato come statisticamente significativo.

RISULTATI

Le caratteristiche descrittive e lo stato funzionale respiratorio di base dei soggetti partecipanti sono esposti nella Tabella 1. Le differenze nella funzione respiratoria di base, nello IOS o nella FENO non sono state identificate nella stratificazione per gruppo (sperimentale vs controllo), mentre quando sono state stratificate per sesso, le partecipanti femmine sono state trovate avere un valore più basso di FEV_1, FVC, PEF, MEF al 50% della capacità vitale; tuttavia le concentrazioni basali della FENO e le misurazioni IOS non sono state rilevate differire.

La Tabella 2 illustra le modificazioni nella FENO e nella meccanica respiratoria prima e dopo l'uso di una sigaretta-e (gruppo sperimentale) o di una falsa sigaretta-e (gruppo controllo). In tutti i casi le misurazioni interne pre e post per partecipante sono state altamente correlate, mentre non sono state evidenziate differenze tra le misurazioni respiratorie di

Tabella 3—*Caratteristiche di base per gruppo e successive variazioni (Pre vs Post) intersoggetti e intergruppi nella FENO e nella resistenza al flusso (IOS) dopo l'uso di una sigaretta-e*

Caratteristiche	Gruppo	N.	Pre-Media	Post-Media	Differenza Media	95% CI della Differenza Media, Minimo – Massimo	Pre vs Post Valore di p[a]	Sperimentale vs Controllo Valore di p[b]
FENO, ppb	Sperimentale	29	13,02	10,89	–2,14	–3,53 a -0,74	0,005[c]	0,040[c]
	Controllo	10	8,76	8,75	–0,01	–0,13 a 0,11	0,859	
Resistenza al flusso								
IOS Z5Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,376	0,409	0,033	0,016 a 0,050	< 0,001[c]	0,003[c]
	Controllo	10	0,418	0,416	–0,002	–0,010 a 0,006	0,591	
IOS R5Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,367	0,397	0,031	0,014 a 0,048	0,001[c]	0,008[c]
	Controllo	10	0,405	0,402	–0,003	–0,012 a 0,006	0,468	
IOS R10Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,325	0,353	0,029	0,013 a 0,045	0,001[c]	0,020[c]
	Controllo	10	0,353	0,354	0,001	–0,008 a 0,010	0,811	
IOS R20Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,299	0,329	0,030	0,010 a 0,050	0,005[c]	0,054
	Controllo	10	0,323	0,322	–0,001	–0,010 a 0,008	0,811	
IOS X5Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	–0,091	–0,101	–0,010	–0,023 a 0,003	0,122	0,187
	Controllo	10	–0,095	–0,092	0,003	–0,006 a 0,011	0,468	
IOS X10Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	–0,025	–0,027	–0,002	–0,010 a 0,006	0,559	0,432
	Controllo	10	–0,036	–0,033	0,003	–0,004 a -0,011	0,394	
IOS X20Hz, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,063	0,066	0,003	–0,008 a 0,015	0,556	0,450
	Controllo	10	0,055	0,053	–0,002	–0,009 a 0,005	0,555	
IOS peripheral R, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,223	0,248	0,025	0,001 a 0,050	0,050[c]	0,043[c]
	Controllo	10	0,230	0,229	–0,001	–0,009 a 0,007	0,780	
IOS central R, kPa/(L/s)	Sperimentale	30	0,198	0,218	0,020	–0,006 a 0,047	0,130	0,221
	Controllo	10	0,211	0,215	0,004	–0,005 a 0,013	0,343	
IOS Fres, Hz	Sperimentale	30	12,94	12,48	–0,457	–1,720 a 0,806	0,466	0,513
	Controllo	10	13,75	14,02	0,270	–0,541 a 1,079	0,472	

Sigaretta-e = sigaretta elettrronica. Vedi legenda della Tabella 1 per l'espansione delle altre abbreviazioni.
[a]Valori di p valutati entro gruppi (pre vs post uso).
[b]Valori di p valutati tra gruppi (sperimentale vs controllo).
[c]Significativo.

base (dati non mostrati) tra i due gruppi. Per quanto riguarda lo stress ossidativo polmonare i nostri dati hanno indicato che la FENO nel gruppo sperimentale è diminuita del 16% (di 2,14 ppb da 13,02 ppb a 10,89 ppb; p = 0,005) dopo l'uso di una sigaretta-e, mentre le concentrazioni della FENO non sono state trovate modificare nel gruppo controllo (da 8,76 ppb a 8,75 ppb; p = 0,859). È stata effettuata una ulteriore analisi di sensibilità in 10 coppie di partecipanti del gruppo sperimentale che hanno anche partecipato al gruppo controllo che ha evidenziato un decremento statisticamente significativo nella FENO di 1,69 ppb (da 9,76 ppb a 7,07 ppb; p = 0,002) dopo l'uso di una sigaretta-e. Impiegando lo IOS come indicatore della funzione respiratoria nei partecipanti allo studio, l'impedenza delle vie aeree a Z5Hz è aumentata nel gruppo sperimentale di 0,033 kPa/(L/s) (95% CI; 0,016-0,050 kPa/L/s, p < 0,001),

Tabella 3—*Analisi di regressione sull'effetto dell'uso di una sigaretta-e sulla FENO e la resistenza al flusso delle vie aeree (IOS), con il controllo delle misurazioni di base dei partecipanti*

Variabile	R^2	ß	95% CI	Valore di p[a]
FENO, ppb	0,950	–2,194	–4,038 a –0,350	0,021[b]
IOS Z5Hz, kPa/(L/s)	0,991	0,040	0,015 a 0,065	0,003[b]
IOS R5Hz, kPa/(L/s)	0,991	0,040	0,015 a 0,065	0,003[b]
IOS R10Hz, kPa/(L/s)	0,990	0,034	0,009 a 0,058	0,008[b]
IOS R20Hz, kPa/(L/s)	0,981	0,043	0,012 a 0,074	0,007[b]
IOS peripheral R, kPa/(L/s)	0,952	0,042	0,006 a 0,078	0,024[b]
IOS central R, kPa/(L/s)	0,934	0,034	–0,003 a 0,071	0,069

Vedi legende delle Tabelle 1 e 2 per le espansioni delle abbreviazioni.
[a]Ciascun valore rappresenta un modello di regressione lineare separato, corretto per il gruppo (controllo vs sperimentale) e la relativa misurazione di base (pre vs post).
[b]Significativo.

mentre non sono state rilevate differenze nei partecipanti del gruppo controllo (differenza media di –0,002 kPa/[L/s]; p = 0,591). Parallelamente la resistenza polmonare nel gruppo sperimentale è anche aumentata a R5Hz, R10Hz e R20Hz di una media di 0,031 kPa/(L/s) (95% CI; 0,014-0,048 kPa/[L/s]), 0,029 kPa/(L/s) (95% CI; 0,013-0,045 kPa/[L/s]) e 0,030 kPa/(L/s) (95% CI; 0,010-0,051 kPa/[L/s]), rispettivamente. Inoltre la resistenza polmonare periferica è pure aumentata da 0,22 kPa/(L/s) a 0,25 kPa/(L/s) (p = 0,05). Risultati statistici simili a quelli prima menzionati sono stati identificati per mezzo della comparazione intergruppo (modificazione media nel controllo vs modificazione media nel gruppo sperimentale) come visto nella Tabella 2, Stratificando l'analisi del gruppo sperimentale vs il controllo per il sesso non ha modificato la direzione o l'associazione statistica dei dati sopra menzionati. La funzione respiratoria valutata per mezzo della spirometria non è mutata in nessuno dei gruppi (dati non mostrati).

Successivamente è stata effettuata un'analisi di regressione lineare per valutare il ruolo dell'uso di una sigaretta-e sugli indicatori di risultato respiratori valutati, prendendo in considerazione le misurazioni di base di ciascun partecipante e il gruppo al quale era stato assegnato. I dati chiave sono mostrati nella Tabella 3, rafforzando i risultati identificati attraverso le associazioni bivariate, in quanto le modificazioni osservate nella funzione respiratoria sono state anche più grandi una volta che le abbiamo controllate per le risposte di base dei partecipanti. È degno di nota che le resistenze al flusso periferiche sono state trovate aumentate approssimativamente del 18% dopo l'uso di una sigaretta-e (di 0,042 kPa/[L/s]), mentre la resistenza al flusso a R5Hz, R10Hz e R20Hz sono aumentate di 0,040 kPa/(L/s); 0,034 kPa/(L/s) e 0,043 kPa/(L/s), rispettivamente. Le resistenze periferiche globali sono aumentate di 0,042 kPa/(L/s) (p = 0,024), mentre è stata registrata una tendenza per le resistenze globali centrali delle vie aeree; tuttavia questa differenza è stata ai limiti della non significatività statistica (ß; 0,034 kPa/[L/s]; 95% CI, –0,003 a 0,071; p = 0,069).

Discussione

A nostra conoscenza questo è il primo studio volto a trovare la risposta fisiologica dopo l'inalazione di una sigaretta-e. In accordo con i nostri dati 5 min di uso sono stati sufficienti a portare ad un incremento della resistenza al flusso polmonare su una gamma di frequenze e questo è stato correlato alla diminuzione della concentrazioni di FENO.

L'oscillometria ad impulsi come approccio metodologico è stato usato in precedenza in studi clinici, può essere impiegata per diagnosticare la malattia ostruttiva polmonare e è stata dimostrata essere superiore alle misurazioni spirometriche durante la valutazione respiratoria.[18-21] Questo è verificato dal fatto che l'uso della sigaretta-e è stato associato con un aumentata resistenza al flusso sebbene la funzione respiratoria determinata con la spirometria risultasse normale, un dato supportato dal fatto che la IOS può evidenziare modificazioni fisiopatologiche emergenti dell'apparato respiratorio prima della spirometria.[20] È stato infatti dimostrato che le modificazioni nella resistenza al flusso precedono le modificazioni nel PEF e nel FEV_1 nella ostruzione sperimentale delle vie aeree ed è possibile che le variazioni osservate in questo studio possano indicare preliminarmente un effetto simile sulla salute.[21] Dobbiamo tuttavia sottolineare che, nonostante le differenze nell'ambito del nostro studio siano statisticamente significative, le modificazioni cliniche possono essere troppo piccole per essere di importanza clinica maggiore (cioè per indurre dispnea o difficoltà respiratorie). Tuttavia queste misurazioni sono state effettuate dopo solo 5 min dall'uso a piacere di una sigaretta-e. Un consumatore normale usa presumibilmente il prodotto più volte al giorno; pertanto l'impatto clinico può essere maggiore. Noi ipotizziamo che l'incremento nella resistenza periferica al flusso sia attribuibile al restringimento acuto del diametro delle vie aeree periferiche, che può essere dovuto sia a edema localizzato della mucosa sia a contrazione della muscolatura liscia (e broncospasmo) che a secrezioni. Nella analisi della regressione vi è stata una tendenza all'incremento della resistenza delle vie aeree centrali; tuttavia questo è stato ai limiti della non significatività statistica. È possibile che aumentando la dimensione del campione dello studio avrebbe potuto aumentare la significatività statistica o possiamo ipotizzare che l'uso di una sigaretta-e possa avere un impatto maggiore sulle vie aeree periferiche piuttosto che su quelle centrali.

Un punto forte dei nostri dati è stato che l'uso della sigaretta-e è stato associato con un immediato decremento nelle concentrazioni della FENO. L'ossido nitrico è un mediatore gassoso che ha un ruolo importante in diversi processi fisiologici nel tratto respiratorio, compresa la regolazione vascolare, la trasmissione nervosa, la difesa dell'ospite e la citotossicità.[22] L'ossido nitrico è un marcatore addizionale che è stato implicato nella fisiopatologia delle malattie delle vie aeree associate al fumo, è fortemente correlato con l'infiammazione eosinofilia e l'iperreattività bronchiale ed è divenuto un marcatore consolidato per valutare lo stress ossidativo, indicando l'effetto immediato che l'uso della sigaretta-e può avere sull'omeostasi polmonare.[23-26]

Poiché non esiste una definizione standard di sistema elettronico di erogazione di nicotina e poiché differenti produttori usano diversi modelli e incorporano una gamma di ingredienti vi sono scarse evidenze sui componente effettivi di ciascuna marca. Sebbene noi abbiamo identificato le modificazioni cliniche nella funzione respiratoria dovute all'uso del sistema di erogazione elettronico di nicotina, noi possiamo solo ipotizzare circa le sostanze effettive (o la combinazione di sostanze) che possono aver causato gli effetti misurati. Una delle sostanze che sono state riportate essere incluse nella sigaretta-e che abbiamo usato è stato il propilen glicole (altri componenti hanno incluso linalolo, nicotina, essenza di tabacco e metil vanillina) e questo può avere giocato un ruolo nelle modificazioni respiratorie misurate. La ricerca ha indicato che l'esposizione al propilen glicole può indurre irritazione respiratoria e aumentare la probabilità di sviluppare asma.[27-28] Non possiamo tuttavia escludere la possibilità che altri componenti possano essere responsabili o agire in sinergia con il propilen glicole nell'indurre le risposte respiratorie ed ossidative che abbiamo osservato.

Questo studio ha significative implicazioni per le norme regolatorie del prodotto ed il suo uso e indica una direzione per le ricerche future. I nostri risultati sono stati ripetibili e hanno differito significativamente nell'analisi bivariata seguente all'esposizione sia nel gruppo sperimentale (controllando in questo modo per le differenze intersoggetto) che fra gruppi (sperimentale vs controllo) che anche nell'analisi di regressione pure controllando le caratteristiche di base. Il controllo delle misurazioni di base ci ha consentito di focalizzare sulle modificazioni dovuto all'uso della sigaretta-e e non tenere in conto il danno sottostante dovuto al precedente fumo di sigaretta o alla condizione polmonare. L'analisi della regressione lineare realizzata ci ha poi permesso di valutare gli effetti quantitativi dell'uso di una singola sigaretta-e sui parametri meccanici ed infiammatori misurabili. Inoltre, una volta che la composizione chimica delle cartucce usate nella sigaretta-e è stata svelata, la conoscenza dei contenuti ha consentito lo studio. Tuttavia, nonostante questi nuovi dati, la dimensione del nostro campione rimane relativamente ridotta e ulteriore ricerca è necessaria per investigare gli effetti meccanici e tossicologici dell'uso a lungo termine, che sono potenzialmente avversi e meritevoli di ulteriore indagine.

In conclusione l'uso di una sigaretta-e per 6 min è stato trovato causare un incremento dell'impedenza, della resistenza al flusso delle vie aeree periferiche e dello stress ossidativo in fumatori sani. Dobbiamo tuttavia stabilire che, nonostante le differenze nel nostro studio siano statisticamente significative, le modificazioni cliniche possono essere troppo piccole per avere un importanza clinica maggiore. In particolare, poiché questi effetti a breve termine erano presenti anche dopo solo un uso molto limitato, e il normale consumatore userebbe il prodotto con ogni probabilità molte volte al giorno, è possibile che se l'uso della sigaretta-e fosse stato un ponte a breve termine verso la cessazione del fumo, i benefici a lungo termine sulla salute associati con il suo uso possono superare i rischi a breve termine; tuttavia questo dovrebbe essere chiarito. La FDA, come anche gli altri organi regolatori internazionali, dovrebbero perseguire la regolamentazione della sigaretta-e fino a che i produttori provvederanno evidenza scientifica a supporto delle loro dichiarazioni. Ulteriore ricerca è giustificata per ottenere concreta evidenza di un risultato negativo per la salute.

Riconoscimenti

Contributi degli Autori: I Dr Vardavas e Behrakis hanno avuto la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi dei dati.
Dr Vardavas: ha contribuito al concepimento dell'idea, all'analisi dei dati e alla preparazione del manoscritto.
Dr Anagnostopoulos: ha contribuito a realizzare le misurazioni di laboratorio e ha aiutato nella stesura del manoscritto.
Dr Kougias: ha contribuito a realizzare le misurazioni di laboratorio e ha aiutato nella stesura del manoscritto.
Dr Evangelopoulou: ha contribuito a realizzare le misurazioni di laboratorio e ha aiutato nella stesura del manoscritto.
Dr Connolly: ha contribuito al disegno dello studio, all'interpretazione dei dati e alla preparazione del manoscritto.
Dr Behrakis: ha contribuito alla supervisione dello studio, al disegno dello studio, all'interpretazione dei dati.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.
Ruolo degli sponsor: Gli sponsor non hanno avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.

Bibliografia

1. Cobb NK, Abrams DB. E-cigarette or drug-delivery device? Regulating novel nicotine products. *N Engl J Med.* 2011; 365(3): 193-195.
2. Noel JK, Rees VW, Connolly GN. Electronic cigarettes: a new 'tobacco' industry? *Tob Control.* 2011;20(1):81.
3. Henningfield JE, Zaatari GS. Electronic nicotine delivery systems: emerging science foundation for policy. *Tob Control.* 2010;19(2):89-90.
4. Flouris AD, Oikonomou DN. Electronic cigarettes: miracle or menace? *BMJ.* 2010;340:c311.
5. FDA. Summary of results: laboratory analysis of electronic cigarettes conducted by FDA. US Department of Health and Human Services website. http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm. Accessed November 16, 2010.
6. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profi le and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1945-1953.

7. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control.* 2010;19(1):87-88.
8. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health.* 2010;10:231.
9. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control.* 2010;19(2):98-103.
10. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking-cessation: tool results from an online survey. *Am J Prev Med.* 2011;40(4):472-475.
11. Karrasch S, Ernst K, Behr J, et al; KORA Study Group. Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respir Med.* 2011;105(5):713-718.
12. Mauer MP, Cummings KR. Impulse oscillometry and respiratory symptoms in World Trade Center responders, 6 years post-9/11. *Lung.* 2010;188(2):107-113.
13. NOBACCO website. http://www.nobacco.gr/category.asp?catid = 467. Accessed February 24, 2011.
14. Leondiadis L. Results of chemical analyses in NOBACCO electronic cigarette refills. Athens, Greece: Mass Spectrometry and Dioxin Analysis Laboratory, National Centre for Scientific Research ("Demokritos"), 2009.
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338.
16. Blonshine S, Goldman MD. Optimizing performance of respiratory airflow resistance measurements. *Chest.* 2008;134(6):1304-1309.
17. Goldman MD, Carter R, Klein R, Fritz G, Carter B, Pachucki P. Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(4):312-319.
18. Al-Mutairi SS, Sharma PN, Al-Alawi A, Al-Deen JS. Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders. *Clin Exp Med.* 2007;7(2):56-64.
19. Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):244-252.
20. Kanda S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med.* 2010;49(1):23-30.
21. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(3):214-219.
22. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43(2):109-142.
23. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):609-612.
24. Rytilä P, Rehn T, Ilumets H, et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res.* 2006;7:69.
25. Hoyt JC, Robbins RA, Habib M, et al. Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Exp Lung Res.* 2003;29(1):17-28.
26. American Thoracic Society Workshop. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):811-813.
27. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med.* 2001;58(10):649-655.
28. Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag CG. Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS ONE.* 2010;5(10): e13423.

La ridotta risposta a breve termine agli steroidi è associata ad ispessimento della membrana basale bronchiale nell'asma grave

Arnaud Bourdin, MD, PhD; Stephane Kleis, MD; Mohamad Chakra, MD; Isabelle Vachier, PhD; Fabrice Paganin, MD, PhD; Philippe Godard, MD†; Pascal Chanez, MD, PhD

Premesse: **Le manifestazioni cliniche del rimodellamento bronchiale nell'asma bronchiale e il potenziale impatto di questo processo sulla funzione polmonare rimangono poco chiari. Ci siamo posti l'obiettivo di determinare se la presenza di caratteristiche patologiche di rimodellamento delle vie aeree nei pazienti con asma fosse associata alla risposta a breve termine agli steroidi.**
Metodi: **Sessantatre pazienti consecutivi affetti da asma bronchiale grave con limitazione cronica al flusso aereo (FEV_1 post-broncodilatatore < 80% dei valori predetti) sono stati reclutati, caratterizzati clinicamente e sottoposti ad una broncoscopia iniziale, in cui sono stati effettuati biopsia endobronchiale e BAL. È stato valutato il contenuto cellulare nel BAL e lo spessore della membrana basale reticolare (RBM) è stato misurato mediante misure ripetute validate. I pazienti sono stati poi trattati con 1 mg/kg/die di metil prednisone, somministrato IV, per 10 giorni. Una soglia di miglioramento del FEV_1 pari al 15% è stata fissata per discriminare i pazienti che rispondono (gruppo 1) e quelli che non rispondono (gruppo 2).**
Risultati: **Trentotto pazienti hanno presentato una risposta allo steroide > 15% (gruppo 1) e, alla biopsia, una RBM più sottile (5,78 ± 2,0 micron vs 7,60 ± 2,2 micron; p = 0,001) rispetto al gruppo 2 non responsivo allo steroide. I migliori predittori di mancata risposta al trattamento erano il non essere stati trattati a lungo termine con steroidi per via orale e il maggiore spessore della RBM. La curva di analisi ROC (Receiver Operating Characteristic) indica che lo spessore della RMB può prevedere una risposta allo steroide di sotto del 15% con un'area sotto la curva di 0,747 (p = 0,0002) per una soglia di 7 micron.**
Conclusioni: **La presenza di rimodellamento delle vie aeree si associa a una ridotta risposta agli steroidi a breve termine nei casi di asma grave**

(CHEST Edizione Italiana 2012; 3:35-42)

Abbreviazioni: BD = broncodilatatore; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; EBB = biopsia endobronchiale; HRCT = TC ad alta risoluzione; OCS = corticosteroidi orali; RBM = membrana basale reticolare; SARP = Severe Asthma Research Program

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree. Si ritiene comunemente che l'infiammazione cronica porti a un processo di riparazione bronchiale esagerata, con deposizione di tessuto cicatriziale. Si suppone che questo rimodellamento delle vie aeree, caratterizzato principalmente da fibrosi sottoepiteliale, ipertrofia della muscolatura liscia e iperplasia ghiandolare, possa svolgere un ruolo nella resistenza alla terapia associata ad ostruzione cronica al flusso aereo, che spesso si trova in pazienti con asma grave.[1,2] Tuttavia, sono state proposte ipotesi contrastanti, dal momento che il rimodellamento delle vie aeree è stato osservato anche nei bambini in cui l'asma può essere o non completamente reversibile.

