

- 25** **Disturbi respiratori del sonno e demenze  
Il punto di vista del neurologo**  
T. Piccoli
- 28** **IPF e stato nutrizionale: luci e ombre**  
A. Caminati, P. Faverio, D. Elia, F. Luppi, S. Harari, A. Fumagalli
- 41** **Ruolo dell'ecografia del torace in età pediatrica**  
A. Volpini, V. Romagnoli, S. Cazzato
- 46** **L'asma grave nell'era dei biologici**  
M. Cottini, A. Berti, C. Lombardi
- 56** **HTA in Italia: svolta o eutanasia?**  
P. Derrico, M. Ritrovato, E. Bassanelli, G. Nollo



REVOLUTION  
in Asma

Rivalutazione delle conoscenze  
per verificarne i paradigmi

**Verificare i fattori che influenzano l'applicazione delle più autorevoli Linee guida e dei Documenti Internazionali per l'asma**

NICE - National Institute for Health and Care Excellence - 2017 - 2020

NHLBI-EPR - National Heart, Lung, and Blood Institute - Expert Panel Report - 2007 - 2020

BTS/SIGN - British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network - 2019

GINA - Global Initiative for Asthma - 2019

**Una sfida che 400 Medici Chirurghi, tra Pneumologi, Allergologi e Medici di Medicina Generale, hanno deciso di intraprendere, per realizzare la più grande ed estesa ricerca scientifica intesa a valutare il "divario" tra teoria e pratica clinica nell'asma**

**Un innovativo percorso dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society, accreditato ECM (Provider Accreditato Standard AIPO 5079) che attesta 35 Crediti Formativi ECM nel corso del 2021**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 r.a. - Fax +39 02 66790405  
segreteria@aiporicerche.it - www.aiporicerche.it



Il programma formativo REVOLUTION in Asma è sostenuto  
con la sponsorizzazione non condizionante di



# Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 103 | Estate 2021

**Direttore Responsabile** | Giuseppe Insalaco (PA)

**Redazione** | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Giuseppe Balconi (MB), Gianluca Botto (Garbagnate Milanese - MI), Filippo Bove (Monte di Procida - NA), Antonella Caminati (MI), Francesca Chiominto (Nemi - RM), Maurizio Cortale (TS), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (Bassano del Grappa - VI), Fausto De Michele (NA), Maria Elisa Di Cicco (PI), Davide Elia (MI), Paola Faverio (MB), Giovanni Maria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Chiara Finotti (MI), Maddalena Genco (BA), Sonia Ghizzi (Veruno - NO), Noemi Grassi (Garbagnate Milanese - MI), Cesare Gregoretti (PA), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Andrea Melani (SI), Giandomenico Nollo (TN), Silvia Novello (Orbassano - TO), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Andrea Toccaceli (AN), Massimo Torre (MI), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zuccatosta (AN)

**Segreteria di Redazione** | Mirka Pulga  
mirka.pulga@sintexservizi.it

**Progetto grafico e immagine** | SINTEX EDITORIA  
grafica@sintexservizi.it

**Relazioni esterne e pubblicità** | SINTEX EDITORIA  
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano  
Tel. +39 02 66790460  
direzione@sintexservizi.it

**Stampa** | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

**Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano**

© 2021 SINTEX SERVIZI S.r.l. - Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione di testi e immagini senza il permesso scritto dell'Editore.

Gli Autori autorizzano l'Editore a utilizzare il loro nome per promuovere le loro ricerche scientifiche nel contesto della pubblicazione della rivista. L'Editore non è in nessun caso responsabile delle informazioni fornite dagli Autori. Gli Autori certificano la veridicità e l'esattezza dei contenuti dei loro articoli.  
www.sintexservizi.it

**Direzione, redazione e amministrazione** | SINTEX EDITORIA  
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano  
Tel. +39 02 66790460  
editoria@sintexservizi.it

**Abbonamenti** | Abbonamento annuale: € 70,00  
Modalità bonifico: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano  
Filiale 01894, piazza De Angeli 2  
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885  
Indicare nella causale nome, cognome, recapiti e-mail e telefonico dell'abbonato/a.

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale.

**Garanzia di riservatezza** | L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati, sia in modalità cartacea sia in modalità elettronica. È possibile richiedere gratuitamente cancellazione o rettifica ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. 196/2003 (e successive modificazioni) scrivendo a [privacy@sintexservizi.it](mailto:privacy@sintexservizi.it).