Il rimodellamento delle vie aeree può essere esplorato in vivo nell'uomo mediante procedure investigative, quali la TC ad alta risoluzione (HRCT)[3] e la valutazione dello spessore membrana basale reticolare (RBM) in biopsie endobronchiali (EBBS).[4,5] Gli studi post-mortem hanno rivelato che la stima dello spessore della RBM delle vie aeree prossimali (cioè, quelle che possono essere esplorate per campionamento con EBB in corso di endoscopia) misura correttamente lo spessore totale della parete, che è importante perché rappresenta la principale carat-

teristica del rimodellamento delle vie aeree nei casi di asma fatale.[2] Tuttavia, le conseguenze cliniche del rimodellamento delle vie aeree rimangono poco chiare.

Abbiamo precedentemente dimostrato la specificità delle caratteristiche anatomopatologiche dell'asma grave con uno studio sull'EBM su larga scala. In particolare, uno spessore della RBM maggiore di 7 µm era specifico per l'asma grave, se confrontato con asma lieve o BPCO, quando si eseguano misure ripetute a intervalli regolari.[4]

I modelli infiammatori che si trovano nell'asma grave sono eterogenei e variabili nel tempo e potrebbero contribuire ai diversi fenotipi di asma grave.[6] Un recente studio su un campione di grandi dimensioni (Severe Asthma Research Program [SARP]) ha contraddetto certe ipotesi precedentemente pubblicate.[7] Anche se inizialmente il pattern "eosinofilico" è stato considerato come un criterio discriminante, i pazienti con ostruzione delle vie aeree cronica nello studio SARP (cluster 5) non presentavano differenze nei pattern infiammatori.[7]

Gli steroidi restano il trattamento primario dell'asma, nonostante possibili effetti collaterali. La potenziale mancanza di efficacia a causa del rimodellamento delle vie aeree è fonte di dati contrastanti. Alcuni autori hanno dimostrato che nei casi di asma grave trattati con alte dosi di steroidi per via inalatoria, un trattamento con triamcinolone[8] migliora l'ostruzione al flusso aereo, mentre altri hanno suggerito la necessità di terapie alternative, come l'anti-IL-5.[9] Le ultime pubblicazioni sono attualmente oggetto di dibattito, poiché i miglioramenti della funzione polmonare, utilizzando terapie con steroidi a dosaggi elevati, sono relativamente limitati, nonostante la risposta eosinofila nell'escreato e nel sangue fosse efficacemente soppressa.[10,11] Inoltre, recenti studi, incentrati sulla asma eosinofila grave, sono stati in grado di dimostrare che mepolizumab, un anticorpo anti-IL-5, ha avuto qualche effetto sui tassi di gravi riacutizzazioni asmatiche, anche se questo trattamento non ha influenzato il FEV_1 o l'iperreattività bronchiale.[9] In nove pazienti prednisone-dipendenti con eosinofilia nell'escreato, mepolizumab migliorava il FEV_1, diminuendo contemporaneamente le dosi di corticosteroidi orali (OCS).[12] Gli eosinofili tissutali e i cambiamenti strutturali negli strati sottoepiteliali sono risultati responsabili della variabilità delle risposte cliniche nell'asma lieve.[13] Le modificazioni strutturali e l'infiammazione neutrofila sono, quindi, i responsabili abituali dell'insensibilità agli steroidi attribuita all'asma grave.[14] Si suppone, quindi, che la risposta a breve termine agli steroidi possa riflettere l'infiammazione residua eosinofila o neutrofila, o l'associazione clinico-funzionale con il rimodellamento bronchiale.[1,15,16]

Pertanto, i processi di rimodellamento possono rappresentare un potenziale meccanismo di ostacolo ad una risposta agli steroidi nell'asma grave. Ci siamo posti l'obiettivo di determinare se l'aumentato spessore della RBM, come marker di rimodellamento delle vie aeree, sia in grado di prevedere la diminuita responsività al trattamento a breve termine con steroidi nell'asma cronica con ostruzione delle vie aeree.

Materiali e metodi

Screening del paziente

Pazienti con asma grave persistente con limitazione cronica al flusso aereo (con migliori valori misurati di FEV_1 post-broncodilatatore (post-BD) < 80%), noti da almeno un anno, sono stati indirizzati dal loro pneumologo al nostro centro per conto della Rete Regionale Asma Difficile. Lo studio è stato approvato da un comitato etico e del consiglio locale istituzionale di revisione (con il riferimento PHRC 97-7572 DRC-CHU, Montpellier, Francia). Tutti i pazienti hanno espresso la loro volontà di partecipare allo studio ed entrambi, pazienti e ricercatori, hanno firmato un consenso informato scritto.

I pazienti sono stati gestiti nel nostro centro per 15 giorni. È stato eseguito un rigoroso esame clinico ed è stata registrata l'anamnesi. Riacutizzazioni lievi e gravi sono state definite un peggioramento dei sintomi che ha richiesto (o meno) un ciclo di steroidi. Sono stati effettuati approfonditi test di funzionalità polmonare, tra cui la spirometria, la pletismografia, la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e la reversibilità ai $ß_2$-agonisti a breve durata d'azione, mentre i $beta_2$-agonisti a breve durata d'azione sono stati accuratamente interrotti 12 ore e i $beta_2$-agonisti a lunga azione per 48 h. La HRCT del polmone e la broncoscopia flessibile sono state eseguite prima di qualsiasi altro intervento. L'analisi semiquantitativa della HRCT è stata valutata in doppio cieco da due radiologi, secondo un metodo precedentemente pubblicato.[17] I trattamenti sono stati ottimiz-

Manoscritto ricevuto il 14 febbraio 2011; revisione accettata l'1 novembre 2011.

Affiliazioni: Department of Respiratory Diseases, Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) Montpellier, and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1046, Université Montpellier 1, Université Montpellier 2 (Drs Bourdin, Kleis, Chakra, Vachier, and Godard), Montpellier; Department of Respiratory Diseases, Groupe Hospitalier Sud Réunion (Dr Paganin), Saint Pierre de La Réunion, Réunion; and Département des Maladies Respiratoires (Dr Chanez), Assistance Publique—Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Laboratoire d'immunologie, INSERM, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) U600, Unité Mixte de Recherche (UMR) 6212, Université de la Méditerranée, Marseille, France.
†Deceduto.

Supporto finanziario: Questo studio è stato sostenuto dalla Direzione de la Recherche Clinique, CHU di Montpellier, in Francia.

Corrispondenza: Arnaud Bourdin, MD, PhD, Department of Respiratory Diseases, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, 371 Av. Doyen G. Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France; e-mail: a-bourdin@chu-montpellier.fr

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(6):1504-1511)

zati in base al miglior standard di cura, integrando la storia della malattia associando dosi di corticosteroidi per via inalatoria pari a circa 2.000 mg/die di beclometasone equivalente, alte dosi di long-acting beta$_2$-agonisti (48 microgrammi di formoterolo o equivalente) e un terzo controller (antagonista del recettore dei leucotrieni, OCS). È stato eseguito un esteso check-up delle comorbidità, includendo l'ecografia cardiaca, la mineralometria ossea, la cortisolemia alle ore 8:00, la polisonnografia e lo screening del diabete mellito. Comorbidità sono state considerate come presenti quando l'ecografia cardiaca rilevato una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 50%, o quando si è rilevata una o più delle seguenti condizioni: sindrome da apnea del sonno non trattata, insufficienza surrenalica non trattata o diabete mellito de novo che richiedessero una accurata gestione terapeutica. Il Questionario di Controllo dell'Asma (ACQ) e l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) secondo Juniper sono stati compilati dai pazienti.[18,19]

I criteri di inclusione sono stati rigorosi al fine di evitare in modo sicuro BPCO ed altre diagnosi differenziali. L'asma è stata diagnosticata usando una combinazione di criteri clinici: storia di fumo < 10 pacchetti-anno, funzionalità polmonare molto variabile (almeno > 12% nel follow-up dell'ultimo anno da parte del medico di riferimento, e/o positività del test alla metacolina), normali valori di DLCO (≥ 70% dei valori previsti), una storia chiara di asma,non alterazioni enfisematose all'HRCT ed assenza di comorbidità importanti secondo la definizione data in precedenza.

Sono stati valutati conta delle cellule del sangue e livelli di IgE totali. È stato eseguito un prick test cutaneo per i più comuni allergeni della nostra regione. Sono stati registrati i problemi di scarsa compliance segnalati da parte del medico e autoriferiti dal paziente o direttamente osservati (incapacità di gestire il dispositivo in modo adeguato, non adeguata temporizzazione nell'uso dei dispositivi d'uso). Quindi, è stato proposto ai pazienti un ciclo, sotto supervisione diretta, di 10 giorni di metilprednisone IV al dosaggio di 1 mg/kg/die. La spirometria è stata ripetuta l'ultimo giorno del trattamento. Tutti i pazienti sono stati invitati a presentarsi nuovamente presso l'ambulatorio per sottoporsi ad un ulteriore ciclo di trattamento dopo 12 mesi, ma solo il 30% di loro ha partecipato.

Broncoscopia, processazione dell'EBB

L'endoscopia flessibile è stata eseguita in anestesia locale prima dell'inizio del trattamento con steroidi. L'esame di trachea e bronchi aveva luogo prima dell'esecuzione del BAL nel lobo medio e delle EBB nel lobo inferiore sinistro. Le biopsie sono state immediatamente fissate in 4% formalina tamponata neutra e, quindi, incluse in paraffina. Le sezioni di 5 micron sono state tagliate, poi poste su vetrini prima di entrare nel processo di analisi.[20] Le biopsie venivano esaminate routinariamente dall'anatomopatologo universitario di riferimento e classificate quantitativamente in base all'ipertofia del muscolo liscio (definita solo come presente o assente), l'ispessimento della RBM e l'iperplasia delle ghiandole mucose. Successivamente, le biopsie sono state valutate per lo spessore della RBM, dopo che i vetrini sono stati ordinati in cieco e, poi, conservati in un ordine casuale. Una telecamera CCD (Sony DXC950P; Sony) collegata ad un microscopio ottico (Olympus BH-2; Olympus) è stata utilizzata per registrare le immagini. Solo le zone epiteliali ben orientate e adatte per la valutazione dello spessore sono state considerate adatte per misure ripetute ad intervalli regolari di 50 mμ, secondo Sullivan.[21] Lo spessore della RBM veniva espresso come media di almeno 20 misure (ad esempio, analisi di almeno 1 mm di lunghezza della RBM).

Esame del BAL

Aliquote ottenute durante la broncoscopia sono state processate come di routine. Sono stati eseguiti centrifugazione e conteggio manuale delle cellule. Eosinofili e neutrofili sono stati espressi come percentuale del numero totale di globuli bianchi.

Analisi statistica

La risposta al trattamento con steroidi è stata giudicata in base ad una soglia di miglioramento del 15% dei valori di FEV_1 dopo-BD.[15] Il gruppo 1 era rappresentato dai pazienti che rispondevano agli steroidi e il gruppo 2 dai pazienti refrattari agli steroidi.

Tabella 1—*Caratteristiche cliniche dei pazienti*

Caratteristiche	Reversibilità ≥ 15% (n = 38)	Reversibilità < 15% (n = 25)	Valore di p
Età, a	46,5 (41-63)	55 (40-68)	0,49
Sesso, F (M)	20 (18)	15 (10)	0,56
BMI, kg/m^2	25,04 (23,55-30,05)	28,73 (25,29-31,12)	0,04
Durata dell'asma, a	24,3 (20-29)	25,8 (18-36)	0,57
Ospedalizzazioni/anno	1 (0-2)	0 (0-1)	0,33
Storia abitudine tabagica, pacco-anno	0 (0-10)	0 (0-10)	0,95
Cicli di steroidi /Sa	2,5 (1,5-3)	2 (1-2)	0,03
ACQ	3,29 (2,71-3,86)	3,18 (2,28-3,57)	0,37
AQLQ	3,57 (2,95-3,98)	3,80 (3,06-4,26)	0,74
Osteoporosi, S/N	17/19	18/6[b]	0,037
Rinosinusitie, S/N	36/2	21/4	0,15
Comorbidità, S/N	2/38	2/25	0,99
GER, S/N	13/25	11/14	0,43
ASA, S/N	2/36	2/23	0,66
Atopia, S/N	23/15	12/13	0,32
Premestruale, S/N	5/20	2/13	0,52
Mantenimento a lungo termine con steroidi per via orale a lungo termine, S/N	18/20	4/21	0,01

I dati sono presentati come medie e CI 95% o come conteggi per i dati qualitativi. ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; ASA = intolleranza all'aspirina; F = femmina; GER = reflusso gastroesofageo; M = maschio; N = no; S = sì.

[a]Le riacutizzazioni erano registrate come cicli di steroidi.

[b]Per un paziente non erano disponibili i dati. I valori di p sono riferiti a t test per campioni indipendenti o test χ_2 esatto di Fischer.

I confronti del Gruppo 1 e 2 sono stati eseguiti in base alla distribuzione dei dati, utilizzando test parametrici o non parametrici. I parametri che hanno raggiunto valori di $p < 0,10$ entravano in un'analisi multivariata, il cui scopo era quello di identificare i fattori di rischio indipendenti associati alla risposta agli steroidi.

Curve caratteristiche ROC (Receiver Operating Characteristic) sono state, poi, eseguite, utilizzando i valori di spessore RBM come strumento discriminante per la condizione di resistenza agli steroidi (nel gruppo 2). Le correlazioni sono stati analizzate usando la regressione lineare. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SPSS per Windows, versione 16.0.1. (SPSS Inc).

Risultati

Trattamento con steroidi

Dei 63 pazienti consecutivi con asma grave studiati, trentotto hanno avuto un miglioramento > 15% dei valori di FEV_1 post-BD alla fine del trattamento a breve termine con steroidi. I 25 pazienti che non rispondevano sono stati denominati gruppo 2.

Valutazione clinica

La durata della malattia di 24,3 anni [95% CI, 20-2] nel gruppo 1 e di 25,8 anni [18-36] nel gruppo 2, i test di funzionalità polmonare di base e lo score ACQ, 3,29 [2,71-3,86] vs 3,18 [2,28-3,57], non hanno mostrato differenze. Secondo la nostra definizione, l'aderenza al trattamento era ottimale in 24 pazienti su 38 vs 12 su 25 pazienti (p = 0,30).

Il confronto tra i gruppi (Tabella 1) ha indicato che i pazienti del gruppo 1 avevano un più basso BMI ed eseguivano più frequentemente cicli brevi di steroidi a causa di riacutizzazioni; essi erano più spesso in trattamento continuo con steroidi per via orale. Inaspettatamente, l'osteoporosi era più frequente nel gruppo 2. Non si sono rilevate differenze nella presenza e specificità di trigger o di fattori precipitanti.

I valori basali di FEV_1 sono risultati più alti nel gruppo 2 (Tabella 2), mentre i volumi polmonari erano simili. BD e risposta agli steroidi sono risultate più elevate nel gruppo 1 ed erano correlate linearmente in tutta la popolazione ($r^2 = 0,1345$, p = 0,0054) (Figure 1, 2). I Iivelli di IgE totali sono risultati più elevati nel gruppo 1, senza raggiungere livelli > 500 KIU/mL. Un nuovo trattamento eseguito dopo 1 anno non ha evidenziato modifiche sostanziali, ma i dati erano disponibili solo in 20 pazienti (30% del totale) che hanno accettato di partecipare a questa visita successiva: 10 su 13 che erano nel gruppo 1 si mantenevano ancora nello stesso gruppo, i restanti tre pazienti, che appartenevano a questo gruppo, avevano valori di FEV_1 basale > 80%. Tra i sette che erano nel gruppo 2, sei ancora non avevano alcuna reversibilità > 15% e uno interruppe il trattamento dopo 3 giorni, ritirando il suo consenso.

BAL eosinofilia ed esame EBB

Le cellule infiammatorie, compresi gli eosinofili nel sangue e nel BAL, non erano differenti tra i due gruppi (Tabella 3). L'esame dell'EBB ha rivelato che l'ipertrofia della muscolatura liscia e l'ispessimento della RBM erano più frequentemente descritti dall'anatomopatologo nel gruppo che non rispondeva agli steroidi (gruppo 2). Lo spessore della RBM era significativamente maggiore nel gruppo 2 (Tabella 3) se correttamente misurato. La valutazione qualitativa della RBM (eseguita da un anatomopatologo) è stata correlata a misurazioni oggettive (5,42 ± 1,91 micron vs 6,74 ± 1,89 micron, p = 0,04).

Analisi multivariata

L'analisi di regressione multipla ha indicato che i valori basali di FEV_1 (prima della BD) erano il principale predittore di risposta agli steroidi (Tabella 4).

Tabella 2—*I test di funzionalità polmonare*

Test di funzionalità polmonare	Reversibilità ≥ 15% (n = 38)	Reversibilità < 15% (n = 25)	Valore di p
FEV_1, basale %	50,5 (46,5 - 54)	56,5 (50-63)	0,047
FEV_1 basale, L	1,850 (1,710-1,990)	2,050 (1,830-2,200)	0,041
FEV_1 postbroncodilatatore %	56,5 (52,5-61)	60 (53-67)	0,01
FEV_1 post-CS, %	74,5 (69,5-79)	57 (49,5-64,5)	NA
FEV_1/FVC, %	59,5 (55-63)	59 (53-65)	0,81
TLC, %	104 (99-110)	105 (94-116)	0,95
RV, %	169 (154-183)	163 (143-183)	0,35
RV/TLC, %	55 (52-58.5)	54 (45-63)	0,51
DLCO/VA, %	97 (87-113)	95 (84-108)	0,51
Risposta al broncodilatatore, %	12 (6-19)	8 (3-14)	0,01
Risposta allo steroide, %	32 (21-44)	6 (1-11)	NA

I dati sono espressi in percentuale del predetto e sono presentati come medie e 95% CI. I valori di p si riferiscono il t test non appaiati. Post-CS si riferisce al FEV_1 dopo 10 giorni di trattamento con steroidi e misurato dopo broncodilatatore. La risposta è misurata come percentuale di miglioramento rispetto ai valori basali. DLCO = capacità di diffusione per il monossido di carbonio; NA = non applicabile; post-CS = dopo corticosteroidi; RV = volume residuo; TLC = capacità polmonare totale; VA = volume alveolare.

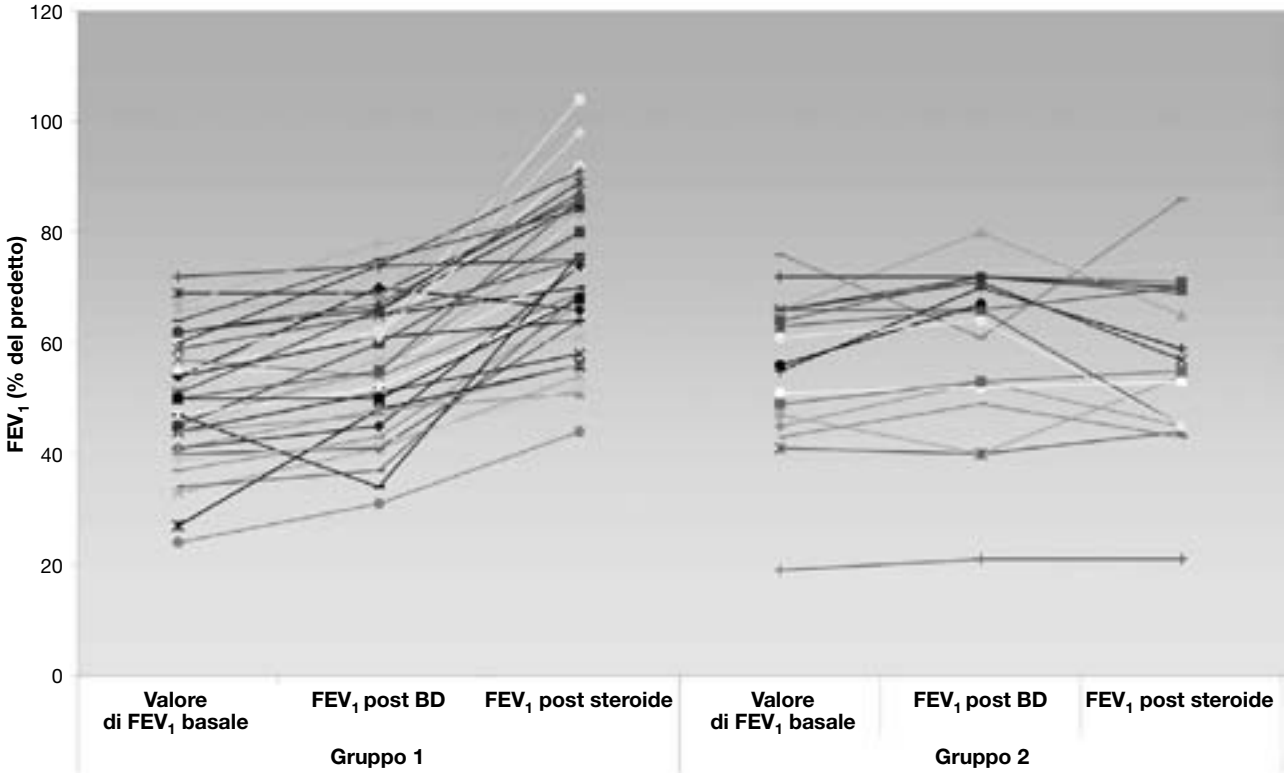


FIGURA 1. Andamento dei valori di FEV_1 valori espressi come percentuali dei valori predetti nei due gruppi dopo inalazione di BD e dopo 10 giorni di trattamento steroideo (misura dopo BD). BD = broncodilatatore.

Dopo aggiustamento per il basale, il FEV_1 pre-BD, nel gruppo 2, è stato associato all'assenza di trattamento a lungo termine di mantenimento con OCSs e ad un aumento di spessore della membrana basale.

RBM Spessore e di risposta agli steroidi

Abbiamo quantificato la capacità dello spessore della RBM nel discriminare tra i gruppi con un'area sotto la curva ROC (Receiver Operating Characteri-

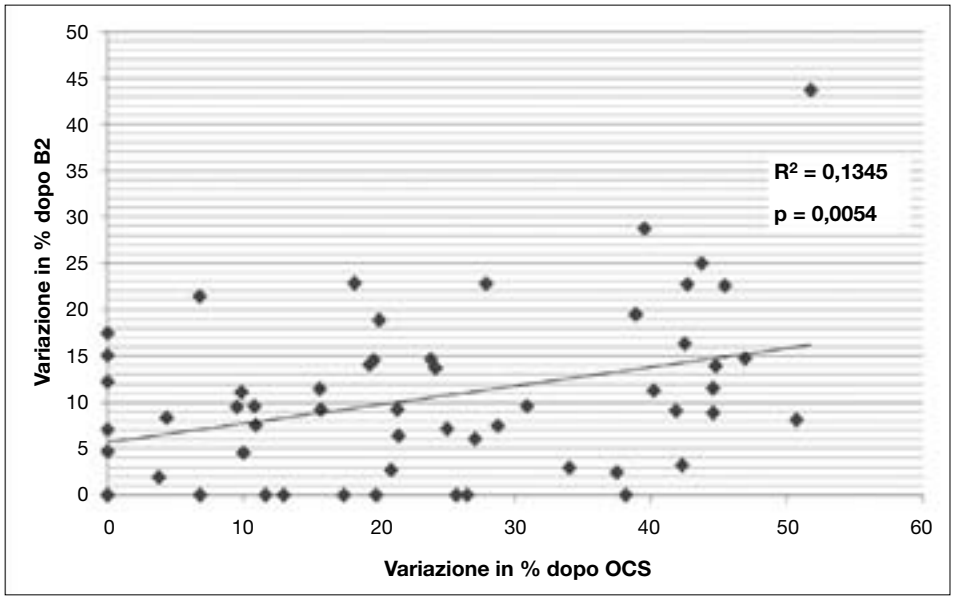


FIGURA 2. Correlazione tra la percentuale di miglioramento dopo BD all'inizio dello studio e la percentuale di miglioramento dopo 10 giorni di trattamento steroideo (misurato dopo BD). B2 = ß$_2$-agonista a breve durata d'azione; OCS = corticosteroidi orali. Vedere la legenda della Figura 1 per le altre abbreviazioni.

Tabella 3—*Pattern di infiammazione e di rimodellamento*

Criteri biologici	Reversibilità ≥ 15% (n = 38)	Reversibilità < 15% (n = 25)	Valore di p
Eosinofili ematici,[a] /mm^3	393 (177-539)	273 (160-357)	0,14
Eosinofili nel BAL,[a] %	1 (1-4)	1 (0-3)	0,66
Neutrofili ematici,[a] /mm^3	5004,5 (3900-6408)	4914 (3477-5832)	0,4
IgE totali,[a] kIU/mL	263 (73-384)	88,5 (13-137)	0,06
Neutrofili nel BAL,[a] %	11 (4-38)	9 (4-52)	0,69
Score HRCT	6 (5-7,5)	6,5 (5,5-9)	0,54
Distacco epiteliale, S/N	11/27	9/16	0,59
Metaplasia, S/N	5/33	2/23	0,65
Ipertrofia del muscolo liscio,[b] S/N	9/18	12/6	0,03
Ipertrofia delle ghiandole mucose,[b] S/N	11/5	5/5	0,22
Spessore della MB,[b] µm	5,78 (3,24-9,01)	7,60 (5,00-11,18)	0,001

I dati sono presentati come medie e 5% CI o come mediane e interquartili 25-75. I valori p si riferiscono ai test t per campioni indipendenti e test esatto di Fisher χ^2 per dati qualitativi. BM = membrana basale; HRCT = Tc ad alta risoluzione. Vedi la Tabella 1 per le altre abbreviazioni.
[a]Confronto dei test non appaiati t per i dati quantitativi eseguito dopo trasformazione log.
[b]Dati non disponibili per tutti i pazienti.

stic). L'area sotto la curva differenziava il gruppo 1 e il gruppo 2 con un valore di 0,747 (95% CI; 0,682-0,884), p = 0,0002 (Figura 3). Il valore soglia è stato fissato di 7 micron.

Discussione

Asma e asma grave sono condizioni eterogenee. Differenziare in sottogruppi e fenotipi questi pazienti può consentire un miglior trattamento e una migliore prognosi. In questo studio, abbiamo dimostrato che i pazienti clinicamente definiti come affetti da asma grave, che presentavano ostruzione cronica al flusso aereo e che non rispondevano ad un breve ciclo di steroidi per via parenterale, manifestavano caratteristiche di rimodellamento delle vie aeree evidenziate da uno maggior spessore RBM a livello bioptico.

Alterazioni strutturali delle vie aeree bronchiali nell'asma grave sono state ben descritte.[1] Queste alterazioni sono associate con una perdita progressiva della funzione delle vie aeree.[4,22] Sebbene ben descritte negli animali,[23] evidenze in vivo per manifestazioni cliniche di rimodellamento delle vie aeree ancora non sono state ben documentate.

Tabella 4—*Analisi multivariata dopo aggiustamento per i valori di base del FEV_1 pre BD*

Variables	r^2	ß	SE	Valore di p
FEV_1 Pre-BD	0,28	0,98	0,27	0,0006
FEV_1 Post-BD	0,00	–0,11	0,09	0,2225
BMI, kg/m^2	0,00	0,05	0,08	0,4892
Cicli di steroidi/anno	–0,11	–2,59	1,93	0,2256
Osteoporosi	0,00	0,22	0,555	0,7631
Steroidi per os di mantenimento a lungo termine	–0,32	–6,38	2,11	0,0025
Spessore della BM	0,34	1,34	0,42	0,0013
Modello completo	0,765	…	…	< 0,0001

ß è il coefficiente di regressione. SE è la SE di ß. BD = broncodilatatore. Vedi la Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

In questo studio, abbiamo osservato un fenotipo particolare per i pazienti con asma grave. Il gruppo 2 è un modello di ostruzione delle vie aeree cronica, a bassa reversibilità agli steroidi e forte evidenza di rimodellamento delle vie aeree, misurato dallo spessore RBM. I pazienti di questo gruppo erano meno trattati con steroidi orali, ma presentavano maggiore osteoporosi. Questo fenotipo è molto vicino al cluster 5 riportato nello studio SARP.[7] Assenza di alterazioni enfisematose alla HRCT, DLCO normale, una chiara storia di asma e reversibilità nel passato così come assenza di prove per le altre malattie croniche (bronchiolite, etc) sostengono con forza la diagnosi di asma grave per questo sottogruppo di pazienti. Un esame retrospettivo dei dati clinici di questi pazienti suggeriva una storia di pesante esposizione agli steroidi progressivamente interrotta a causa della mancanza di prove per la sua efficacia e/o effetti collaterali. Questi dati non erano disponibili per tutti i pazienti ed i dati ottenuti da interviste dei pazienti non erano abbastanza accurati da essere segnalati.

Mentre gli sforzi attuali sono concentrati su di una suddivisione dei fenotipi di asma basata sui modelli infiammatori determinati dalle cellule T helper 2,[24] in questo studio condotto nella "vita reale" abbiamo osservato un potenziale ruolo delle modificazioni strutturali, piuttosto che infiammatorie, nel limitare la risposta rapida agli steroidi. I nostri risultati contraddicono l'ipotesi prevalente di un'attivazione persistente degli eosinofili che determini il rimodellamento delle vie aeree,[25] dato che i pazienti sensibili agli steroidi non evidenziano segni di maggior attivazione eosinofila, ma presentano un minor rimodellamento delle vie aeree.[26] Molto di recente, è stata di-

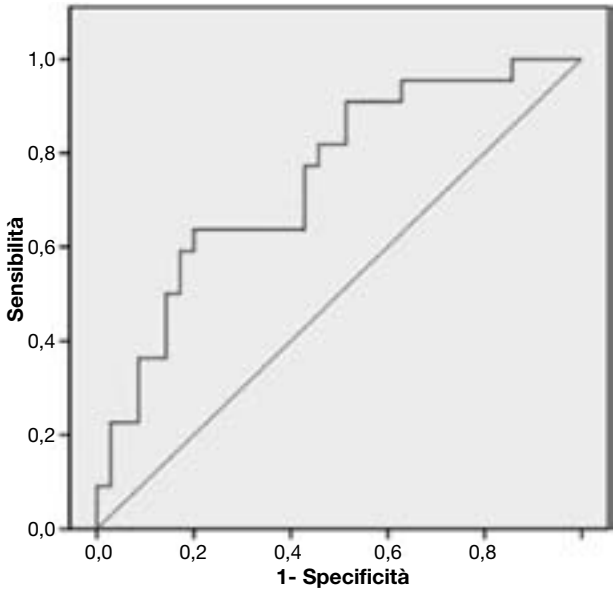


FIGURA 3. Le curve Receiver Operating Characteristic per lo spessore della membrana basale differenziano tra i pazienti in base alla loro capacità di risposta steroidi (inferiore o superiore al 15% dei valori di FEV_1).

mostrato che un aumento dello spessore della RBM e la metaplasia mucosa possono determinarsi in conseguenza sia di una stimolazione eosinofila (quale ad esempio la stimolazione allergenica), sia di una stimolazione noneosinofila (quale la metacolina). I nostri risultati sono potenzialmente concordanti con questa osservazione, dove i più esposti a limitazioni meccaniche sono quelli con il maggiore rimodellamento delle vie aeree.[27] In pazienti asmatici prednisone-dipendenti con eosinofilia nell'espettorato, la capacità di migliorare con nuovi farmaci (in particolare quelli diretti verso eosinofili), è un altro argomento a favore di questa ipotesi.[12] Anche se lo studio non è stato dimensionato per descrivere una tale fenotipo, è da notare che le nostre indagini di studio (in particolare BAL e biopsie) sono state effettuate in pazienti che continuano tutti a usare i loro farmaci abituali, compresi gli steroidi. Il fatto che questo studio riflette del decorso dell'asma grave nella vita reale aumenta ulteriormente il suo interesse.

Sarà importante confermare se queste osservazioni siano riproducibili nel tempo. La risposta agli steroidi è risultata scarsamente riproducibile a un anno in un piccolo gruppo di pazienti.[13] Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nei pochi pazienti che si sono presentati un anno dopo il presente studio, anche se era presente un certo miglioramento. In questo studio, i pazienti steroido-sensibili tendevano ad essere più sintomatici e presentavano più riacutizzazioni, e si potrebbe sostenere che questi pazienti erano meno stabili di altri, nonostante i livelli simili di eosinofilia nel BAL.

Se il rimodellamento delle vie aeree è una conseguenza della persistente infiammazione delle vie aeree o di una limitazione alla risposta la terapia antinfiammatoria è ancora oggetto di dibattito. Diversi modelli infiammatori che portano a rimodellamento delle vie aeree e una maggiore resistenza agli steroidi sono degni di descrizione. La resistenza agli steroidi può riguardare sia le risposte infiammatorie di grado molto elevato sia diversi meccanismi di infiammazione (neutrofilica,[28] paucigranulocitica). Nuovi tentativi di fenotipizzazione basati sull'analisi cluster sostengono i risultati attuali, anche se un intervento specifico, come quello nel presente studio, non è stato precedentemente valutato.[7]

Anche se il nostro studio presenta alcune limitazioni, non crediamo che queste siano sufficienti per svalutare i nostri risultati principali. Noi riconosciamo che il disegno dello studio è in aperto, ma il trattamento è stato direttamente supervisionato e questo rappresenta un punto di forza di questo studio. Inoltre, le prime indagini sono state eseguite in pazienti sottoposti a trattamento e, quindi, potevano essere estrapolati alle condizioni della vita reale. I cambiamenti strutturali delle vie aeree sono stati valutati a livello sottoepiteliale e dati quantitativi non sono segnalati per gli altri aspetti di rimodellamento che interessano la muscolatura liscia, le ghiandole o l'epitelio; tuttavia, la riproducibilità del metodo utilizzato è stata già validata, mentre ci sono pochi dati affidabili relativi agli altri compartimenti.[5,21] Non sono state eseguite misure con HRCT per lo spessore delle vie aeree. L'infiammazione bronchiale è stata valutata utilizzando l'eosinofilia nel BAL, che è una metodologia ben consolidata correlata alla eosinofili nell'espettorato e all'ossido nitrico esalato.[29] Gli eosinofili possono essere valutati in vario modo: immunocolorazione nelle EBBs, utilizzando anticorpi più o meno specifici, espettorato indotto e BAL. Abbiamo deciso di utilizzare il BAL come è stato spesso segnalato come un buon marcatore di infiammazione eosinofila[25] e potenzialmente accessibile a tutti.

Non è pensabile che lo spessore della RBM possa essere routinariamente valutato, anche se marcatori non invasivi del rimodellamento delle vie aeree sono attualmente in fase di convalida in studi nella vita reale. Il presente studio sostiene lo sviluppo di tali strumenti nella valutazione iniziale dei pazienti con asma grave.

Concludiamo che nell'asma grave, un programma terapeutico strettamente controllato potrebbe essere un criterio incluso in un'analisi di fenotipizzazione basata sui cluster. L'assenza di risposta ai corticosteroidi è correlata allo spessore subepiteliale ed è un segnale importante di un processo di rimodellamento in atto.

Ringraziamenti

Contributi degli Autori: Il Dr. Bourdin si assume la responsabilità per l'integrità dei dati e l'accuratezza dell'analisi dei dati.
Dr Bourdin: ha contribuito alla raccolta dei dati clinici, ha analizzato le biopsie, curato le analisi statistiche e ha contribuito a scrivere e leggere il manoscritto.
Dr Kleis: ha contribuito alla raccolta di dati clinici e a scrivere e leggere il manoscritto.
Dr Chakra: ha contribuito alla raccolta dei dati clinici, analisi biopsie, e a scrivere e rileggere il manoscritto.
Dr Vachier: ha contribuito all'analisi dell'HRCT, alla progettazione dello studio e a scrivere e rileggere il manoscritto.
Dr Paganin: ha contribuito all'analisi dell'HRCT, ha progettato lo studio e contribuito a scrivere e rileggere il manoscritto.
Dr Godard: ha progettato lo studio e ha contribuito a scrivere e rileggere il manoscritto.
Dr Chanez: ha progettato lo studio, curato le analisi statistiche e ha contribuito a scrivere e leggere il manoscritto.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Il Dr Chanez ha fornito servizi di consulenza per Almirall, Boehringer Ingelheim, Centocor, GlaxoSmithKline, Merck & Co Inc, AstraZeneca, Novartis, Teva Pharmaceuticals, Chiesi Farmaceutici, e Schering-Plough, ha fatto parte di commissioni consultive per Almirall, Boehringer Ingelheim, Centocor, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva Pharmaceuticals, Chiesi Farmaceutici, Schering-Plough e Merck & Co Inc, ha ricevuto compensi per lezioni da Almirall, Boehringer Ingelheim, Centocor, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva Pharmaceuticals, Chiesi Farmaceutici, Schering-Plough, Merck & Co Inc, e Boston Scientific, e ha ricevuto sovvenzioni sponsorizzate dall'industria da Almirall, Boehringer Ingelheim, Centocor, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Teva Pharmaceuticals, Chiesi Farmaceutici, e Schering-Plough. I Dr Bourdin, Kleis, Chakra, Vachier, Paganin, Godard e hanno riferito che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.
Ruolo degli sponsor: Gli sponsor non hanno avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.
Altri contributi: In memoria di Philippe Godard, MD.

Bibliografia

1. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1337-1348.
2. James AL, Maxwell PS, Pearce-Pinto G, Elliot JG, Carroll NG. The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 pt 1):1590-1595.
3. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):983-988.
4. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, Paganin F, Godard P, Chanez P. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1367-1374.
5. Wilson JW, Li X. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(4):363-371.
6. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224.
7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315-323.
8. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):601-605.
9. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-984.
10. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062-1071.
11. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):199-204.
12. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-993.
13. Demoly P, Jaffuel D, Mathieu M, et al. Glucocorticoid insensitive asthma: a one year clinical follow up pilot study. *Thorax.* 1998;53(12):1063-1065.
14. Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1055-1062.
15. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998;12(5):1209-1218.
16. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368(9537):804-813.
17. Paganin F, Séneterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):110-114.
18. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999;115(5):1265-1270.
19. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-907.
20. Jeffery P, Holgate S, Wenzel S; Endobronchial Biopsy Workshop. Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6 pt 2):S1-S17.
21. Sullivan P, Stephens D, Ansari T, Costello J, Jeffery P. Variation in the measurements of basement membrane thickness and inflammatory cell number in bronchial biopsies. *Eur Respir J.* 1998;12(4):811-815.
22. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J.* 2007;30(1):134-155.
23. Hirota JA, Hackett TL, Inman MD, et al. Modeling asthma in mice: what have we learned about the airway epithelium? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(4):431-438.
24. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388-395.
25. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;323(15):1033-1039.
26. Chakir J, Loubaki L, Laviolette M, et al. Monitoring sputum eosinophils in mucosal inflammation and remodelling: a pilot study. *Eur Respir J.* 2010;35(1):48-53.
27. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2006-2015.
28. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):148-155.
29. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1249-1255.