**Registrazione** | Periodico iscritto al Tribunale di Monza  
n. 1116 del 2 Ottobre 1995.

*Chiuso in Redazione nel mese di luglio 2021*

**[www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)**



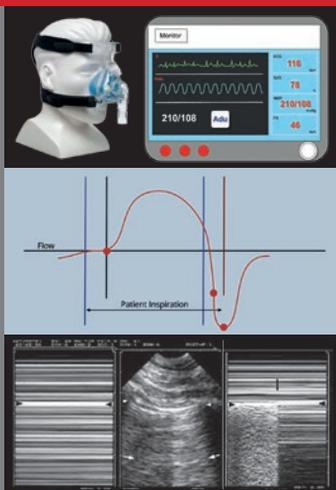
**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

## DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

*Dall'anamnesi all'ecografia del torace,  
dalla ventilazione non-invasiva al monitoraggio clinico*

Andrea Bellone  
Guido Caironi  
Massimiliano Etteri  
Giorgio Gadda  
Roberto Rossi  
Luca Mellace  
Stefano Binda



Il presente volume nasce dal lavoro teorico-pratico di un gruppo di operatori sanitari impegnati in diversi Dipartimenti d'Emergenza e che, nel corso degli anni, hanno messo a frutto la loro esperienza sul campo condividendo competenze diverse e promuovendo formazione in tutta Italia.

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente

catapultato nel *triage* di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono di fronte a un paziente che entra per "fame di aria" e chiede disperatamente di essere aiutato a respirare. L'intrecciarsi di un percorso sia induttivo che deduttivo nella presentazione dei diversi scenari operativi del paziente dispnoico, per cui ogni caso è sempre diverso dagli altri, costituisce un valore aggiunto di come sia stato impostato il contenuto educativo del testo il quale fonde, in modo sapiente, la medicina basata sull'evidenza con quella basata sull'esperienza. Ringrazio gli Autori per aver scritto questo volume e aver voluto così trasmettere la loro pluriennale esperienza a chi già lavora, o si appresta a farlo, nel campo della medicina critica respiratoria.

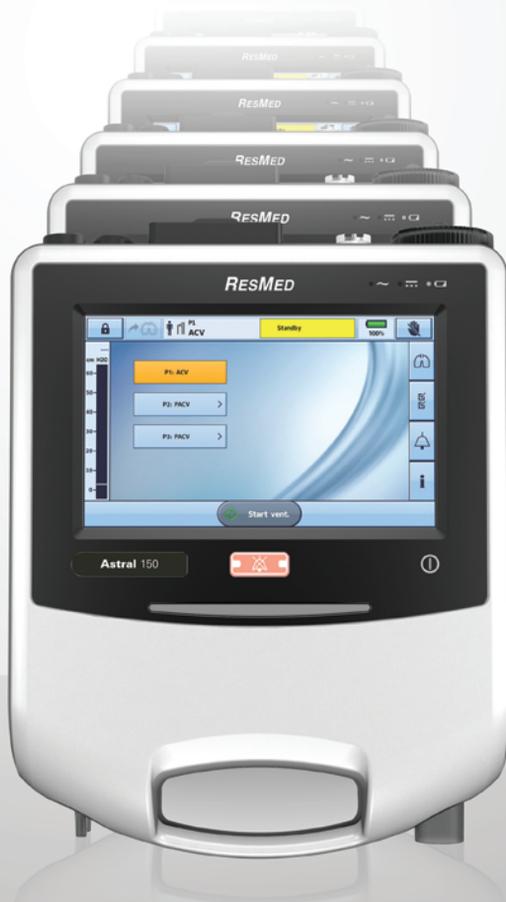
**Raffaele Scala**  
U.O. Pneumologia e UTIP  
Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

EDITORE: Sintex Editoria | PAGINE: 108 | PREZZO: € 24,00 | ISBN: 978-88-943312-2-6  
FORMATO: 15 x 21 cm | RILEGATURA: brossura

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: [editoria@sintexservizi.it](mailto:editoria@sintexservizi.it)

Sintex Servizi S.r.l. | via A. da Recanate, 2 | 20124 - Milano | T. +39 02 66790460 | [www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)

<b>EDITORIALE</b>	La salute psicofisica imperativo del nostro agire morale G. Insalaco .....	5
<b>PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA</b>	Broncoscopia in Terapia Intensiva L. Zuccatosta, A. Di Marco Berardino .....	7
<b>MALATTIE INFETTIVE</b>	COVID-19 e aspergillosi polmonare S. Del Giudice, P. Faverio, F. Luppi .....	12
<b>MEDICINA INTERNA</b>	Fegato e COVID-19 C. Angonese .....	16
<b>RADIOLOGIA ECOGRAFIA</b>	Studio RX e TC del torace: ma quanti raggi? G. Balconi .....	21
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	Disturbi respiratori nel sonno e demenze Il punto di vista del neurologo T. Piccoli .....	25
<b>MALATTIE RARE DEL POLMONE</b>	IPF e stato nutrizionale: luci e ombre A. Caminati, P. Faverio, D. Elia, F. Luppi, S. Harari, A. Fumagalli .....	28
<b>MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE</b>	Esperienza di tre casi di ABPA trattati con biologici N. Grassi .....	32
<b>INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b>	Utilizzo della CPAP nel trattamento della polmonite SARS-CoV-2 correlata C. Biglia, E. Rindone .....	36
<b>PEDIATRIA</b>	Ruolo dell'ecografia del torace in età pediatrica A. Volpini, V. Romagnoli, S. Cazzato .....	41
<b>ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA</b>	L'asma grave nell'era dei biologici M. Cottini, A. Berti, C. Lombardi .....	46
<b>ANESTESIA E RIANIMAZIONE</b>	Consigli pratici per l'uso della CPAP con casco in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta da SARS-CoV-2 C. Gregoretto .....	51
<b>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</b>	HTA in Italia: svolta o eutanasia? P. Derrico, M. Ritrovato, E. Bassanelli, G. Nollo .....	56
<b>LA VOCE DELL'INFERMIERE</b>	SARS-CoV-2: <i>staffing e ratio</i> infermieri/pazienti Una revisione della letteratura A. Toccaeli .....	61
<b>NOTE DI BIOETICA</b>	La verità nel pensiero moderno: Spinoza e Leibnitz ( <i>Quarta parte</i> ) F.M. Zambotto .....	68
<b>OLTRE IL RESPIRO</b>	Immanuel Kant e il Dovere della vaccinazione S. Lo Bue .....	72
<b>#INNOVAZIONELETTROMEDICALE</b>	Terapia ad alto flusso nasale Optiflow™ e COVID-19 .....	75
	Tred Medical vicina agli Specialisti in Pneumologia e Allergologia F. Capomagi .....	76



## E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

Astral ha posto le basi per un nuovo capitolo nella ventilazione Life Support.

Dall'impostazione iniziale all'uso quotidiano, Astral offre libertà e sicurezza terapeutica per migliorare la qualità della vita.

Astral è stato progettato per garantire la massima compliance ed efficienza, offrendo un'ampia gamma di modalità terapeutiche per pazienti adulti e pediatrici e, al tempo stesso, l'eccellenza nella ventilazione a perdite e a valvola in modalità invasiva e non invasiva in grado di adattarsi con successo al percorso e all'evoluzione terapeutica dei pazienti.

**E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria. E' tempo di pensare a ResMed.**

**Astral™**

[www.resmed.com](http://www.resmed.com) [infoitaly@resmed.com](mailto:infoitaly@resmed.com)



**ResMed**

# La salute psicofisica imperativo del nostro agire morale

**Giuseppe Insalaco**

---

La pandemia da COVID-19 ha determinato conseguenze sulla salute mentale così gravi da spingere l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ad affermare che la tutela della salute psichica è una priorità assoluta in questo momento storico. Lo stress da pandemia è una condizione nuova rispetto a quanto descritto nelle classificazioni dei disturbi mentali. È uno stress individuale e comunitario, sospeso, persistente. Le risposte mentali e le risorse psichiche adattative sono state diverse. Nella fase acuta è stato importante ricorrere a rimedi protettivi: vivere in un luogo riparato, stare a casa, comprendere cosa stava accadendo per avere controllo sulla realtà esterna. Proteggersi è stato anche mantenere una connettività relazionale, sentirsi collegati, connessi agli altri, nella famiglia, nella comunità.

Superata questa fase acuta, stiamo entrando nella seconda dove l'accettazione di quanto accaduto rappresenta il punto di

partenza per una risposta di adattamento. Nei millenni gli esseri umani si sono adattati a quasi tutte le condizioni di vita più difficili e critiche per la sopravvivenza. Il rimedio in questa fase si ritrova nella plasticità adattativa, proprietà vitale della mente, caratterizzata da elasticità, flessibilità, resilienza, creatività, adattabilità, speranza, progettualità, capacità di affiliazione e comportamenti pro-sociali, senso di appartenenza. La risposta allo stress, in questa fase, e le sue conseguenze sul piano fisico e psichico dipendono dal rapporto tra la percezione della minaccia e quella di un suo possibile controllo. E la nostra più grande arma di controllo è il vaccino. Il percorso per arrivare alla immunità di gregge non può che passare dal senso della collettività, cooperatività, attraverso una collaborazione globale, come indicato dall'OMS. Azione morale, ineludibile, è oggi, vaccinarsi: atto volontario, ma espressione di una legge morale. L'obiettivo adesso è avviarci verso una "nuova normalità" in cui probabilmente dovremo convivere con la coda della pandemia, che tenga conto del

cambiamento avvenuto, che possa fare tesoro delle risposte avute dal disorientamento che ha costretto l'umanità a interrogarsi. Non perdiamo questa occasione.

Le tematiche COVID-19 trattate in questo numero riguardano l'aspergillosi polmonare invasiva e il coinvolgimento epatico nella infezione da COVID-19, l'utilizzo della CPAP nel trattamento della insufficienza respiratoria secondaria a polmonite SARS-CoV-2, l'applicazione di modelli di presa in carico innovativi nell'assistenza infermieristica alle persone affette da SARS-CoV-2.