Effetti acuti di salmeterolo e fluticasone propionato presi da soli o in associazione sul flusso ematico delle vie aeree di pazienti con asma

Eliana S. Mendes, MD; Patricia Rebolledo; Adam Wanner, MD, FCCP

Premessa: **Le vie aeree contengono sia muscolo liscio appartenente alle vie aeree che ai vasi delle vie aeree. Gli effetti acuti degli agonisti ß$_2$-adrenergici long-acting (LABA) inalatori presi da soli, o in associazione con glucocorticoidi inalatori (ICS), sul tono del muscolo liscio delle vie aeree nell'asma sono ignoti; d'altronde, per quanto ne sappiamo, il loro effetto sul tono del muscolo liscio dei vasi delle vie aeree non è stato finora studiato. L'obiettivo di questo studio è stato studiare gli effetti immediati di un LABA e di un ICS presi da soli o in associazione sul flusso ematico delle vie aeree (Qaw) come indice del tono del muscolo liscio dei vasi delle vie aeree in pazienti con asma stabile.**

Metodi: **Quattordici soggetti con asma moderata hanno inalato dosi singole di salmeterolo (50 µg), fluticasone propionato (250 µg), salmeterolo/fluticasone (50/250 µg), o placebo; il Qaw veniva misurato prima e serialmente per 240 min dopo la somministrazione del farmaco.**

Risultati: **Il Qaw medio è aumentato dopo l'assunzione di salmeterolo e salmeterolo/fluticasone propionato, con picchi a 60 min del 34% e 40%, rispettivamente, ed è ritornato al valore basale 240 min dopo l'inalazione. Il fluticasone propionato da solo ha causato una transitoria riduzione del Qaw medio. Le variazioni massime del Qaw, che si sono verificate in tempi diversi, sono state 60% per il salmeterolo, 67% per salmeterolo/fluticasone propionato, e -19% per fluticasone propionato ($p < 0,05$ vs placebo per tutti).**

Conclusioni: **Il LABA salmeterolo ha un'azione acuta vasodilatatrice sulle vie aeree di soggetti con asma stabile. L'aggiunta di fluticasone propionato, che per se causa vasocostrizione, non attenua la vasodilatazione indotta dal salmeterolo, suggerendo che il fluticasone propionato potenzia l'effetto vasodilatatorio del salmeterolo. La vasodilatazione potrebbe essere di beneficio clinico promuovendo la clearance vascolare dei mediatori infiammatori compresi gli spasmogeni dalle vie aeree.**

Registrazione trial: **ClinicalTrials.gov; N.: NCT01231230; URL: www.clinicaltrials.gov**

(CHEST Edizione Italiana 2012; 3:43-48)

Abbreviazioni: DME = dimetiletere; FDME = concentrazione media del dimetiletere nel gas espirato tra i 5s e i 15s di apnea; ICS = glucocorticoide inalatorio; LABA = agonista ß$_2$-adrenergico long-acting; Qaw = flusso ematico delle vie aeree; V_D = gas espirato

La parete delle vie aeree contiene due tipi di muscolo liscio: il muscolo liscio delle vie aeree e il muscolo liscio dei vasi delle vie aeree. Nell'asma, il focus sulla ricerca farmacologica è stato il tono del muscolo liscio delle vie aeree per la sua relazione con il flusso aereo e i sintomi clinici. L'effetto degli agenti farmacologici sul tono del muscolo liscio dei vasi delle vie aeree, e, di conseguenza, il flusso ematico delle vie aeree (Qaw), ha ricevuto molta meno attenzione, in parte a causa dell'incertezza riguardo il suo ruolo nella fisiopatologia e le manifestazioni cliniche dell'asma. Inoltre, al contrario della spirometria, l'indice nel tempo del flusso aereo, fino a poco tempo fa non era disponibile una metodica non invasiva per valutare il Qaw.

Per l'editoriale a commento vedi pagina 7

Studi precedenti hanno dimostrato che il Qaw è aumentato in pazienti con asma stabile e che l'incremento è una manifestazione dell'infiammazione delle vie aeree poiché il trattamento o con un corticosteroide inalatorio (ICS) o il montelukast orale è capace di riportare il Qaw nel range della normalità.[1-3] Tuttavia non sono state studiate le risposte acute del Qaw a questi farmaci. In uno studio precedente è stato

dimostrato che il pretrattamento con una singola dose di fluticasone propionato ha migliorato in acuto la risposta vasodilatatrice al salbutamolo nelle vie aeree di pazienti con asma.[4] Abbiamo ragione di credere che una simile interazione acuta possa essere osservata fra il fluticasone propionato ed il salmeterolo.

Nel presente studio, quindi, abbiamo voluto verificare l'effetto immediato sul Qaw di un agonista ß$_2$-adrenergico long-acting (LABA) per via inalatoria e di un ICS presi da soli o in associazione in pazienti con asma stabile. Ciò è stato fatto somministrando dosi singole di salmeterolo (50 µg), fluticasone propionato (250 µg), salmeterolo/fluticasone propionato (50/250 µg) e placebo attraverso la misurazione del Qaw prima e serialmente dopo la somministrazione del farmaco.

Materiali e metodi

Soggetti e disegno dello studio

Sono stati reclutati nello studio quattordici mai fumatori con una diagnosi fatta da un medico di asma. Tutti tranne uno dei soggetti stavano utilizzando regolarmente una preparazione di un'associazione ICS/LABA e tutti utilizzavano un agonista ß$_2$-adrenergico short-acting come farmaco d'emergenza. Tutti i soggetti dovevano avere un FEV_1 prebroncodilatatore tra il 60% e l'85% del predetto nel giorno dello screening. Sono stati esclusi i soggetti con patologie cardiovascolari o che assumevano farmaci cardiovascolari. Nessun soggetto aveva avuto un'infezione respiratoria acuta entro 4 settimane prima dello studio. Lo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale dell'Università di Miami, comitato B, protocollo 20060346. Tutti i soggetti hanno firmato il consenso informato prima di qualunque procedura dello studio ed hanno ricevuto una remunerazione finanziaria per la loro partecipazione.

Ai soggetti è stato detto di astenersi da bevande alcoliche la notte prima di ogni giorno di studio e di non assumere caffè o bevande contenenti caffeina o di prendere inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 12 h prima dello studio. Gli ICS ed i broncodilatatori long-acting sono stati sospesi per 12 h e gli agonisti ß$_2$-adrenergici short-acting per almeno 6 h prima dello studio. In ogni giorno di studio, il protocollo è iniziato alla stessa ora (al mattino). Sono state effettuate cinque visite ad almeno due giorni di distanza.

Alla visita di screening, sono stati misurati FEV_1 e Qaw prima e 15 min dopo 180 µg di salbutamolo inalato attraverso un inalatore a dose prestabilita (Ventolin; GlaxoSmithKline) con un distanziatore, per dimostrare la reversibilità dell'ostruzione al flusso aereo e della presenza di vasodilatazione adrenergica. Con un disegno in doppio cieco, i soggetti sono stati assegnati quindi ad altre quattro visite, in cui gli effetti sul Qaw di dosi singole di salmeterolo (50 µg), fluticasone propionato (250 µg), associazione salmeterolo/fluticasone propionato (50/250µg) e placebo sono stati valutati in ordine casuale. Tutti i trattamenti sono stati somministrati attraverso un inalatore a polvere secca in cieco fornito da GlaxoSmithKline. Il Qaw è stato misurato prima e 5, 15, 30, 60, 120 e 240 min dopo l'inalazione di uno dei quattro trattamenti. Ad ogni momento di misurazione, è stato determinato anche il FEV_1.

Misure

Il Qaw è stato misurato utilizzando una metodica di captazione di un gas inerte solubile validata in precedenza.[5-6] La metodica si basa sulla quantificazione della scomparsa del gas solubile dimetiletere (DME) dallo spazio morto anatomico. In breve, la metodica prevede l'inalazione di una miscela di gas contenente il 10% di DME e il 90% di azoto da 500 mLal di sotto della capacità polmonare totale fino a capacità polmonare totale, seguita da un'apnea (5 o 15 s) e da una successiva espirazione mentre vengono registrate le concentrazioni istantanee di DME ed azoto. Il segnale dell'azoto viene utilizzato per delineare un segmento virtuale dello spazio morto anatomico nella fase 1 del segnale dell'azoto nel gas espirato (VD). La captazione del DME si ottiene moltiplicando la differenza delle concentrazioni espirate di DME dopo 5-s e 15-s di apnea (ΔFDME) per VD. Il Qaw viene calcolato in base al principio di Fick (Qaw = ΔFDME X VD/α X ΔFDME, dove α è il coefficiente di solubilità del DME nel sangue e FDME è la concentrazione media di FDME nel VD tra i 5-s e i 15-s di apnea). Dato che il Qaw viene normalizzato per lo spazio morto anatomico, VD si cancella e non dev'essere misurato. Il Qaw è espresso in µg/min/mL, dove mL riflette il VD. Se misurato, il VD tipicamente varia da 70 a 110 mL utilizzando la manovra di respiro descritta prima. L'inizio delle misurazioni impiega < 3 min. Sulla base di esperimenti sugli animali, questa metodica cattura il flusso ematico microvascolare ad una profondità tissutale di ~200 µm dalla superficie epiteliale delle vie aeree.[7] Ciò include circa l'85% del Qaw.[8]

Insieme al Qaw sono stati determinati in ogni momento di misurazione PA sistemica, frequenza cardiaca e saturazione arteriosa d'ossigeno attraverso un pulsossimetro. Poiché la PA media sistemica (pressione diastolica più un terzo della pressione del polso) non viene influenzata dai trattamenti farmacologici, abbiamo assunto che il Qaw rifletteva in maniera affidabile il tono della muscolatura liscia vascolare delle vie aeree.

Nella spirometria (FEV_1, FVC e FEV_1/FVC) sono state analizzate le curve con il più alto FVC di tre manovre FVC. I valori normali predetti sono stati presi da Crapo e coll.[9] I valori sono espressi come valore assoluto e % del predetto.

Analisi statistiche

I dati sono stati analizzati utilizzando JMP per Macintosh, versione 4.0 (SAS Institute Inc). È stato utilizzato un test *t* Student al fine di valutare l'effetto del salbutamolo su Qaw e FEV_1. L'analisi della varianza è stata utilizzata per determinare la significatività delle variazioni indotte da salmeterolo, fluticasone propionato e salmeterolo/fluticasone propionato sui diversi parametri nel tempo con un analisi post test utilizzando il test della honestly significant difference di Tukey-Kramer. È stato considerato significativo un valore $p < 0,05$.

Risultati

Il profilo demografico e fisiologico della popolazione di studio è riassunto in Tabella 1. Non sono stati notati eventi avversi durante nessuna delle cinque visite.

Alla visita 1, tutti i soggetti avevano un FEV_1 prebroncodilatatore compreso tra il 60% e l'85% del predetto ed un aumento medio del 12% del FEV_1 15 min dopo la somministrazione di 180 µg di salbutamolo (Figura 1). L'aumento corrispondente medio del Qaw era del 33% (Figura 1).

Manoscritto ricevuto il 24 marzo 2011; revisione accettata il 19 agosto 2011.

Affiliazioni: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL.

Supporto finanziario: Questo studio è stato supportato da un grant accademico di GlaxoSmithKline [numero protocollo 107909].

Corrispondenza: Eliana Mendes, MD, University of Miami, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 1600 NW 10th Ave, No. 7064-A, Miami, FL 33136; e-mail: emendes@med.miami.edu

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

(CHEST 2012; 141(5):1184-1189)

Tabella 1—*Dati demografici e fisiologici basali dei pazienti (n = 14)*

Caratteristiche	Dati
Sesso, maschio (femmina)	5 (9)
Età, anni	45 (21-63)
FEV_1, L	2,41 ± 0,16 (1,40-3,58)
FEV_1, % del predetto	72 ± 3 (60-80)
Qaw, µL/min/mL	36,3 ± 2,3 (22,2-43,7)
PA sistolica, mm Hg	112 ± 3 (96-128)
PA diastolica, mm Hg	72 ± 2 (58-87)
PA media, mm Hg	85 ± 2 (71-101)
Frequenza cardiaca, battiti/min	77 ± 3 (58-94)

I dati sono presentati come media ± ESM (range). Qaw = flusso sanguigno delle vie aeree.

Non vi erano differenze significative nel valore medio basale di Qaw o FEV_1 nei quattro giorni di trattamento (Tabella 2). La variazione media del Qaw tra i 5 e i 240 min dopo l'inalazione del farmaco o del placebo è mostrata in Figura 2. Rispetto al placebo, il salmeterolo da solo ha gradualmente aumentato il Qaw medio (± ES), con un picco di +34 ± 13% a 60 min dopo il trattamento ($p < 0,05$); il Qaw medio non differiva più in maniera significativa rispetto al basale dopo 240 min. Il fluticasone propionato da solo ha transitoriamente ridotto il Qaw medio ma, quando aggiunto al salmeterolo, non ha attenuato l'incremento indotto dal salmeterolo del Qaw medio o la sua variazione durante il periodo temporale, il che suggerisce un'interazione farmacologica. Le variazioni massimali del Qaw, che si sono verificate in tempi diversi, erano 60% per salmeterolo, 67% per salmeterolo/fluticasone propionato e –19% per fluticasone propionato ($p < 0,001$ per tutti) (Figura 3). Nel confrontare l'area sotto la curva, vi era una differenza significativa tra fluticasone propionato/salmeterolo e fluticasone propionato ($p < 0,05$), ma non tra salmeterolo e fluticasone propionato, suggerendo che il fluticasone propionato potenziava l'effetto vasodilatatore del salmeterolo.

Le terapie non hanno avuto alcun effetto sulla PA sistemica media, frequenza cardiaca o saturazione d'ossigeno. La mancanza di effetto sulla PA sistemica media, la pressione di perfusione del Qaw, è in accordo con un'azione emodinamica locale, piuttosto che sistemica dei farmaci.

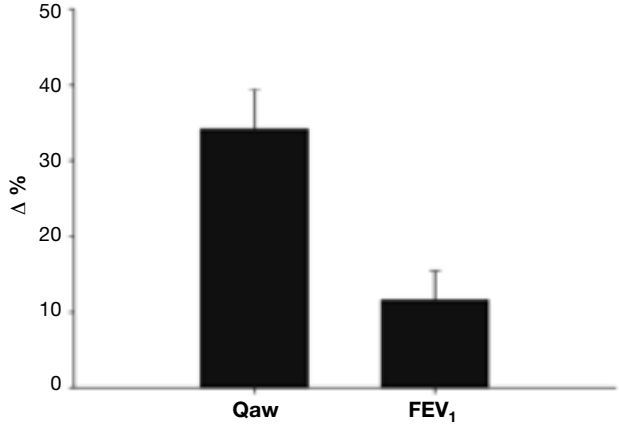


FIGURA 1. Variazioni relative del Qaw e del FEV_1 15 min dopo 180 µg di salbutamolo alla visita 1. Qaw = flusso sanguigno delle vie aeree.

La risposta del FEV_1 ai trattamenti è mostrata in Figura 4. Come per il Qaw, l'incremento massimale medio del FEV_1 è stato osservato a 60 min dopo l'inalazione di salmeterolo (+13% ± 6%, $p < 0,05$) ma, al contrario di Qaw, l'aumento si è mantenuto nei 240 min. Il fluticasone propionato per se non aveva un effetto significativo sul FEV_1 e non variava in maniera significativa la risposta del salmeterolo quando somministrato con esso. Non vi era correlazione tra la variazione massimale del FEV_1 e del Qaw dopo l'inalazione di salmeterolo o salmeterolo/fluticasone. Il fluticasone propionato per se non aveva un effetto significativo sul FEV_1.

DISCUSSIONE

Il trattamento attuale dell'asma si basa fortemente su un ICS, spesso in associazione con un LABA; questi farmaci hanno assunto un posto stabile nella gestione dell'asma dato che i loro effetti clinici benefici sono stati chiaramente dimostrati. Ugualmente è ben nota la risposta immediata del muscolo liscio delle vie aeree (FEV_1) ai LABA e alle associazioni LABA/ICS.[10,11] Finora, tale informazione mancava per la muscolatura liscia vascolare. Nel presente studio, abbiamo valutato la risposta immediata della muscolatura liscia delle vie aeree (Qaw) al LABA salmeterolo e all'ICS fluticasone propionato, presi da soli e in associazione, in pazienti con asma stabile che usano ICS regolarmente.

La misurazione non invasiva del Qaw come viene fatta negli umani è stata precedentemente validata con microsfere nelle pecore ed attraverso la dimostrazione delle risposte attese a farmaci vasoattivi negli umani.[6,12] Hlastala[7] ha dimostrato nei ratti, in cui è stata creata una tasca sottocutanea del gas dietil etere, che in assenza di perfusione tissutale, la pressione parziale del gas si riduce di < 25% entro una profondità tissutale di 200 µm. Dato che il DME ha un peso molecolare ed una solubilità tissutale simile al dietil etere, crediamo che la metodica di captazione del DME misura la Qaw ad una profondità di ~200 µm (cioè nel tessuto subepiteliale). Nelle pecore, l'85% del flusso ematico bronchiale totale è distribuito in questa struttura anatomica nella parete delle vie aeree.[8] È probabile che ciò si applica allo stesso modo alle vie aeree umane.

Il DME è solubile nei tessuti e nel sangue.[13] Se viene inalato un volume di DME che è ampio abbastanza da riempire il VD, la scomparsa del DME dallo spazio morto durante una successiva apnea è dovuta all'equilibrazione del DME con il rivestimento tissutale delle vie aeree, al flusso ematico attraverso quel tessuto (Qaw) e alla diffusione assiale del DME nello spazio alveolare dove il FDME è basso a causa della diluizione del DME ed alla cap-

Tabella 2—*FEV_1 e Qaw basali dei pazienti nei quattro esperimenti (n = 14)*

	Salmeterolo	Fluticasone Propionato	Fluticasone Propionato/Salmeterolo	Placebo
FEV_1	2,41 ± 0,16	2,34 ± 0,18	2,44 ± 0,15	2,50 ± 0,21
Qaw	41,9 ± 4,3	44,1 ± 2,7	42,5 ± 3,0	46,1 ± 2,7

I dati sono presentati come media ± ES. P = non significativo tra medie di FEV_1 e tra medie di Qaw. Vedi la legenda della Tabella 1 per il significato delle abbreviazioni.

tazione da parte del flusso sanguigno polmonare. Assumendo che l'equilibrazione del DME viene completata entro 5 s, come precedentemente dimostrato nella pecora,[14] e che la diffusione assiale del DME non si verifica nel VD, corrispondente alla fase 1 del washout dell'N_2 a respiro singolo o della curva di wash-in, la captazione dell'FDME dev'essere proporzionale al Qaw in tale segmento delle vie aeree di conduzione. Con questo approccio, la transitoria captazione tissutale dipendente dall'equilibrazione del DME e la contaminazione alveolare del gas possono essere ignorate.

Una dose standard di salmeterolo (50 µg) ha aumentato transitoriamente il Qaw medio, con un picco di +34% a 60 min dopo l'inalazione ed un ritorno al valore basale in 240 min, la fine del periodo di osservazione. Questa risposta è differente dalla risposta precedentemente riportata all'agonista $ß_2$-adrenergico short-acting salbutamolo.[12,15] In quegli studi, l'aumento del Qaw medio ha avuto un picco a 15 min e si è abbattuto 30 min dopo l'inalazione di salmeterolo. Inoltre, alla dose standard di salbutamolo di 180 µg, un altro studio ha dimostrato un incremento medio del Qaw del 21% in pazienti con asma dopo il trattamento a lungo termine con un ICS, circa la metà di quanto è stato osservato dopo salmeterolo nel presente studio.[1] Quindi, alle dosi cliniche raccomandate, il salmeterolo ha causato una maggiore e duratura vasodilatazione nelle vie aeree rispetto a quanto ha fatto il salbutamolo. Tuttavia, la vasodilatazione è stata di una durata considerevolmente inferiore rispetto alla broncodilatazione valutata con il FEV_1 per entrambi i farmaci. Dato che tutti tranne uno dei soggetti erano regolari utilizzatori di LABA, potrebbero aver mostrato una tolleranza $ß_2$-adrenergica che coinvolgeva sia le vie aeree che la muscolatura liscia vascolare delle vie aeree. Non è chiaro se ciò ha avuto un effetto sulle risposte osservate ai diversi trattamenti.

Alla dose di 250-µg utilizzata in questo studio, il fluticasone propionato ha causato una riduzione del Qaw. Questa osservazione è in accordo con la vasocostrizione indotta dal fluticasone propionato precedentemente riportata che è dose dipendente e potrebbe diventare maggiore con dosi maggiori di fluticasone propionato, come dimostrato in precedenza.[16,17] Sembra esserci un effetto d'interazione fra i due farmaci. L'aumento di picco del Qaw non era inferiore dopo l'associazione salmeterolo/fluticasone propionato rispetto che dopo il salmeterolo preso da solo, malgrado il fatto che il fluticasone propionato per se causasse vasocostrizione. Si potrebbe obiettare che sebbene sia un vasocostrittore, il fluticasone propionato ha aumentato l'azione vasodilatatrice del salmeterolo, compensando con ciò la vasocostrizione indotta dal fluticasone propionato. Queste osservazioni sono in linea con l'interazione tra fluticasone propionato e salbutamolo in uno studio precedente

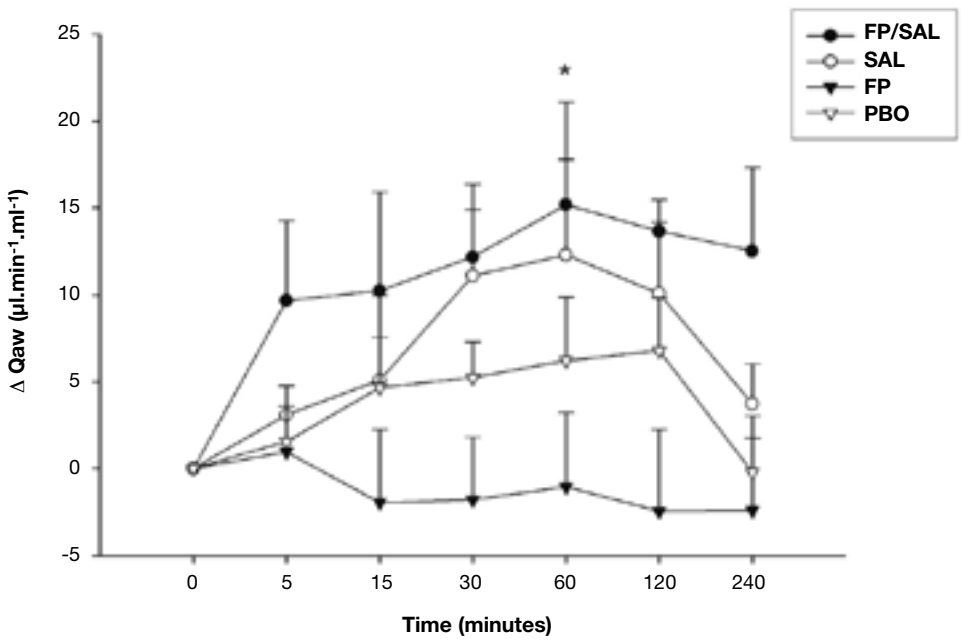


FIGURA 2. Effetto di una singola dose di SAL (50 µg), FP (250 µg), FP/SAL e PBO sul Qaw in 14 soggetti con asma. I dati sono espressi come media (ES) delle variazioni assolute dal valore basale (Qaw). *p < 0,05. FP = fluticasone propionato; PBO = placebo; SAL = salmeterolo. Vedi la legenda della Figura 1 per il significato delle altre abbreviazioni.

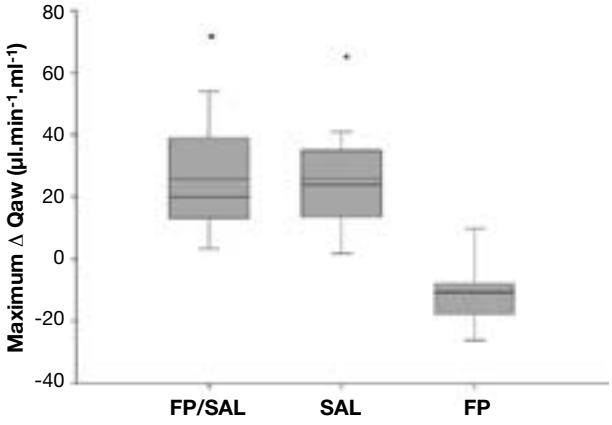


FIGURA 3. Box plot delle variazioni massimali tempo-indipendenti del Qaw dopo SAL (50 µg), FP (250 µg) e FP/SAL. *p < 0,001 vs PBO. I dati sono espressi come media (ES) delle variazioni assolute massimali dal valore basale (Δ Qaw massimale). I riquadri indicano i quartili superiori ed inferiori, le graffe indicano l'intervallo, le linee nel riquadro indicano la media e la mediana. Vedi le legende della Figura 1 e 2 per il significato delle abbreviazioni.

che ha dimostrato che il pretrattamento con una singola dose di 100-µg di fluticasone propionato, che per se non aveva effetto sul Qaw, ha migliorato la vasodilatazione indotta dal salbutamolo nelle vie aeree di pazienti con asma.[4]

Il meccanismo di questa interazione presumibilmente non genomica tra fluticasone propionato e salmeterolo o salbutamolo non può essere spiegata da questo studio. Precedenti osservazioni in vitro hanno dimostrato che i glucocorticoidi inibiscono lo smaltimento locale di cationi organici idrofili, compresi gli agonisti $ß_2$-adrenergici, interferendo con il loro trasporto nelle cellule del muscolo liscio.[18,19] Questo effetto dei glucocorticoidi si osserva nell'arco di minuti e non coinvolge la trascrizione genica. Come risultato, la concentrazione degli agonisti $ß_2$-adrenergici nei siti recettoriali $ß_2$-adrenergici aumenterebbe e potenzierebbe l'effetto vasoattivo degli agonisti $ß_2$-adrenergici idrofili. Questa interazione glucocorticoidi-adrenergici probabilmente sarebbe meno pronunciata con il salmeterolo, una molecola lipofila che può attraversare la membrana cellulare senza la necessità di un trasportatore.[19] Tuttavia la vasocostrizione indotta dai glucorticoidi, sebbene di minore importanza alle dosi relativamente più basse di fluticasone propionato in questo studio rispetto alle dosi maggiori utilizzata in studi precedenti,[16,17] potrebbe aver rallentato la clearance vascolare del salmeterolo e, di conseguenza, prolungato il suo effetto vasodilatatore.

I pazienti con asma naive da glucocorticoidi tipicamente hanno un aumentato Qaw al momento basale e una sfumata risposta vasodilatatrice $ß_2$-adrenergica, probabilmente come espressione dell'infiammazione delle vie aeree.[1,12] L'utilizzo a lungo termine di ICS è stato dimostrato riportare il Qaw nel range della normalità e ripristinare la responsività vasodilatatrice $ß_2$-adrenergica in questi pazienti.[1-3] Tutti i pazienti arruolati nel presente studio erano utilizzatori di ICS e ciò si rifletteva con un Qaw medio basale nel range della normalità e nella presenza di una vivace responsività al salbutamolo. I criteri di inclusione in questo studio comprendevano la necessità di un'ostruzione al flusso aereo da lieve a moderata per assicurarsi che la risposta broncodilatatrice potesse essere scatenata dal salmeterolo. Con questo requisito, non abbiamo potuto identificare per l'arruolamento pazienti naive da glucocorticoidi.

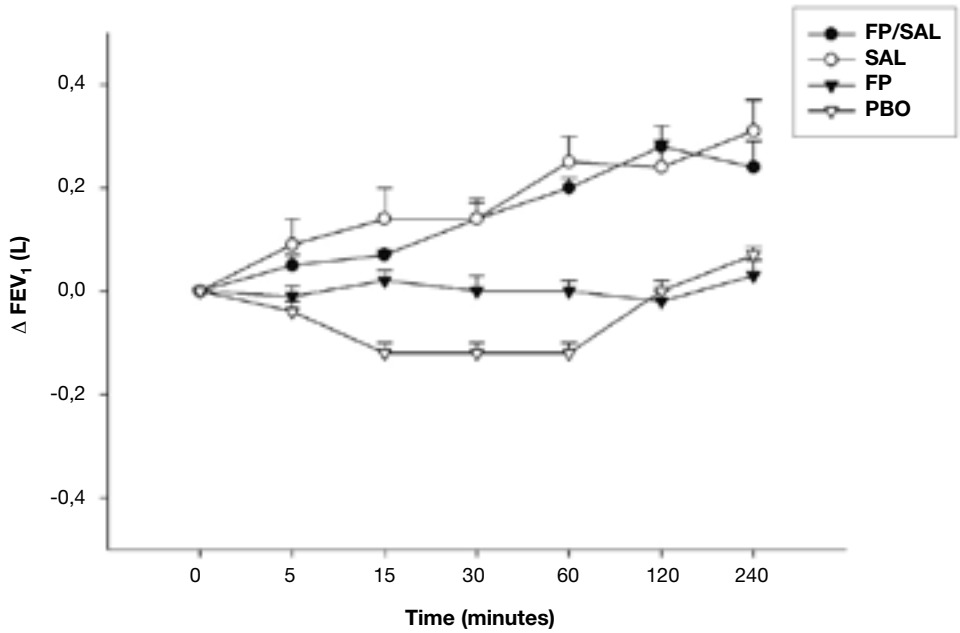


FIGURA 4. Effetto di una dose singola di SAL (50 µg), FP (250 µg), FP/SAL e PBO sul FEV_1 in 14 soggetti con asma. I dati sono espressi come media (ES) della variazione assoluta dal valore basale (ΔFEV_1). Vedi la legenda della figura 2 per ilsignificato delle abbreviazioni.

Di conseguenza, non abbiamo potuto escludere la possibilità che il fluticasone propionato avrebbe potuto potenziare la vasodilatazione indotta dal salmeterolo ad un grado maggiore se fossero stati arruolati pazienti naive da glucocorticoidi. L'effetto differenziale del fluticasone propionato sulla broncodilatazione e vasodilatazione indotta dal salmeterolo potrebbe essere legato al fatto che la clearance vascolare è di maggior significato nei pressi della muscolatura liscia vascolare delle vie aeree piuttosto che vicino al muscolo liscio delle vie aeree.

Conclusioni

In base alle nostre conoscenze, questo è il primo studio ad aver esaminato l'azione emodinamica del salmeterolo nelle vie aeree. In pazienti con asma che utilizzano ICS regolarmente, il salmeterolo per via inalatoria alla dose standard di 50 µg ha causato una transitoria vasodilatazione nelle vie aeree. Una dose standard di fluticasone propionato di 250 µg tendeva a causare vasocostrizione ma non ha attenuato la vasodilatazione del salmeterolo. Questa nuova, immediata interazione tra un LABA inalatorio ed un ICS nella regolazione del Qaw può rappresentare un beneficio aggiunto per i pazienti con asma trattati con la terapia d'associazione LABA/ICS promuovendo la clearance vascolare dei mediatori dell'infiammazione compresi gli spasmogeni dalle vie aeree[20,21] e possibilmente contrastando il raffreddamento e l'essiccazione delle vie aeree durante l'iperventilazione, il trigger ipotizzato della broncocostrizione indotta da esercizio.[22-24]

Ringraziamenti

Contributi degli Autori: *Dr Mendes:* ha svolto la funzione di garante del manoscritto, ha contribuito allo sviluppo del protocollo di studio, allo svolgimento delle procedure dello studio, all'interpretazione dei dati dello studio, alla scrittura e alle revisioni del manoscritto e l'approvazione della versione finale del manoscritto ed è stato il ricercatore principale dello studio.
Ms Rebolledo: ha contribuito allo sviluppo del protocollo dello studio, all'interpretazione dei dati dello studio e all'approvazione della versione finale del manoscritto ed è stata co-ricercatrice dello studio.
Dr Wanner: ha contribuito allo sviluppo del protocollo dello studio, all'interpretazione dei dati dello studio, alla scrittura e alle revisioni del manoscritto e all'approvazione della versione finale del manoscritto ed è stato un co-ricercatore dello studio.
Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riportato a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr Wanner ha ricevuto grant accademici da GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck e American Lung Association. Ha prestato servizio nel comitato consultivo scientifico di Aradigm. Dr Mendes ha ricevuto un grant accademico da AstraZeneca. Ms Rebolledo non ha riportato potenziali conflitti di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.
Ruolo degli sponsor: GlaxoSmithKline ha fornito il supporto finanziario e i farmaci in studio. GlaxoSmithKline non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio né nella decisione di inviarlo per la pubblicazione. GlaxoSmithKline ha revisionato lo studio prima dell'invio come condizione del contratto originale, ma non ha richiesto alcun cambiamento.

Bibliografia

1. Brieva JL, Danta I, Wanner A. Effect of an inhaled glucocorticosteroid on airway mucosal blood flow in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):293-296.
2. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res.* 2005;6:15-21.
3. Mendes ES, Campos MA, Hurtado A, Wanner A. Effect of montelukast and fluticasone propionate on airway mucosal blood flow in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169(10):1131-1134.
4. Mendes ES, Horvath G, Campos MA, Wanner A. Rapid corticosteroid effect on beta-adrenergic airway and airway smooth muscle reactivity in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):700-704.
5. Wanner A, Mendes ES, Atkins ND. A simplifi ed noninvasive method to measure airway blood flow in humans. *J Appl Physiol.* 2006;100(5):1674-1678.
6. Scuri M, McCaskill V, Chediak AD, Abraham WM, Wanner A. Measurement of airway mucosal blood flow with dimethylether: validation with microspheres. *J Appl Physiol.* 1995; 79(4):1386-1390.
7. Hlastala MP. Transient-state diffusion in rat subcutaneous tissue. *Aerosp Med.* 1974;45(3):269-273.
8. Parsons GH, Kramer GC, Link DP, et al. Studies of reactivity and distribution of bronchial blood flow in sheep. *Chest.* 1985;87(5):180S-182S.
9. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(6):659-664.
10. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res.* 2006;7:13.
11. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy.* 2007;62(10):1182-1188.
12. Brieva JL, Wanner A. Adrenergic airway vascular smooth muscle responsiveness in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol.* 2001;90(2):665-669.
13. Peterson BT, Petrini MF, Hyde RW, Schreiner BF. Pulmonary tissue volume in dogs during pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1978;44(5):782-795.
14. Wanner A, Barker JA, Long WM, Mariassy AT, Chediak AD. Measurement of airway mucosal perfusion and water volume with an inert soluble gas. *J Appl Physiol.* 1988;65(1):264-271.
15. Onorato DJ, Demirozu MC, Breitenbücher A, Atkins ND, Chediak AD, Wanner A. Airway mucosal blood flow in humans. Response to adrenergic agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1132-1137.
16. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 pt 1):918-921.
17. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J.* 2003;21(6):989-993.
18. Horvath G, Lieb T, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25(4):500-506.
19. Horvath G, Mendes ES, Schmid N, et al. The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting $beta_2$-agonists by airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1103-1109.
20. Kelly L, Kolbe J, Mitzner W, Spannhake EW, Bromberger-Barnea B, Menkes H. Bronchial blood flow affects recovery from constriction in dog lung periphery. *J Appl Physiol.* 1986;60(6):1954-1959.
21. Csete ME, Chediak AD, Abraham WM, Wanner A. Airway blood flow modifies allergic airway smooth muscle contraction. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):59-63.
22. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med.* 1994;330(19):1362-1367.
23. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):225-235.
24. Kanazawa H. Microvascular theory of exercise-induced bronchoconstriction in asthma: potential implication of vascular endothelial growth factor. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007;6(2):133-137.

CHEST Postgraduate Education Corner

CHEST IMAGING REVIEW

Interpretazione della radiografia del torace (Seconda parte)

Suhail Raoof, MD, FCCP; David Feigin, MD, FCCP; Arthur Sung, MD; Sabiha Raoof, MD, FCCP; Lavanya Irugulpati, MD; Edward C. Rosenow III, MD, Master FCCP

La radiografia del torace standard rimane il test di screening più frequentemente usato per le malattie polmonari. La sua bassa sensibilità richiede una maggiore precisione nella interpretazione. Questa maggiore precisione può essere ottenuta aderendo ad un approccio ottimale ed organizzato dell'interpretazione. È importante per i clinici non interpretare una radiografia del torace (CXR) anormale come normale. I clinici possono solo acquisire la sicurezza in questo accertamento solo se hanno visionato centinaia di radiografie normali. Un individuo dovrebbe seguire lo stesso approccio sistematico tutte le volte nella lettura delle CXR. Tutti i cilinici dovrebbero fare uno sforzo congiunto di leggere le CXR loro stessi senza aver letto prima il referto del radiologo e successivamente discutere le conclusioni con i colleghi radiologi. Guardando la CXR laterale si può fare luce su un 15% del polmone che è nascosto alla visione nella proiezione postero-anteriore. È obbligatorio confrontare i precedente radiogrammi con gli attuali, quando sono disponibili, per confermare e/o ampliare le diagnosi differenziali. Questo articolo evidenzia uno degli approcci sistematici all'interpretazione delle CXR ed evidenzia le lesioni che sono comunemente dimenticate. È inoltre inclusa una breve descrizione delle limitazioni della CXR.

(CHEST Edizione Italiana 2012; 3:49-55)

Abbreviazioni: AP = anteroposteriore; CXR = radiografia del torace; PA = posteroanteriore

La prima parte dell'articolo è stata pubblicata sul ***numero 2/2012.***

Manoscritto ricevuto il 21 maggio 2010; revisione accettata il 6 ottobre 2011.

Affiliazioni: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs Suhail Raoof and Irugulpati), New York Methodist Hospital, Brooklyn, NY; the Department of Radiology (Dr Feigin), The Johns Hopkins University, Baltimore, MD; the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Sung), Beth Israel Medical Center, New York, NY; the Department of Radiology (Dr Sabiha Raoof), Jamaica Hospital Medical Center, Jamaica, NY; and the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Rosenow), Mayo Clinic, Rochester, MN.

Corrispondenza: Suhail Raoof, MD, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, New York Methodist Hospital, 506 Sixth St, Brooklyn, NY 11215; e-mail: sur9016@nyp.org

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml).

(CHEST 2011; 141(2):545-558)

Frontale

1. Studia i polmoni, sia dall'alto al basso che da lato a lato. È cruciale guardare alle asimmetrie, confrontando i lati opposti di ogni parte di entrambi i polmoni. Devi essere consapevole che il 15% del polmone può essere nascosto dalle strutture cardiovascolari e dal diaframma. L'immagine laterale può essere utile per osservare quelle lesioni oscure sulle immagini posteroanteriori (PA) (Figure 4A-4C).
2. È importante distinguere le due visioni frontali, PA e anteroposteriore (AP). Nella proiezione PA, il paziente è rivolto verso lo schermo. Nella visione AP, le costole posteriori sono più chiaramente definite ed il cuore è ingrandito. Normalmente la visione PA è preferita poiché le clavicole non sono proiettate su gli apici e le costole non appaiono orizzontali.
3. Guarda alle differenze della inflazione, del calibro vascolare, della posizione e del livello com-

plessivo di bianchezza. Nota qualsiasi piccola opacità che sia più grande del diametro dei vasi più vicini. Giudica la consistenza di qualsiasi rilievo polmonare anormale, come ad esempio i reticoli (come nei modelli interstiziali) e le immagini bianche simili a nuvole (come i consolidamenti). In alcuni casi è facile sovra-stimare i rilievi interstiziali, una precedente radiografia può essere utile per un confronto.

4. Guarda attentamente al terzo più alto dei polmoni, inclusi gli apici. La sovrapposizione delle clavicole rende l'interpretazione difficile. La maggior parte delle neoplasie polmonari parenchimali sono riscontrate nella metà superiore dei campi polmonari. È importante fare attenzione ad entrambi gli apici dei polmoni ed osservare le asimmetrie. La Figura 9 mostra la CXR di un paziente che presentava un dolore al braccio. L'asimmetria degli apici suggerisce una lesione nel solco superiore (Pancoast) del polmone destro.
5. Controlla la periferia di entrambi i polmoni per il pneumotorace e per le opacità pleuriche che possono essere significative per versamenti o per masse pleuriche. La maggior parte dei pneumotoraci non rilevati sono il risultato di un errore nell'osservazione. La Figura 10 mostra un pneumotorace che deve essere distinto da una piega della pelle.
6. Guarda gli ispessimenti pleurici o le calcificazioni. Nel caso dei versamenti pleurici, ricorda che sono necessari dai 200 ai 400 mL di versamento pleurico per coprire gli angoli costofrenici.