Verrà fatta un po' di chiarezza sulle linee guida e la "misura" dei raggi negli esami radiologici e sul ruolo dell'ecografia del torace in età pediatrica.

Nell'ambito di una personalizzazione della terapia, importante il contributo dedicato all'utilizzo dei nuovi agenti biologici nella aspergillosi broncopolmonare allergi-

ca e nell'asma.

Attuale il contributo dedicato ai disturbi respiratori nel sonno e alla loro relazione con le demenze in cui si sottolinea la necessità di una stretta sinergia tra specialità diverse allo scopo di implementare specifici percorsi assistenziali e di ricerca.

Altri argomenti di grande interesse sono la valutazione dello stato nutrizionale in pazienti con malattie respiratorie croniche, la *Health Technology Assessment* (HTA), strumento fondamentale per garantire sostenibilità e qualità dei servizi sanitari, l'ausilio fondamentale della broncoscopia in Terapia Intensiva.

Sempre illuminante il nostro spazio *Note di bioetica* che vede il processo diagnostico tra verità di ragione e verità di fatto.

Buona lettura a tutti in una estate che è di colore bianco, colore di apertura, di pace, di nuovi inizi.



# Broncoscopia in Terapia Intensiva

**Lina Zuccatosta**

**Alessandro Di Marco Berardino**

## **Introduzione**

Sebbene taluni facciano risalire agli antichi Arabi se non addirittura ai Romani le origini dell'endoscopia, la maggior parte degli autori è concorde nel considerare il 30 marzo 1897 il giorno della nascita dell'endoscopia toracica, quando il professor Gustav Killian (1860-1921), con l'uso di un esofagoscopio rigido Mikulicz-Roseheim lungo 25 cm, rimosse un osso dalle vie aeree di un contadino tedesco, evitando la tradizionale tracheostomia.

Si può quindi affermare a buon diritto che l'endoscopia toracica, fin dalle sue più lontane origini, ricopra un ruolo tutt'altro che secondario nell'ambito delle emergenze respiratorie in generale e della Terapia Intensiva in particolare.

Tale rapporto negli ultimi decenni si è fatto ancora più stretto: infatti, se da un lato l'introduzione del broncoscopio flessibile, a partire dalla fine degli anni Sessanta, ha ampliato esponenzialmente le possibilità diagnostiche e terapeutiche della metodica, dall'altra l'aumento delle Unità di Te-

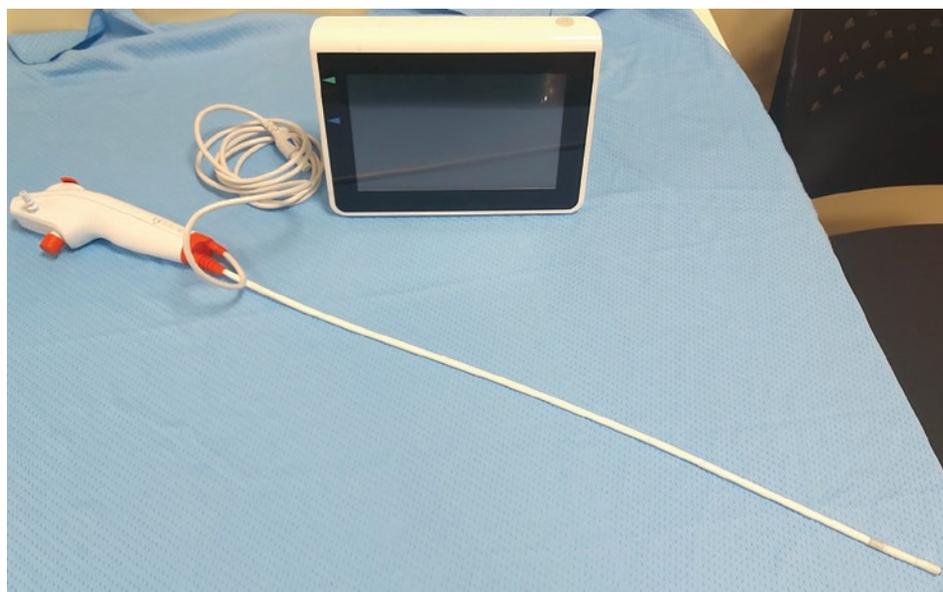
rapia Intensiva e Semi-intensiva Respiratoria ha visto l'incremento delle indicazioni a procedure broncoscopiche nei pazienti critici (Figura 1).

## **Effetti fisiopatologici**

L'introduzione di un broncoscopio nelle vie aeree di pazienti con compromesse funzioni respiratorie è una procedura che causa diverse modifiche dal punto di vista della fisiopatologia, che devono essere ben conosciute dallo specialista al fine di ridurre al minimo il rischio di complicanze.

La prima e più evidente conseguenza è la riduzione del calibro delle vie aeree secondaria all'introduzione di quello che può essere considerato a tutti gli effetti un corpo estraneo: se infatti nelle vie aeree normali non si assiste a una significativa variazione delle pressioni durante una broncoscopia, questo non è valido tutte le volte che lo strumento viene introdotto attraverso vie aeree artificiali come il tubo endotracheale (EET) o la tracheotomia.

In quest'ultimo caso, infatti, si assiste a un significativo aumento delle resistenze, un conseguente parziale svuotamento del



**Figura 1.** Modello di broncoscopio monouso con relativo monitor, sempre più diffuso nelle Unità di Terapia Intensiva e Semi-intensiva.

polmone e un incremento della pressione di fine espirazione (PEEP), che va ad aumentare in maniera significativa il rischio di barotrauma.

Un altro importante effetto fisiopatologico è poi dato dall'alterazione del fisiologico scambio dei gas: infatti, soprattutto in corso di alcune procedure come il lavaggio broncoalveolare (BAL), è ben nota la possibile comparsa di un calo della saturazione di ossigeno dell'emoglobina e un aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica, anche in soggetti sani. Queste variazioni, generalmente di modesta entità e transitorie, possono invece risultare particolarmente gravi in pazienti già molto compromessi dal punto di vista respiratorio.

Va ricordato, infine, come anche il sistema cardiocircolatorio risulti coinvolto attraverso il sistema adrenergico, con un aumento della frequenza cardiaca, della gittata, della pressione sistolica e della pressione endocranica, che, al pari delle altera-

zioni respiratorie, hanno in genere scarso impatto clinico nei sani, ma che possono causare conseguenze anche gravi nei soggetti più compromessi.

### **Procedure diagnostiche e terapeutiche**

Le indicazioni alla broncoscopia in ambiente intensivo e semi-intensivo sono in larga parte sovrapponibili a quelle dell'endoscopia in elezione (Tabella 1). Queste possono essere divise in due principali categorie: diagnostiche e terapeutiche.

Tra le procedure diagnostiche un ruolo preponderante è sicuramente rivestito dalla patologia infettiva. È evidente, infatti, come la possibilità di avere un agente eziologico ben definito, attraverso l'esecuzione di un BAL mirato in pazienti critici (spesso immunocompromessi) affetti da forme più o meno gravi di polmonite (comunitaria, nosocomiale o associata al ventilatore), consenta un drammatico miglioramento della prognosi attraverso una più accurata

Diagnostiche	Terapeutiche
⇒ Diagnosi differenziale nelle sospette patologie infettive	⇒ Rimozione ostruzioni bronchiali (secrezioni, coaguli, corpi estranei)
⇒ Diagnosi differenziale delle atelettasie	⇒ Trattamento dell'emottisi
⇒ Diagnosi differenziale dell'emottisi	⇒ Guida all'intubazione (sia naso che oro-tracheale) e alla tracheotomia percutanea
⇒ Diagnosi differenziale nelle sospette pneumopatie interstiziali diffuse	⇒ Rimozione e sostituzione delle cannule tracheostomiche
⇒ Diagnosi differenziale nelle sospette patologie neoplastiche	⇒ Rimozione di neoformazioni delle vie aeree (sia benigne che maligne) ed eventuale posizionamento di protesi
⇒ Controllo protesi ventilatorie (cannule tracheostomiche e tubi endotracheali)	
⇒ Valutazione della presenza di fistole	
⇒ Valutazione della presenza di neoformazioni delle vie aeree (sia benigne che maligne)	
⇒ Valutazione della presenza di lesioni delle vie aeree nei casi di pneumotorace e pneumomediastino	

**Tabella 1.** Principali indicazioni all'esecuzione di una procedura di endoscopia bronchiale in Terapia Intensiva e Semi-intensiva.

diagnosi differenziale e una conseguente terapia mirata (si pensi alle polmoniti interstiziali durante l'attuale pandemia da COVID-19).

La diagnostica non infettiva (*in primis* quella oncologica), pur rappresentando certamente una percentuale minore di procedure, è comunque una delle opzioni che possono essere necessarie in ambito intensivo. Appare quindi evidente come lo pneumologo debba avere nel proprio bagaglio conoscenze tali da permettergli di eseguire sia biopsie che agobiopsie bronchiali e transbronchiali, sapendosi avvalere dei necessari strumenti di guida (fluoroscopia, endosonografia, etc.).

Va ricordato tuttavia, come oltre ai rischi comuni alle procedure in elezione, si dovranno considerare anche quelli connessi alle particolari condizioni del paziente critico, come per esempio l'aumentato rischio di sanguinamento in presenza di alterazioni della coagulazione (sia di origi-

ne patologica che iatrogena) o lo pneumotorace in quello sottoposto a ventilazione meccanica.

Per quanto riguarda le procedure più strettamente terapeutiche (Tabella 1) anche in questo caso molte risultano essere condivise con le procedure in elezione.