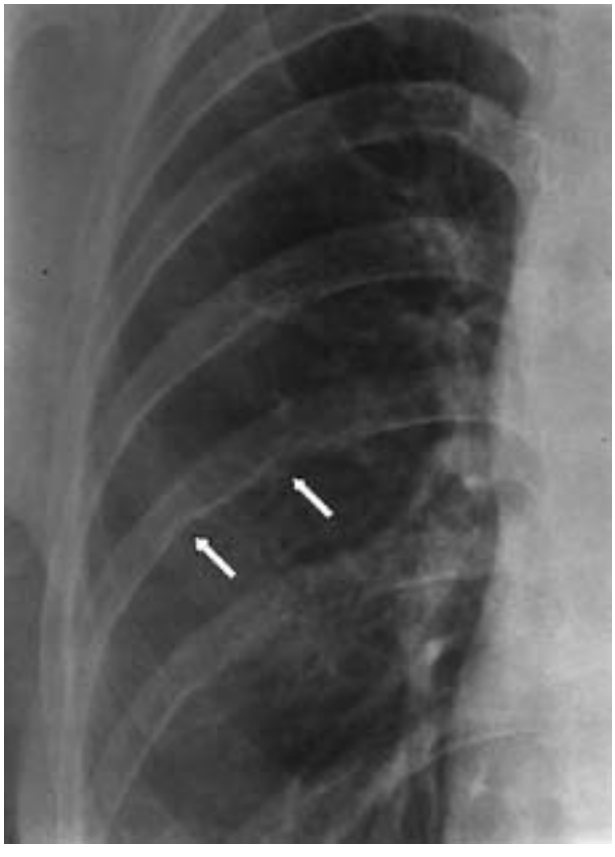


FIGURA 13. Una CXR con PA frontale che mostra un ispessimento della costola. Questo è apprezzato meglio nel bordo inferiore della costola posteriormente come evidenziato dalle frecce. Vedi le legende delle Figure 1 e 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

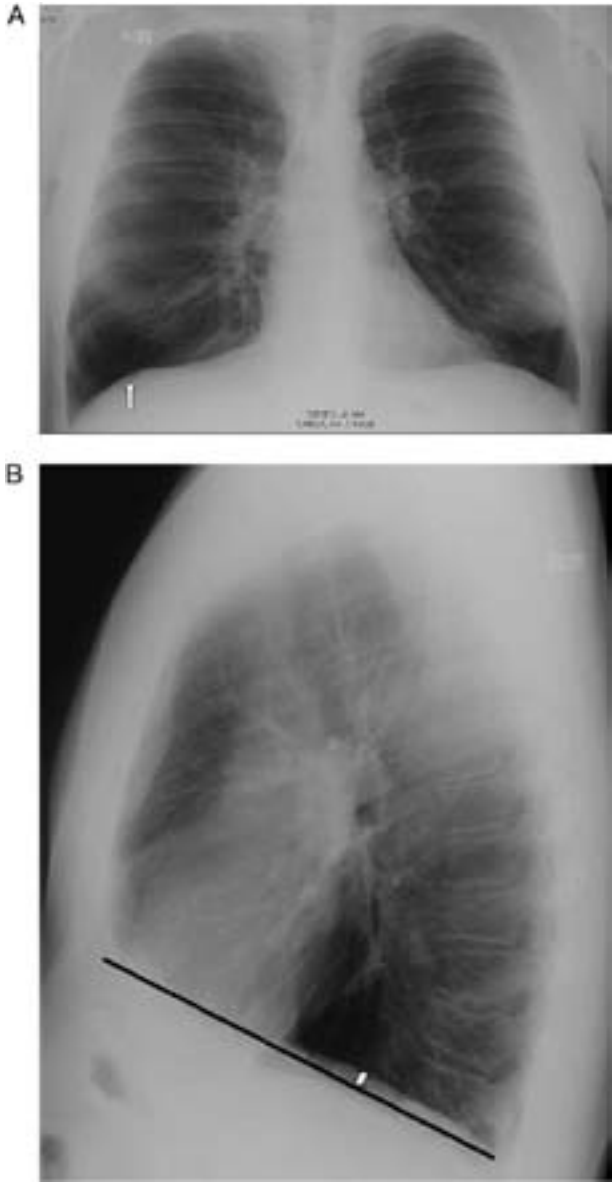


FIGURA 14. A, una PA frontale che mostra iperinflazione, in particolare nella parte alta dei polmoni, attenuazione del rilievo polmonare e livellamento dei diaframmi con perdita della normale curvatura (freccia). B, un uomo di 44 anni con BPCO secondaria a fumo prolungato. L'immagine laterale mostra un criterio per definire l'appiattimento dei diaframmi: disegnando una linea dall'angolo costofrenico posteriore a quello anteriore e misurando la distanza di questa linea dall'apice del diaframma. Se l'altezza di questa linea è < 2,7 cm (come evidenziato dalla freccia a doppia punta), è osservato il criterio per l'appiattimento.

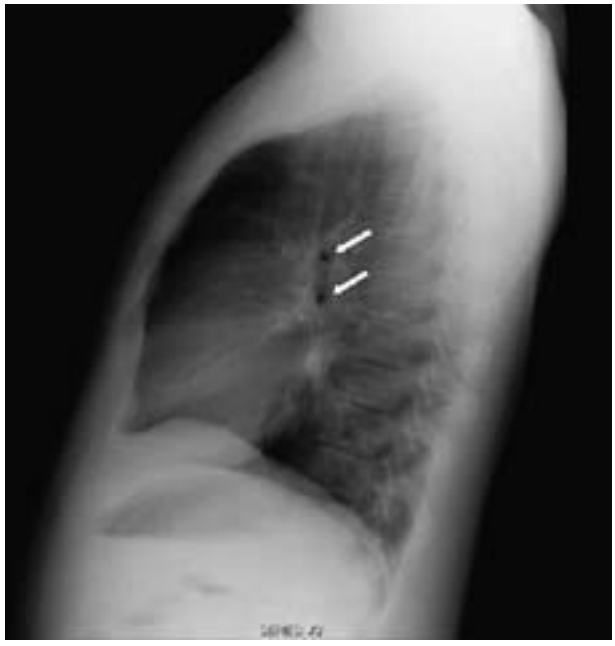


FIGURA 15. Normale visione laterale. A, è indicata l'immagine vuota per il bronco del lobo superiore destro. B, è indicata l'immagine vuota per il bronco principale sinistro. L'arteria polmonare destra è l'opacità anteriore ai bronchi e l'arteria polmonare sinistra è l'opacità posteriore a loro.

7. Valuta i contorni mediastinici e bordi. Impara ad essere in confidenza con il normale profilo di questa struttura. Le configurazioni ilari sono spesso male interpretate oppure non sono notate delle anormalità (Figura 11). Guarda ad entrambi i lati del mediastino e verifica che non vi siano dei rigonfiamenti anormali. I normali rigonfiamenti sul lato sinistro del mediastino sono, in ordine dall'alto, l'arco aortico, l'arteria polmonare principale (a livello dell'ilo sinistro) ed il ventricolo sinistro. L'unico normale rigonfiamento sul lato destro è l'atrio destro. Rigonfiamenti aggiuntivi generalmente sono delle anormalità, come ad esempio il rigonfiamento dei linfonodi mediastinici.
8. Segui la trachea sino alla carena e quindi i bronchi principali sino all'ilo. Le vie aeree centrali possono essere dislocate o compromesse da restringimenti o da masse endobronchiali. Lo spostamento di un bronco principale è spesso segno di una atelettasia lobare ostruttiva (collasso).
9. Guarda ad entrambi gli ili per allargamenti o rigonfiamenti anormali. Fai attenzione all'area paratracheale destra. Una lieve linfoadenopatia può rappresentare qui l'unica evidenza radiologica di sarcoidosi o di malattie metastatiche. La Figura 4 mostra un allargamento linfonodale ilare destro.

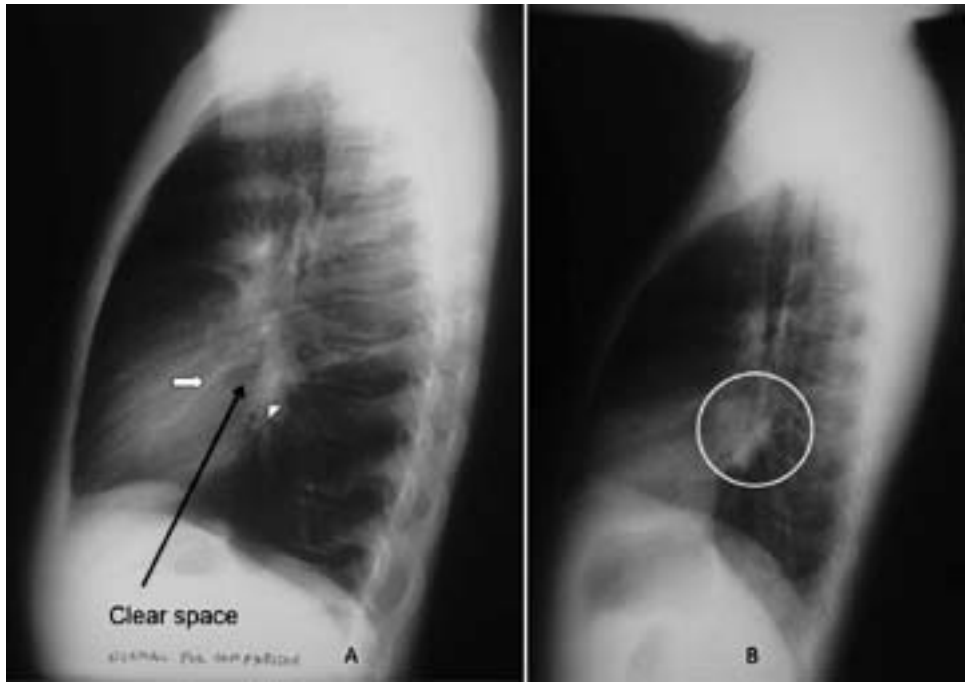


FIGURE 16. A, l'immagine laterale mostra le vene polmonari discendenti in posizione ore 6 indicato dalla punta della freccia e le vene del lobo medio in posizione ore 8 indicate dalla freccia bianca. La posizione ore 7 è normalmente descritta come lo spazio chiaro (indicata dalla lunga freccia nera). B, lo stesso paziente, 1 anno dopo, quando è stata diagnosticata la sarcoidosi. L'evidente posizione ore 7 inclusa nello spazio circolare è occupata da linfonodi.

FIGURA 17. Estesa linfoadenopatia ilare destra e sinistra (frecce nere) e linfoadenopatia subcarenale (freccia bianca) visibile nella proiezione laterale.

10. Traccia la periferia del torace e dell'addome superiore. Inizia con la trachea nel collo e guarda all'asimmetria dei tessuti molli ai lati, quindi guarda la posizione e l'ombra dei diaframmi e l'addome superiore per la presenza anormale di aria. Normalmente il diaframma destro è più in alto del sinistro. Tuttavia un versamento parapneumonico può apparire simile ad un emidiaframma innalzato, in alcuni casi senza opacamento degli angoli costofrenici. La Figura 12 mostra un versamento parapneumonico.
11. Segui le costole, specialmente nei loro punti di svolta laterali. Controlla i margini inferiori delle costole per ispessimenti che possono essere compatibili con la coartazione dell'aorta. La Figura 13 mostra un ispessimento costale.

Laterale

1. Giudica la dimensione e la forma dei polmoni e la posizione e la forma dei diaframmi. La dimensione complessiva dei polmoni nella visione laterale è il miglior indice del volume polmonare totale. Il grado di appiattimento dei diaframmi (generalmente definito come una altezza < 2,7 cm misurata dall'angolo costofrenico anteriore a quello posteriore)[18-20] è più facile da determinare nella visione laterale che in quella frontale (Figura 14A). Un progressivo abbassamento generalmente riflette la presenza di enfisema ma può essere osservato anche nell'asma severo acuto. Le Figure 14A e14B con PA frontale e CXR laterale mostrano l'appiattimento del diaframma.
2. Segui le vie aeree dal collo all'ilo, dove possono essere valutate le arterie polmonari. Deve essere notata qualsiasi deviazione tracheale e deve esserci una lucentezza relativa dietro la colonna aerea tracheale. Il centro delle strutture ilari è il bronco principale sinistro, visto come una immagine lucente rotondeggiante in linea diretta con la trachea. L'opacità cilindrica anteriore al bronco sinistro è l'arteria polmonare destra. L'opacità posteriore curvilinea a quel bronco è l'arteria polmonare sinistra, che entra nel polmone sinistro passando sopra il bronco e discendendo dietro di esso. Queste strutture sono evidenziate nella Figura 15. La linfoadenopatia ilare è spesso molto evidente nella visione laterale come extra lobulazioni subito inferiormente alle arterie polmonari. La adenopatia subcarenale è notata come ripiena nella posizione ore 7 della proiezione laterale (Figure 16A, 16B, 17 [freccia bianca verticale]).
3. Cercare le immagini oscurate, come si guarda verso l'alto dalla parte più larga del cuore verso la trachea. Ancora, non ci dovrebbero essere grossi margini di opacità in questa regione. La parte alta del cuore non è mai vista come un bordo, perché da lì emergono l'aorta e l'arteria polmonare. Qualsiasi bordo orizzontale o obliquo vicino al cuore generalmente riflette la presenza di un allargamento vasale, una massa polmonare o nel mediastino o altre anormalità come il collassamento del lobo superiore–il segno di Luftsichel (Figure 18A–18D).
4. Segui la colonna posteriormente, guardando all'ombra di ciascun corpo vertebrale e guardando anche il progressivo oscuramento dalle vertebre medio-toraciche sino ai diaframmi dovuto alla sovrapposizione dei muscoli. Una eccessiva schiarimento dell'immagine della regione delle vertebre toraciche inferiori è causato da masse o processi consolidativi nei lobi inferiori o atelettasie di questi lobi (Figura 19) o una massa mediastinica. Circa il 10% dei tumori neurogenici sono associati con una componente intraspinale; la CT della colonna e/o MRI sono necessarie per una ulteriore valutazione.[21]
5. Traccia la periferia dell'immagine. Trova il gas intestinale nell'addome superiore e controlla il pneumoperitoneo, quindi passa sullo sterno ed alla parete toracica anteriore al collo. Per ultimo guarda verso il basso alle spalle dei corpi vertebrali, giudicando i punti di svolta posteriori delle costole e finendo negli angoli costofrenici per controllare i versamenti pleurici.

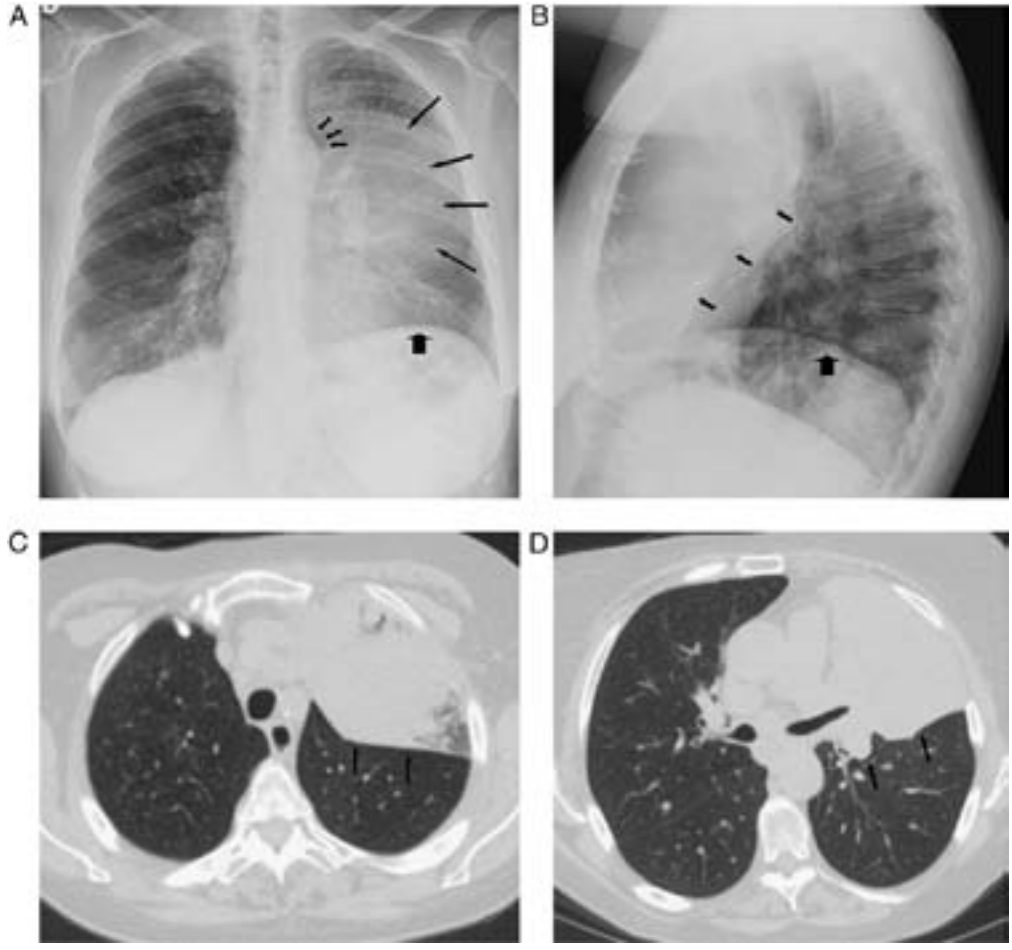


FIGURE 18. A, un uomo di 37 anni con un tumore carcinoide nel bronco del lobo superiore sinistro (LSS) ed una completa atelettasia del LSS. L'immagine PA frontale mostra una opacità nel polmone sinistro (frecce lunghe) ed una perdita di volume del polmone sinistro. Si nota una perdita del normale profilo cardiaco ed una elevazione dell'emidiaframma sinistro (freccia ispessita). La lucentezza laterale all'arco aortico è chiamata il segno di Luftsichel (aria crescente) come evidenziato dalle frecce piccole. B, la visione laterale mostra la scissura maggiore sinistra come un bordo (frecce sottili) spostato verso l'alto e in avanti al di sotto del cuore ed elevazione del'emidiaframma sinistro (freccia ispessita). C e D, immagini CT ottenute dallo stesso paziente che mostrano un collassamento del lobo superiore sinistro. Le frecce sono dirette verso la scissura che separa il lobo superiore sinistro dall'inferiore. Vedi la legenda della Figura 2 per la spiegazione delle abbreviazioni. (Le immagini sono cortesemente fornite da Rakesh Shah, MD, North Shore University Hospital.)

Limitati della radiografia del torace

La CXR è generalmente un test di screening. Le principali limitazioni della CXR includono:

1. Limiti della risoluzione: una lesione da 0,8 a 1,0 cm non è generalmente visualizzata, specialmente se non è calcificata.[22] Per lo stesso motivo, le caratteristiche di malattie polmonari diffuse o multipli piccoli noduli possono essere meno caratterizzati alla CXR se confrontata con una CT ad alta risoluzione.
2. Incapacità di visualizzare strutture vascolari: le anomalie vascolari possono essere spesso confuse con masse mediastiniche, come ad esempio un tortuoso arco aortico.[23] La CT con contrasto è in grado di visualizzare le strutture vascolari che non sono visibili alla CXR (Figure 20A, 20B).
3. Visualizzazione di strutture tridimensionali su un piano bi-dimensionale. Questo determina una significativa sovrapposizione di immagini, con il risultato di perdere alcune anormalità (Figure 21A, 21B).

FIGURA 19. Visione laterale di un uomo di 63 anni con una storia di BPCO ora con un carcinoma che ostruisce il bronco del lobo inferiore sinistro. L'aumento dell'opacità è visibile dietro il cuore e si sovrappone con la colonna toracica inferiore e l'emidiaframma sinistro è nascosto. Normalmente, quando analizziamo la porzione inferiore, la colonna sembra più scura. L'assenza di questo opacamente, come semplificato in questa visione laterale (frecce appuntite), ha il significato di anormalità nei lobi inferiori, mediastino inferiore o della porzione inferiore dello spazio pleurico.

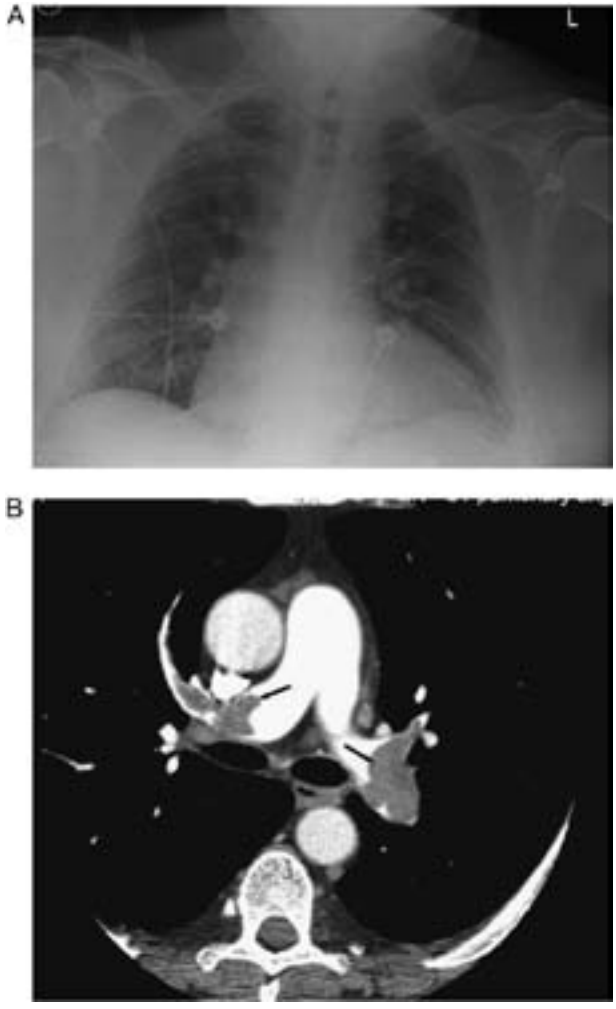


FIGURA 20. Una CXR in visione AP che mostra un esame ruotato. Il cuore appare allargato. Le arterie polmonari sembrano normali. B, una CT del torace dello stesso paziente che dimostra ampi difetti in entrambe le principali arterie polmonari (frecce). L'accentuazione con il contrasto delle arterie polmonari consente la visualizzazione degli emboli polmonari, che non sono visibili nella CXR. Vedi la legenda della Figura 1 per la spiegazione delle abbreviazioni.