Tuttavia, le due indicazioni in assoluto più frequenti sono certamente rappresentate da un lato dalla rimozione di materiale endobronchiale (soprattutto secrezioni e coaguli) e dall'altro dalla guida all'intubazione oro-tracheale e all'assistenza alla tracheotomia percutanea.

Per quanto riguarda la rimozione del materiale endobronchiale, un'importante differenza deve essere fatta tra i soggetti in ventilazione meccanica invasiva e quelli in non invasiva.

Nel primo caso infatti, la presenza di una via di accesso rapida alle vie aeree (ETT o tracheostomia) se da un lato rende più rapida e semplice l'esecuzione della

procedura, dall'altro pone alcune difficoltà che devono essere tenute presenti dall'operatore prima dell'inizio di quest'ultima.

Una criticità è certamente rappresentata dalla necessità di poter disporre di uno strumento con un adeguato canale operativo che possa comunque essere facilmente inserito all'interno della via aerea artificiale. Si consideri per esempio che un broncoscopio da 5,7 mm occlude circa la metà del lume interno di un tubo endotracheale da 9 mm (Figura 2).

Inoltre, l'inserimento dello strumento in una struttura rigida, come per esempio le cannule tracheostomiche, in alcuni casi può rendere le procedure meno agevoli, sia per la maggiore difficoltà nel raggiungere alcune sedi (come i segmenti apicali dei lobi superiori) sia per la resistenza che si può trovare nell'inserimento di eventuali strumenti (aghi o pinze).

A tal proposito va segnalato come una adeguata lubrificazione risulti essere ancora

più importante rispetto a procedure eseguite in soggetti in respiro spontaneo o in ventilazione meccanica non invasiva (NIV) per rendere più semplice la procedura.

Il ruolo della broncoscopia rispetto alla NIV può invece essere duplice.

Infatti, esattamente come nei pazienti in ventilazione meccanica invasiva, anche in questo caso può essere necessaria la rimozione di materiale dalle vie aeree per migliorare lo scambio dei gas; tuttavia, la NIV stessa può rappresentare un valido ausilio alla procedura in tutti quei pazienti ipossici, ma ancora in respiro spontaneo. In alcuni soggetti selezionati, infatti, si può decidere di eseguire una procedura in corso di ventilazione non invasiva, con il fine di migliorare la *compliance* del paziente e ridurre il rischio di desaturazioni durante la procedura.

Strettamente legata alla rimozione di materiale endoluminale, una relativamente rara indicazione alla broncoscopia in am-



**Figura 2.** Broncoscopio da 5,7 mm inserito in un tubo endotracheale "armato" con diametro interno di 6,5 mm.

biente intensivo, sia nei pazienti in NIV che in ventilazione meccanica invasiva è rappresentata dall'emottisi.

Questa può rappresentare un'evenienza drammatica se non addirittura fatale e la stessa intubazione oro-tracheale può esserne la causa: appare quindi evidente come la possibilità di eseguire in tempi rapidi un'endoscopia risulti mandatoria.

In questo caso l'esame broncoscopico, infatti, non ha solo un fine diagnostico (consentendo la rapida individuazione della fonte di sanguinamento), ma soprattutto terapeutico, permettendo la rimozione di sangue e coaguli, il tamponamento meccanico dell'emorragia e, nei casi più gravi, l'esclusione di un intero emisistema attraverso l'intubazione selettiva di uno dei due bronchi principali o il posizionamento di un bloccatore.

È doveroso, tuttavia, sottolineare come non sempre la strumentazione flessibile sia sufficiente per la gestione delle emottisi di maggiore entità e come in taluni casi sia necessario ricorrere alla broncoscopia rigida, che oltre al vantaggio di fornire un ampio canale operativo, offre la possibilità di una migliore aspirazione attraverso il posizionamento di uno o più aspiratori, la contemporanea ventilazione del paziente e la possibilità di porre in essere interventi terapeutici mirati con il laser.

Un'analogia indicazione alla broncoscopia rigida è rappresentata da un evento abbastanza raro, quanto drammatico, rappresentato dalla tracheite pseudomembranosa necrotizzante. In questi casi la trachea può risultare ostruita per oltre il 90% del calibro da grossolane lesioni crostose, difficili da rimuovere con la strumentazione flessibile, nel corso della quale la stessa presenza dello strumento nelle grandi vie aeree può portare alla completa occlusione di queste ultime e all'asfissia del paziente.

Altro fondamentale campo di utilizzo dell'endoscopia in Terapia Intensiva è certamente rappresentato dalla guida all'intubazione e all'assistenza alla tracheotomia percutanea.

Nel primo caso l'EET viene "caricato" sul broncoscopio, quest'ultimo viene poi introdotto nelle vie aeree come in una procedura standard fino alla carina tracheale, per poi procedere al posizionamento del tubo, usando lo strumento come mandrino.

Per quanto attiene le tracheotomie percutanee queste sono sempre più frequenti nei reparti di Terapia Intensiva, non solo respiratoria, e, benché siano descritte diverse tecniche (Fantoni, Griggs, Ciaglia), numerosi studi e la comune pratica clinica hanno dimostrato come l'esecuzione di queste ultime con guida endoscopica renda più semplice la manovra e riduca il rischio di complicanze.

## Conclusioni

In sintesi, la broncoscopia risulta essere un ausilio fondamentale nella gestione dei pazienti ricoverati nelle Terapie Intensive e Semi-intensive Respiratorie ed è fortemente auspicabile che la completa padronanza di questa metodica sia parte integrante del bagaglio culturale dello specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio.

## Bibliografia di riferimento

- FACCIALONGO N, PIRO R, MENZELLA F, ET AL. *La broncoscopia in unità di terapia intensiva*. *Rass Patol App Respir* 2009;24:212-9.
- KABADAYI S, BELLAMY MC. *Bronchoscopy in critical care*. *BJA Educ* 2017;17:48-56.
- RENDA T, ARCARO G, BAGLIONI S, ET AL. *Unità di Terapia Intensiva Respiratoria: update 2018*. *Rass Patol App Respir* 2018;33:306-32.
- SCALA, R. *La broncoscopia in UTIR*. *Rass Patol App Respir* 2016;31:101-6.
- SOLIDORO P, CORBETTA L, PATRUCCO F, ET AL. *Competences in bronchoscopy for Intensive Care Unit, anesthesiology, thoracic surgery and lung transplantation*. *Panminerva Med* 2019;61:367-85.

# COVID-19 e aspergillosi polmonare

**Savino Del Giudice**  
**Paola Faverio**  
**Fabrizio Luppi**

## Introduzione

Durante l'attuale pandemia da SARS-CoV-2, nei pazienti contagiati dal virus si è assistito a un elevato numero di sovra-infezioni batteriche, fungine e virali.<sup>1-3</sup>

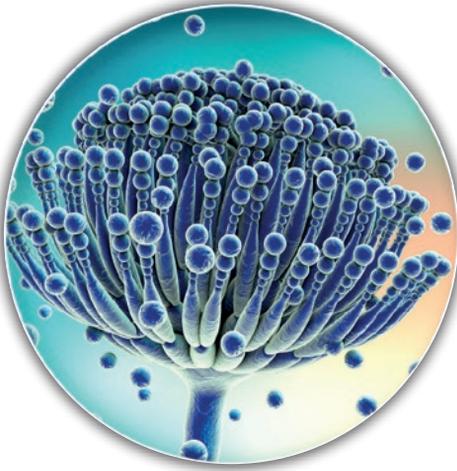
Tra le sovra-infezioni fungine, una di quelle gravate da un'alta morbilità e mortalità è stata quella da *Aspergillus fumigatus*, causa dell'aspergillosi polmonare invasiva (*invasive pulmonary aspergillosis* - IPA).<sup>4-6</sup>

## Sistema immunitario e aspergillosi nel COVID-19

Tra i fattori di rischio per IPA rientra il particolare tipo di infiammazione portato dal SARS-CoV-2. Infatti, nei pazienti affetti da forme severe di COVID-19 si sono riscontrati livelli sierici significativamente elevati di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-10 e IL-6, capaci di esporre maggiormente il paziente al rischio di contrarre la predetta infezione micotica.<sup>7</sup> In studi

su modelli murini<sup>8</sup>, si è osservato che nelle sindromi post-virali si verifica una maggiore attivazione della risposta immunomediata Th2, la quale tramite il rilascio di grandi quantità di IL-10, effettua una modulazione dell'attivazione macrofagica e una riduzione della risposta Th1, condizioni che esporrebbero l'ospite a una maggiore suscettibilità all'infezione aspergillare.<sup>9</sup>

Inoltre, in corso di IPA, può verificarsi una ridotta responsività delle cellule linfocitarie T all'IL-6, citochina pro-infiammatoria che attivando il sistema monocitico-macrofagico assume un ruolo protettivo contro le infezioni da *Aspergillus fumigatus*.<sup>10</sup> In caso di scarsa responsività cellulo-mediata si può verificare un incrementato rilascio di IL-6 con un conseguente eccesso di segnale citochinico pro-infiammatorio.<sup>11</sup> Infatti, già da sola la presenza di una forma severa di COVID-19 può causare una sindrome da eccessivo rilascio citochinico (*cytokines releasing syndrome* - CRS), il cui rischio aumenta in caso di coinfezione da *Aspergillus fumigatus*. In corso di CRS l'eccessivo segnale pro-infiammatorio



aumenta la possibilità di incorrere in complicazioni severe, come lo sviluppo di sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS) e disturbi del ritmo e della contrattilità cardiaca. A sua volta lo sviluppo di ARDS ha evidenziato un'aumentata suscettibilità dell'ospite non-immunocompromesso per IPA, la cui prevalenza in questa sottopopolazione può raggiungere il 15% dei pazienti.<sup>12</sup>