MIGLIORAMENTI NELL'IMMAGINE DELLA RADIOGRAFIA DEL TORACE

Ci sono stati significativi miglioramenti nella qualità delle immagini digitali del torace da quando una lettera è stata pubblicata in questo giornale da Bennett E. Ojserkis[24] che dibatteva sulla qualità diagnostica delle radiografie del torace ottenute usando una strumentazione digitale. La situazione attuale della radiografia del torace è che le immagini digitali sono diventate la normalità in molti dipartimenti di radiologia, specialmente negli Stati Uniti ed in Europa. La risoluzione delle immagini è ora uguale o migliore alla risoluzione su copia cartacea. Un enorme vantaggio delle immagini digitali è la capacità di manipolare la tecnica dell'immagine, in particolare il contrasto e la densità. Il costo sostanziale per ottenere le immagini digitali è generalmente più che giustificato dalla possibilità di salvare le immagini su dischetto e dal costo di archiviazione delle immagini. Le immagini digitali hanno anche rivoluzionato la possibilità di inviare immagini elettronicamente o su disco a chiunque ne abbia bisogno. Non ci sono più seri inconvenienti al loro uso e non ci sono più vantaggi a tenere sia la copia su dischetto che le immagini radiologiche vere e proprie per una cura ottimale del paziente.

RIASSUNTO

È importante, per una corretta interpretazione della radiografia del torace, comprendere le proprietà della radiografia del torace, inclusi i suo svantaggi ed errori, per una corretta interpretazione. La capacità nell'interpretazione della CXR deve essere mantenuta, poiché ogni paziente respiratorio non ha bisogno di una CT del torace. Perseguendo una sistematica ricerca delle lesioni sulla CXR si minimizzerà la possibilità di non riscontrare delle lesioni.

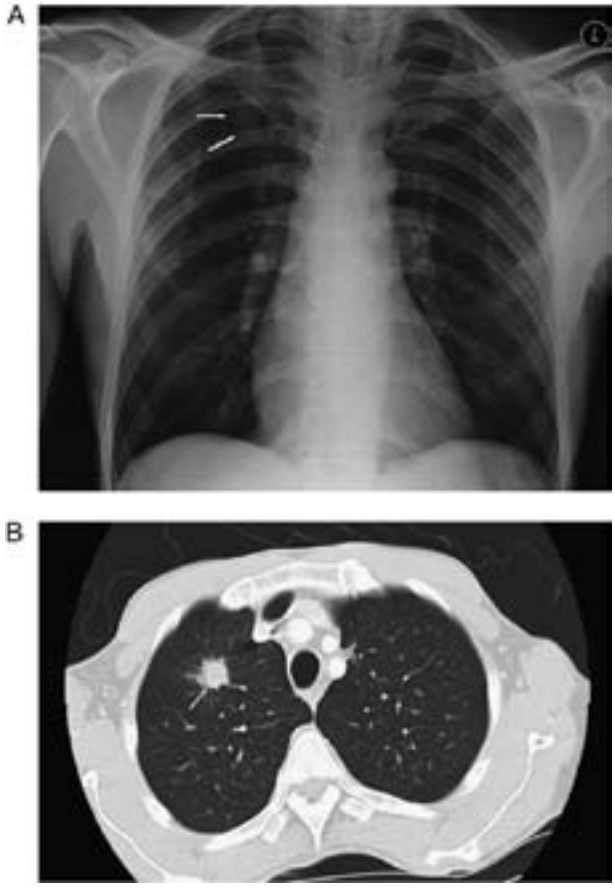


FIGURA 21. A, una immagine PA frontale della CXR, che mostra una opacità soffusa appena visibile a destra giusto al di sotto della prima costola anteriormente e medialmente, con le frecce rivolte verso l'opacità. B, una CT del torace dello stesso paziente che mostra una massa spiculata come mostrato dalle frecce, altamente sospetta per malignità. Le strutture ossee degli apici possono mascherare piccole lesioni nella CXR. Vedi la legenda delle Figure 1 e 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

L'esame più difficile da leggere è una normale CXR. La capacità di giudicare una CXR normale deriva da una esperienza acquisita dopo la lettura di centinaia di CXR. In un appropriato scenario, molte entità possono essere escluse con una CXR, guidando così il clinico a sviluppare un sistematico algoritmo diagnostico. I lettori devono ricordarsi che incorporare con la richiesta delle dettagliate informazioni cliniche o comunicare personalmente al radiologo le possibili diagnosi differenziali può spesso risolvere una situazione clinica altrimenti difficile. Se noti qualcosa che non è stato evidenziato dal radiologo, chiede delle precedenti CXR, quindi vai dal radiologo che ha visto l'immagine e discutine con lui o con lei.

RINGRAZIAMENTI

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno dichiarato a *CHEST* i seguenti conflitti di interesse: Dr Sung è stato il principale investigatore per Broncus Technology dal 2007 al 2009. I Dr Suhail Raoof, Feigin, Sabiha Raoof, Irugulpati e Rosenow hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo

BIBLIOGRAFIA

18. Webb RW, Muller NL, Naidich DP. *High Resolution CT of the Lung.* 3rd. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins;2001:436-437.
19. Burki NK. Conventional chest films can identify airflow obstruction [editorial]. *Chest.* 1988;93(4):675-676.
20. Burki NK. Roentgenologic diagnosis of emphysema. Accurate or not? *Chest.* 1989;95(6):1178-1179.
21. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest.* 1997;112(5):1344-1357.
22. Huston J III, Muhm JR. Solitary pulmonary opacities: plain tomography. *Radiology.* 1987;163(2):481-485.
23. Bhalla S, Caceres J. Plain-film and CT evaluation of the adult mediastinum and hilum: pitfalls vs. disease. In: Hodler J, von Schulthess GK, Zollikofer CL, eds. *Diseases of the Heart, Chest & Breast.* Milan, Italy: Springer; 2007:19-24.
24. Ojserkis BE. Are digital chest x-rays good enough? *Chest.* 1998;113(1):256.

CHEST Postgraduate Education Corner

PULMONARY AND CRITICAL CARE PEARLS

Un uomo di 64 anni con dispnea ingravescente e tosse con produzione di copiose quantità di espettorato chiaro

Benjamin Kloesel, MD; Evidio Domingo Musibay, MD; Katrina Pedersen, MD; Nina Orfali, MBBCh, BAO; Jennifer Mattingley, MD; Robert Vassallo, MD, FCCP

(CHEST Edizione Italiana 2012; 3:56-59)

Un uomo di 64 anni è stato ricoverato per la valutazione della ingravescente dispnea e della tosse con produzione di abbondanti quantità di espettorato chiaro. Circa 3 mesi prima della presentazione aveva sviluppato dispnea e tosse durante un viaggio in Texas e Arizona. Era stato ricoverato in ospedale e trattato con antibiotici per una presunta polmonite lobare inferiore a sinistra. Era stata anche posta diagnosi di trombosi venosa profonda dell'arto inferiore a sinistra, per la quale era stata intrapresa una terapia anticoagulante con warfarin. Dopo la dimissione, era stato bene per alcuni giorni ma successivamente aveva notato una recidiva della dispnea e della tosse con febbre, rendendosi così necessario un secondo ricovero ospedaliero. Le immagini della TAC toracica a quel tempo hanno mostrato ampie opacità bilaterali a vetro smerigliato. Il paziente ha necessitato di un supporto ventilatorio invasivo ed è stata avviata una terapia antibiotica a largo spettro. Fu dimesso in condizioni leggermente migliorate e con ossigenoterapia supplementare ed antibioticoterapia empirica. La sua storia clinica era positiva per la presenza di malattia coronarica, ipertensione, iperlipidemia, insufficienza cardiaca sistolica cronica compensata con una frazione di eiezione del 39%, BPCO (VEMS 79%), diabete mellito di tipo 2 ed epatopatia cronica. Al momento del ricovero, il paziente lamentava dispnea ingravescente nonché un aumento del fabbisogno di ossigeno ed un incremento della produzione di escreato nel corso di un periodo di 2 settimane. Negava la presenza di sintomi costituzionali, variazioni di peso, o emottisi.

Manoscritto ricevuto il 24 agosto 2011; revisione accettata il 16 settembre 2011.

Affiliazioni: Department of Internal Medicine (Drs Kloesel, Musibay, Pedersen, Orfali, Mattingley, and Vassallo), and the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs Mattingly and Vassallo), Mayo Clinic, Rochester, MN.

Dr Orfali è attualmente all'University College Cork (Cork City, Ireland). Dr Mattingley è attualmente al Gundersen Lutheran Health System (La Crosse, WI).

Corrispondenza: Robert Vassallo, MD, FCCP, Department of Internal Medicine and Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55904; e-mail: vassallo.robert@mayo.edu

© 2012 American College of Chest Physicians. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (http://www.chestpubs.org/site/misc/reprints.xhtml).

(CHEST 2012; 141(6):1622-1625)

Esame fisico

Il paziente mostrò un modesto incremento del lavoro respiratorio, sebbene fosse in grado di parlare completando frasi intere. Aveva bisogno di ossigenoterapia al flusso di 6 L per mantenere una saturazione del 90%. Durante l'esame, il paziente aveva tosse occasionale, con produzione di copiose quantità di espettorato chiaro. I segni vitali erano normali fatta eccezione per tachipnea a 24 respiri al minuto. L'esame del torace evidenziava una ipoventilazione basale sinistra e a livello del lobo superiore destro. Vi erano, inoltre, crepitii basali a sinistra. L'esame del cuore e dell'addome era normale. Non vi era distensione venosa giugulare, clubbing, acrocianosi o edema periferico.

Esami di laboratorio

L'emocromo mostrava una anemia normocitica, una lieve leucocitosi (12,7 x 10^9/L) ed una normale conta piastrinica. Studi di coagulazione hanno rivelato un INR in range terapeutico. I risultati di un panello di chimica erano normali tranne che per una lieve iponatriemia (131 mM) ed una creatinina di 1,6 mg/dL (stabile da misurazioni precedenti). Una radiografia del torace (Figura 1A) ha mostrato infiltrati a macchia di leopardo bilaterale in campo polmonare medio e inferiore. Fu eseguita una TC del torace senza contrasto(Figure 1B, 1C) e ha rivelato estese opacità centrolobulari a vetro smerigliato, nonché aree di consolidamento bilateralmente in tutto il polmone.

Qual è la diagnosi?

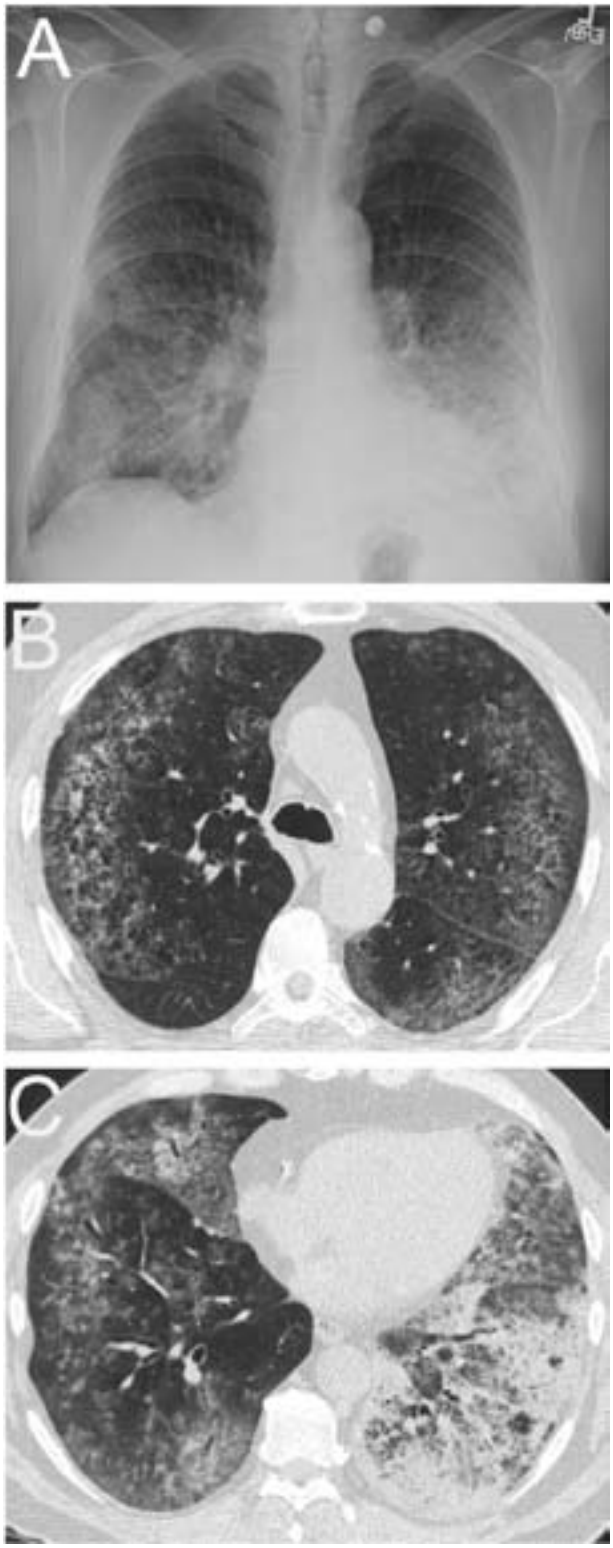


FIGURA 1. A, Risultati radiografici di ampie opacità interstiziali ed alveolari che coinvolgono sia i campi polmonari medi che inferiori bilateralmente. B, immagine rappresentativa della TC del torace che mostra un'ampia area bilaterale di attenuazione a vetro smerigliato del lobo superiore con aree che sono più confluenti e quasi consolidate. C, immagine rappresentativa della TC del torace dei campi polmonari inferiori che dimostra infiltrati a vetro smerigliato (lobo inferiore destro) e più confluenti e consolidati(lobo inferiore a sinistra).

Diagnosi: adenocarcinoma a predominanza invasiva, moderatamente differenziato, a componente lepidica

Discussione

Il cancro del polmone è il secondo tumore più comune negli uomini e nelle donne e la principale causa di morte in relazione al cancro nel mondo. La maggior parte dei casi (85%-90%) sono tumori polmonari non a piccole cellule, con i sottotipi istologici "adenocarcinoma" e "a cellule squamose" ad essere quelle predominanti. Gli adenocarcinomi con un pattern all'istologia di tipo non invasiva, lepidica (cioè con crescita lungo i setti alveolari intatti) erano precedentemente chiamati carcinoma broncoalveolare (BAC). Questo termine è stato recentemente oggetto di una vasta revisione.

Dal punto di vista epidemiologico, il BAC colpisce soprattutto le donne ed è il sottotipo istologico con la più alta prevalenza nei non fumatori. Nelle vecchie linee guida, la diagnosi di BAC necessitava di conferma di un modello di crescita puramente lepidica senza la presenza di invasione stromale, vascolare, o della pleura, e come tale, un puro BAC era considerato un carcinoma in situ. Il BAC è stato ulteriormente suddiviso in mucinoso, non mucinoso e misto/indeterminato. In una recente pubblicazione, un gruppo di esperti internazionali ha proposto nuove linee guida per indirizzare la classificazione dell'adenocarcinoma polmonare. Oltre a molte altre modifiche, è stato sconsigliato l'utilizzo del termine BAC. Il termine BAC è stato sostituito, ed è stata proposta una nuova classificazione di adenocarcinoma che comprendeva le seguenti cinque categorie (Tabella 1): 1) adenocarcinoma in situ, 2) adenocarcinoma minimamente invasivo, 3) adenocarcinoma a predominanza lepidica, 4) adenocarcinoma (prevalentemente invasiva con qualche componente lepidica non mucinosa), e 5) adenocarcinoma mucinoso invasivo. Sebbene usiamo la diagnosi specifica del paziente (adenocarcinoma – prevalentemente invasivo con alcune componenti lepidiche non mucinose) (Figura 2) per il resto della discussione, è importante notare che le informazioni fornite valgono per tutti e cinque le categorie di adenocarcinoma.

Tabella 1—*Nuova classificazione dell'adenocarcinoma in cui è stato precedentemente utilizzato il concetto di BAC*

1. Adenocarcinoma in situ, che può essere nonmucinoso e raramente mucinoso
2. Adenocarcinoma minimamente invasivo, che può essere nonmucinoso e raramente mucinoso
3. Adenocarcinoma a predominanza lepidica (nonmucinoso)
4. Adenocarcinoma, prevalentemente invasivo con qualche componente nonmucinosa lepidica (include alcuni tumori asportati in precedenza classificati come sottotipo misto, e alcuni adenocarcinomi clinicamente avanzati in precedenza classificati come BAC non mucinosi)
5. Adenocarcinoma mucinoso invasivo (ex mucinoso BAC)

BAC = carcinoma bronchioloalveolare (ristampato con il permesso di Travis e coll., 2011.)

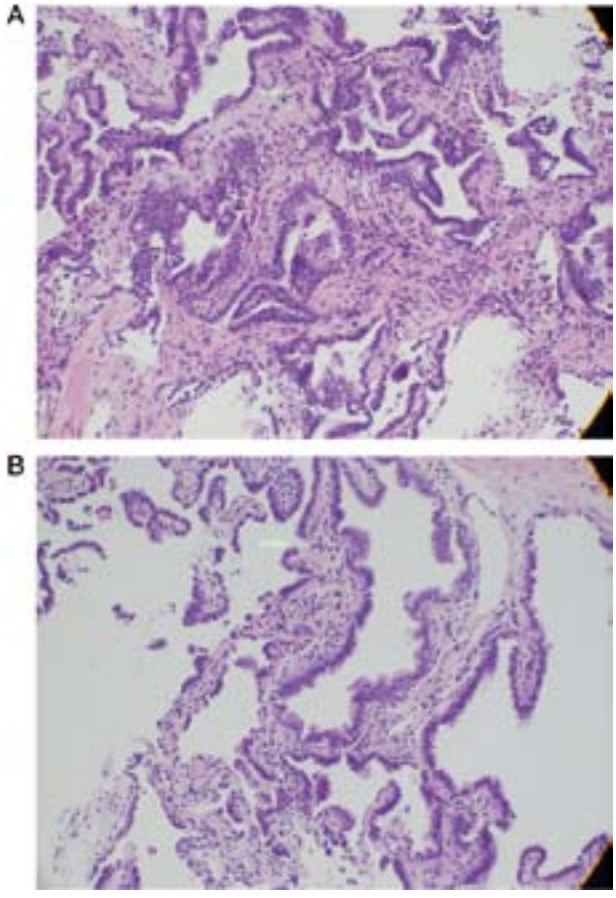


Figura 2. A, componente invasiva di adenocarcinoma; cellule tumorali che proliferano in modo disorganizzato e penetrano al di là della membrana basale (colorazione con ematossilina ed eosina; ingrandimento originale X 200). B, componente lepidica di adenocarcinoma; le cellule colonnari sono in fila lungo gli alveoli e proliferano lungo la struttura del setto senza interruzioni della membrana basale (colorazione con ematossilina ed eosina; ingrandimento originale X 200).

Alla radiografia del torace, l'adenocarcinoma (prevalentemente invasivo con qualche componente lepidica nonmucinosa) di solito si presenta come un nodulo polmonare solitario ben definito ma può sorgere anche come noduli multipli eterocroni e come infiltrati polmonari diffusi. Quest'ultimo è il risultato della capacità del tumore di diffondere per via aerogena e rappresenta una sfida importante perché può sviare i medici verso la diagnosi di processi polmonari diffusi come le infezioni o le polmoniti interstiziali idiopatiche. La presentazione clinica è variabile e

può andare da un paziente asintomatico la cui malattia viene scoperta casualmente ad un paziente che presenta insufficienza respiratoria ed ipossiemia a causa di uno shunt intrapolmonare. La broncorrea, definita come una produzione giornaliera di espettorato > 100 ml, è una caratteristica degli adenocarcinomi mucinosi. Il diagnosi differenziale di broncorrea deve sempre includere l'adenocarcinoma. Altre condizioni che possono causare broncorrea sono la bronchite cronica, le bronchiectasie e, raramente, le punture di scorpione e l'avvelenamento da organofosfati.

La produzione di secrezioni bronchiali da adenocarcinomi mucinosi può portare a due importanti manifestazioni: 1) opacità diffuse a vetro smerigliato e consolidamenti secondari a riempimento alveolare che può o essere limitato ad un polmone o coinvolgere diffusamente entrambi i polmoni, e 2) marcata alterazione del rapporto ventilo-perfusivo che, al peggio, può progredire in un shunt intrapolmonare, quando il riempimento alveolare abolisce completamente la ventilazione, con conseguente marcata ipossiemia. Altri meccanismi con cui gli adenocarcinomi possono portare ad ipossiemia sono la compromissione della diffusione di ossigeno causata dalla crescita lepidica delle cellule tumorali lungo i setti alveolari e dallo shunt intrapolmonare. La causa di quest'ultimo è sconosciuta, ma le principali ipotesi postulano che gli adenocarcinomi producano sostanze che mediano l'angiogenesi e la vasodilatazione.

Il trattamento dell'adenocarcinoma comprende la chirurgia per la malattia in stadio precoce o localizzata ed un approccio combinato radio-chemioterapico per la malattia in stadio più avanzato. Circa un quarto dei pazienti ha una mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) che si traduce in una maggiore segnalazione del recettore tirosina chinasi ed una maggiore proliferazione cellulare a valle. La terapia mirata di questi pazienti con inibitori della tirosina chinasi dell'EGFR (ad esempio, erlotinib e gefitinib) ha portato ad un aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia. Il trattamento sintomatico della broncorrea è difficile. Diversi agenti farmacologici sono stati segnalati in maniera aneddotica per il controllo della broncorrea; questi includono gli inibitori della tirosin-chinasi dell'EGFR, l'indometacina per via inalatoria, l'eritromicina, i corticosteroidi, e l'octreotide.

Decorso clinico

Il paziente iniziò la terapia con erlotinib. Durante 10 giorni di follow-up, ha riferito un miglioramento soggettivo nella sua broncorrea. La monoterapia con l'inibitore della tirosina chinasi è stata continuata in virtù della risposta percepita. Purtroppo, il paziente è stato riammesso riferendo dispnea progressiva ed una maggiore broncorrea. L'analisi mutazionale di EGFR si è resa disponibili ed è stato segnalata come negativo. È stata iniziata la vinorelbina con benefici limitati. A causa di un progressivo peggioramento delle condizioni respiratorie, il paziente è stato inviato presso un hospice.

Perle cliniche

1. L'adenocarcinoma del polmone può presentarsi come infiltrati polmonari diffusi.

2. La broncorrea dovrebbe sempre indurre a considerare l'adenocarcinoma nella diagnosi differenziale.

3. La broncorrea da adenocarcinoma polmonare è difficile da trattare, anche se alcuni studi hanno riportato un'efficacia nell'uso di inibitori delle tirosin-chinasi, l'indometacina per via inalatoria, l'eritromicina, i corticosteroidi e l'octreotide.

4. Il termine usato in precedenza "BAC" è stato sostituito da un nuovo schema di classificazione istologica (Tabella 1).

Ringraziamenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

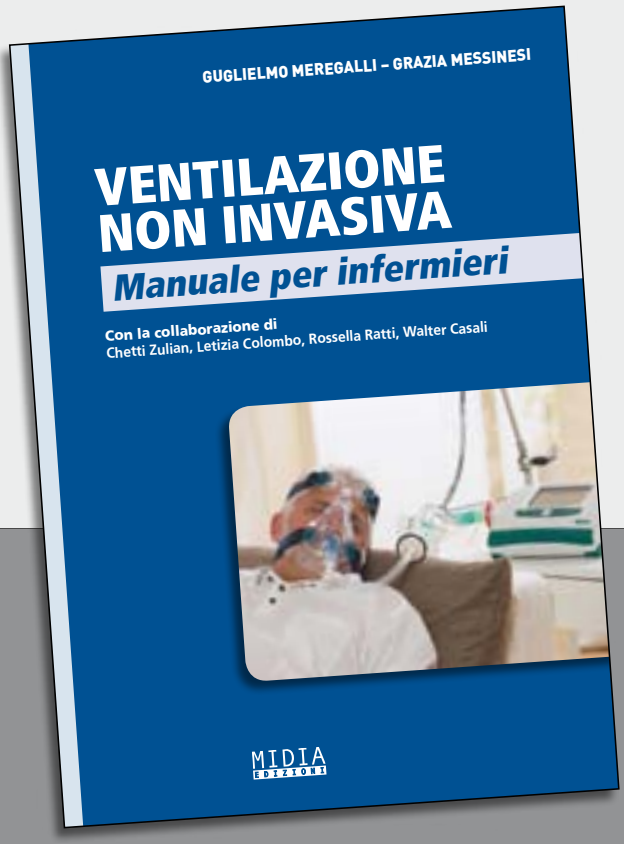
Letture consigliate

Thotathil Z, Long J. Erlotinib effective against refractory bronchorrhea from advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(9):881-882.

Falcoz PE, Hoan NT, Le Pimpec-Barthes F, Riquet M. Severe hypoxemia due to intrapulmonary shunting requiring surgery for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):287-288.

Arenberg D. Bronchioloalveolar carcinoma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):52-61.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J *Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-285.



Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

Midia Edizioni
2010
64 pagine € 24,00

Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

IL PROGETTO

Percorsi di formazione e ricerca
per la diffusione del Counselling
e dell'approccio Patient and Family
Centered Care (PFCC)

IMR ItalianMedicalResearch

T3IO idee in salute

TRIO srl - Via Cesare Beccaria, 3 - 34133 Trieste
tel. +39 040 2469368 - fax +39 040 9897900
info@t3io.it - www.t3io.it

IMR e TRIO insieme per ...

- Assicurare la penetrazione dell'approccio Patient and Family Centered Care (PFCC) in medicina, riducendo i conflitti e accrescendo il benessere di tutti.
- Valorizzare il medico nel ruolo di esperto della malattia ma anche di professionista della relazione d'aiuto.
- Realizzare un'innovativa modalità didattica realmente interattiva, in cui il Sanitario si scopre protagonista del suo cambiamento.
- Assicurare un approccio di formazione e ricerca, con percorsi in grado di dare risposte ai concreti bisogni del medico e dei pazienti.
- Fornire al medico le abilità di counselling, facendole scoprire quali fondamentali strumenti del suo difficile mestiere.
- Aiutare le Aziende del farmaco a leggere i bisogni dei Professionisti della Salute con un contatto informativo, di servizio, di supporto.
- Offrire, attraverso la valutazione della realtà del mercato, proposte in sinergia, utilizzando i più moderni approcci editoriali.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

International e-Membership

Education. Fellowship. Recognition.

"Join friends and colleagues in your quest for excellence. Share your experience, and learn more about caring for patients with chest diseases. As a member of the ACCP family of health-care professionals, you will participate in outstanding educational programs, board review courses, and meetings; enjoy occasions to serve your community; and have the opportunity to apply for the distinction of ACCP Fellowship (FCCP)."

Henri G Colt, MD, FCCP
Membership Committee Chair

American College of Chest Physicians (ACCP) e-members receive all of the benefits of the ACCP. Your e-membership allows you:

- Full and immediate access to *CHEST* and all ACCP publications available on the ACCP Web site.
- Member discounts for CHEST annual meetings, education courses, and products.
- The opportunity to apply for fellowship (FCCP) designation.
- Participation in any of the 25 ACCP NetWorks (special interest groups).

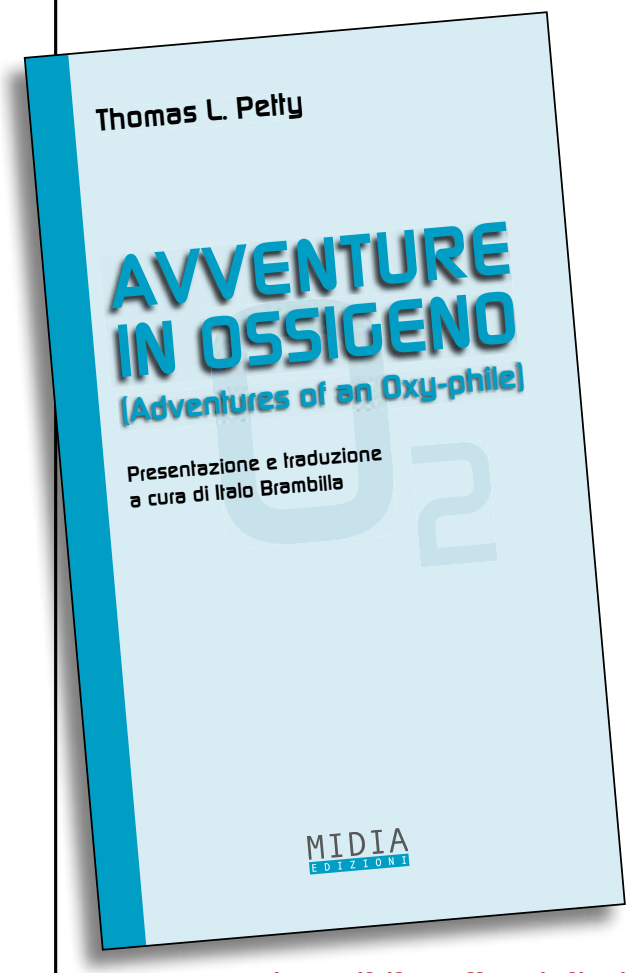
Learn more about the benefits of ACCP membership and e-membership at www.chestnet.org/e-membership.

e-Membership dues vary by country, based on the World Bank classification of gross national income. To determine the dues for your country, visit www.chestnet.org/e-membership or send an e-mail to e-membership@chestnet.org.

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS®

www.chestnet.org/e-membership

MIDIA
EDIZIONI



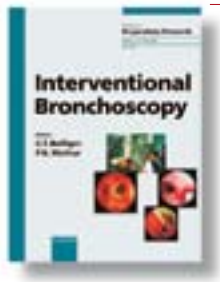
Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

Midia srl
Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

Buy it from MIDIA



Vol. 30

Interventional Bronchoscopy

Editors: Bolliger, C.T. (Cape Town); Mathur, P.N. (Indianapolis, Ind.)
X + 298 p., 171 fig., 60 in color, 80 tab., hard cover, 2000
EUR 141.50
ISBN 3-8055-6851-7

"There is no doubt that the editors (Bolliger and Mathur) of *Interventional Bronchoscopy* did a wonderful job with this new addition to the *Progress in Respiratory Research* series published by Karger.

... a very helpful addition to any bronchologist's textbook library." Journal of Bronchology

Vol. 32

Clinical Exercise Testing

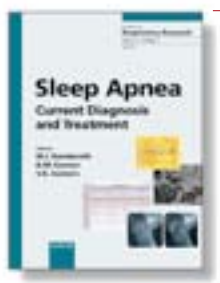
Editors: Weisman, I.M.; Zeballos, R.J. (El Paso, Tex.)
X + 330 p., 83 fig., 10 in color, 97 tab., hard cover, 2002
EUR 158.–
ISBN 3-8055-7298-0

'... In summary, *Clinical Exercise Testing* is a beautifully presented, eminently readable, and authoritative state-of-the-art text suited to be used both as a learning tool and as a reference resource.' CHEST

Vol. 33

Paediatric Pulmonary Function Testing

Editors: Hammer, J. (Basel); Eber, E. (Graz)
X + 288 p., 80 fig., 27 in color, 41 tab., hard cover, 2005
EUR 120.–
ISBN 3-8055-7753-2



Vol. 35

Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment

Editors: Randerath W.J. (Solingen); Sanner, B.M. (Wuppertal); Somers, V.K. (Rochester, Minn.)
XII + 244 p., 74 fig., 14 in color, 19 tab., hard cover, 2006
EUR 134.50
ISBN-10: 3-8055-8049-5
ISBN-13: 978-3-8055-8049-6

Prices subject to change

Direttamente a casa tua.

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

MIDIA srl
Tel. 040 3720456
Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

KARGER

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CAPITOLO ITALIANO/ITALIAN CHAPTER

Congresso Nazionale

SAVE THE DATE

23-25 gennaio 2013
Centro Congressi Hotel Ariston
Capaccio - Paestum (SA) Italy

Segreteria/*Secretariat*
Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria
Via Cinthia - Parco S. Paolo
80126 Napoli
Tel 081 7155760
Fax 081 8046977
info@chest.it
www.chest.it

Logistica/*Logistic*
G.P. Pubbliche Relazioni s.r.l.
Via San Pasquale a Chiaia, 55
80121 Napoli
Tel 081 401201-411450
Fax 081 404036
info@gpcongress.com
www.gpcongress.com

Segreteria Organizzativa/*Organizing Secretariat*
dynamicom srl
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
Tel (+39) 02 89693766
Fax (+39) 02 201176
milani@dynamicommunications.it

Provider
IN&FO&MED
Via Melchiorre Gioia 82
20125 Milano
Tel. +39 0267072282/78
Fax +39 0267073073
info@infomed-online.it

I motivi per iscriversi all'ACCP

Cosa significa essere un Membro dell'American College of Chest Physicians

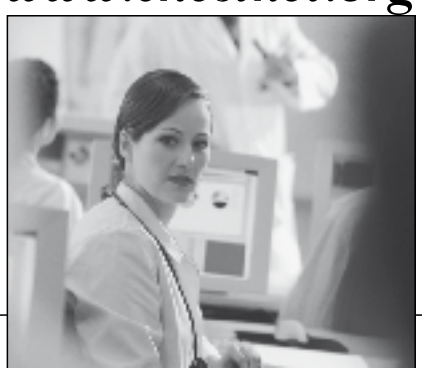
Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in "chest medicine". CHEST infatti offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica. L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (ACCP) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in "chest medicine". In questi anni l'ACCP si è confermata come la fonte mondiale più importante ed autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di continuo aggiornamento medico garantiscono ai membri dell'ACCP un'informazione aggiornata sui progressi della ricerca e della pratica clinica. Gli oltre 18.000 membri dell'ACCP costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono ad un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians, può:

- ricevere CHEST, il giornale più letto nel mondo dai broncopneumologi*;
- partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati dall'ACCP, utilizzare programmi educazionali e consultare il sito www.chestnet.org;
- ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di self-assessment e tutte le iniziative editoriali dell'ACCP;
- partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, "sleep medicine", rianimazione e terapia intensiva, "home care", ecc;
- leggere il proprio nome nella "Directory" e nei "Referral Guides" dei Membri dell'ACCP disponibili su supporto cartaceo e on-line.

* Tariffe speciali per Membri Alleati

www.chestnet.org



I vantaggi di essere iscritti all'ACCP

"Da Ricercatore tra gli anni '80 e '90 per quanto si studiava sia in clinica che in sperimentale l'essere stato accettato e spesso chiamato fra i relatori/speaker ai nostri International Annual Meeting dell'ACCP è stato un onore e un vanto per me in ogni ambiente nazionale ed estero mi recassi.
Da Oncologo, pur essendo membro dell'International Association for the Study of Lung Cancer, essere nominato Fellow dell'ACCP mi ha fatto avvicinare ancor di più personaggi quali C. Mountain e altri che, membri delle due Società, hanno messo sempre le loro esperienze a disposizione di tutti gli altri membri del College.
Da Chirurgo Toracico, per oltre 20 anni solo oncologo chirurgo e da 3 anche dedicato alle patologie non neoplastiche, il far parte della Società medica tra le più importanti ed autorevoli dedicata allo studio e la cura delle patologie toraco-polmonari mi dà la spinta continua a ben operare sempre stimolato ed aggiornato dalle iniziative che anche il Capitolo Italiano ormai promuove e ciò mi fa ben sperare che col già nostro nutrito numero di presenze potremo tutti indistintamente dare enormi contributi a tutta la comunità sanitaria italiana e internazionale".

Cosimo Lequaglie, MD, FCCP, Potenza

"Essere membro dell'ACCP significa far parte di una delle più importanti Società scientifiche e potersi confrontare, grazie ad essa, con i migliori professionisti pneumologi o cardiologi del mondo. Sul piano professionale un'eccellente gratificazione deriva dalla disponibilità di materiale scientifico che l'ACCP mette a disposizione dei suoi associati attraverso il sito internet.
Non va dimenticata, infine, l'importanza della annuale Conferenza Internazionale ACCP che, grazie al suo taglio essenzialmente pratico, permette a chiunque di crescere ed acquisire cultura su tanti aspetti applicativi, clinici e strumentali della medicina cardio-respiratoria".

Alfredo Potena, MD, FCCP, Ferrara

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Gli iscritti internazionali all'ACCP*

Fellow o Membro Internazionale

L'iscrizione a candidato come *Fellow o Membro Internazionale*, che include l'abbonamento personale a CHEST (formato cartaceo e accesso online), costa $ 198 all'anno.
L'iscrizione a candidato come *Fellow o Membro Internazionale*, che include l'abbonamento personale a CHEST (formato online), costa $ 120 all'anno.

Membro Affiliato

Uno specializzando in "chest medicine" (broncopneumologia, cardiologia, critical care, ecc.), può candidarsi come Membro Affiliato.
L'iscrizione, che include l'abbonamento personale a CHEST (solo accesso online), costa $ 60 all'anno per la durata della sua specializzazione e per i due anni successivi.
Al termine di questo periodo l'iscrizione potrà avvenire come Fellow o Membro.

Membro Alleato

Infermieri, fisioterapisti e amministratori, specializzati in "chest medicine", possono candidarsi come Membri Alleati (internazionali) al costo di $ 60 all'anno e include l'accesso online a CHEST.
Per l'abbonamento a CHEST (nel formato cartaceo), l'iscrizione in qualità di Membro Alleato costa $ 144 all'anno.

* Stati Uniti e Canada esclusi.

Quattro modi per ottenere più informazioni su come iscriversi

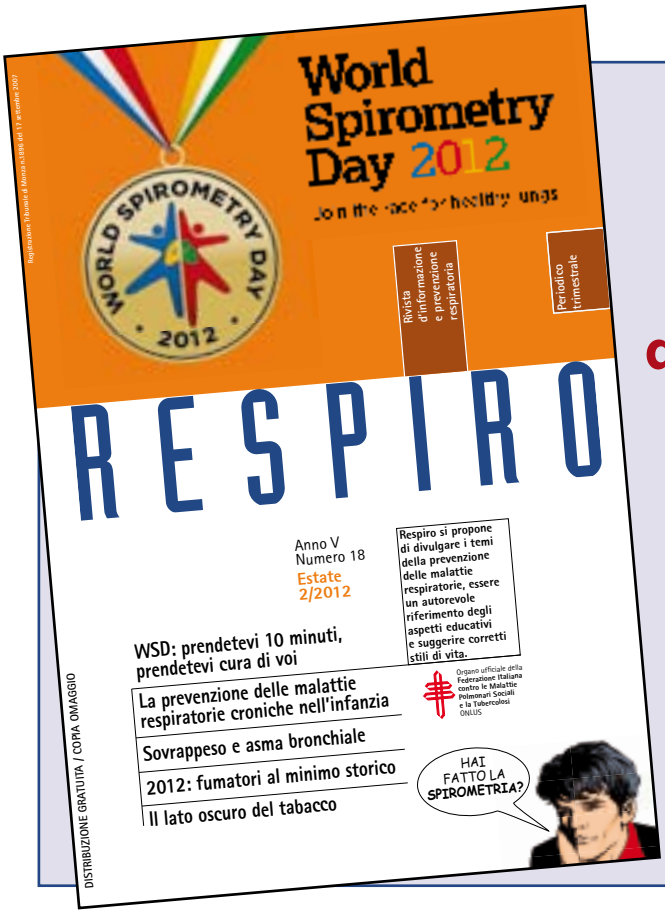
TELEFONO
090 2212003

MAIL
Segreteria Nazionale ACCP
Dott. Stefano Picciolo
Clinica Malattie Respiratorie
Policlinico Universitario
"G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Messina

FAX
090 8967896

Si prega di includere nome, indirizzo, città e provincia, oltre al numero di telefono o fax insieme alla corrispondenza. Inoltre si prega di indicare la categoria di iscrizione desiderata e inizialmente non inviare denaro.

E-MAIL
info@chest.it



Vuoi avere copie di RESPIRO da offrire ai tuoi Pazienti?

Acquista online sul sito www.midiaonline.it oppure telefona al numero 040 3720456

INDICE DEGLI INSERZIONISTI LUGLIO-SETTEMBRE 2012

American College of Chest Physicians
- Come iscriversi all'ACCP . . . . . A-15 - A-16
- CHEST 2012, Atlanta . . . . . II copertina
- Congresso Nazionale CHEST Capitolo Italiano . . . A-14
- iPhone app A-6
- Interactive online ACCP Board Review e-Books . . . A-4
- International e-Membership A-12

GlaxoSmithKline
- Seretide . . . . . IV copertina

Linde Medicale
- Remeo® A-7

MIDIA Edizioni
- Abbonamento A-10
- Avventure in ossigeno A-13
- I tascabili di CHEST A-8
- Il sistema di gestione degli impianti di distribuzione dei gas medicinali A-10
- Il test da sforzo cardiopolmonare A-7
- Karger A-13
- Respiro A-17
- Ventilazione non invasiva A-11

MIR
- Spirometria, ossimetria, telemedicina A-1

Trio
- Progetto Sfera A-11
- Istituzionale . . . . . III copertina

Vivisol
- Stellar 150 . . . . . A-8

Pensiamo alla salute.
Meglio.

t3io
idee in salute

info@t3io.it

www.t3io.it

SERETIDE™

Salmeterolo xinafoato+Fluticasone propionato

Depositato presso l'AIFA in data 27/5/2011

gsk GlaxoSmithKline