Sulla base di questa aumentata *escalation* pro-infiammatoria nei pazienti con polmonite COVID-19, nella prima fase della pandemia è stato approvato l'uso di tocilizumab, anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-recettore di IL-6, con l'obiettivo di prevenire la progressione a CRS.<sup>13</sup> Tuttavia, nonostante tocilizumab trovi un'applicazione nel trattamento del COVID-19, potenzialmente può a sua volta esporre a infezione aspergillare riducendo la risposta immunitaria relata a IL-6.<sup>14</sup>

### **Incidenza dell'IPA, fattori di rischio e correlazione con terapia steroidea sistemica**

Molti studi hanno riportato la presenza di un'associazione tra IPA e COVID-19.<sup>2,15-17</sup> In uno studio osservazionale retrospettivo

condotto nella provincia cinese di Jiangu su pazienti ricoverati per COVID-19, durante i primi mesi della pandemia si è osservata una sovra-infezione aspergillare fino al 23% dei casi.<sup>15</sup> La sovra-infezione aspergillare necessita del ricovero del paziente in ambiente intensivo circa nel 21% dei casi, come mostrato da uno studio belga.<sup>18</sup> Inoltre, da uno studio francese si evidenzia come l'associazione tra le due condizioni morbose possa aumentare fino al 33% in caso di pazienti ventilati meccanicamente.<sup>19</sup>

Uno studio cinese condotto da Wang e coll.<sup>16</sup> tra gennaio e marzo 2020 ha analizzato i dati riguardanti 8 di 104 pazienti COVID-19 che hanno sviluppato IPA, ossia il 7,7%. I dati hanno mostrato un'età mediana di 73 anni e tutti e 8 erano di sesso maschile. Tutti i casi di IPA si sono verificati in pazienti che si erano già negativizzati per SARS-CoV-2. L'IPA è stata diagnosticata in media 21 giorni dopo l'esordio dei sintomi di COVID-19. La diagnosi è stata ottenuta in tutti i casi tramite colturale su lavaggio bronchiolo-alveolare o su espettorato. Nell'87,5% dei casi i pazienti presentavano già patologie pregresse, tra cui la più rappresentata era l'ipertensione arteriosa, a seguire diabete mellito, Broncopneu-

mopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), malattia renale cronica e cardiopatia. Per tutti gli 8 pazienti con IPA è stato necessario il ricovero in ambiente intensivo. Prima dello sviluppo di IPA le cure di 4 di questi pazienti, pari al 50% del campione, hanno richiesto l'uso della ventilazione meccanica. Di contro solo l'11,5% dei pazienti che non hanno sviluppato IPA era stato sottoposto a ventilazione meccanica. Inoltre, tra i pazienti che hanno poi sviluppato IPA uno era stato sottoposto a CRRT e uno trattato con ECMO. Degli 8 pazienti risultati poi positivi per *Aspergillus*, 6 avevano ricevuto un trattamento con corticosteroidi (75% vs 59% dei non IPA) e nessuno di loro era precedentemente immunocompromesso o affetto da patologia tumorale. L'analisi multivariata dello studio non ha confermato l'uso di terapia steroidea come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IPA, né la presenza in anamnesi di ipertensione arteriosa. La stessa analisi ha invece dimostrato come età avanzata, terapia antibiotica precoce di combinazione che includesse inibitori delle beta-lattamasi, ventilazione meccanica e BPCO fossero dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di IPA tra i pazienti affetti da SARS-CoV-2. Tra le complicazioni associate alla sovra-infezione aspergillare lo sviluppo di ARDS è stato il più comune, seguito da danno epatico e danno renale acuto.<sup>16,20</sup>

L'aumentato rischio di IPA nei pazienti con COVID-19 è stato riportato anche in numerosi *case report* europei riassunti in una recente metanalisi. Analizzando un campione di 34 pazienti con IPA è stata riscontrata un'età media di 66 anni, una prevalenza per il sesso maschile e una preponderanza delle seguenti comorbidità: ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità e BPCO. Almeno un terzo di questi pazienti aveva ricevuto terapia steroidea sistemica. Tra le compli-

cane maggiormente riscontrate nei pazienti IPA è emersa la presenza di ARDS (12 casi), insufficienza respiratoria necessitante ventilazione meccanica (28 casi) e necessità di CRRT (11 casi). La mortalità dell'IPA nei pazienti con COVID-19 è elevata, come evidenziato dai pazienti della suddetta metanalisi, tra i quali il tasso di letalità è stato del 64,7%.<sup>17,19,21</sup>

### Diagnosi

La diagnosi viene effettuata tramite esami colturali, ricerca PCR e galattomannano, test al  $\beta$ -D-glucano. Nella metanalisi cinese sopracitata<sup>20</sup> si è confermata la diagnosi di aspergilloso con la positivizzazione degli esami colturali in 29 casi su 34, con livelli di galattomannano su BAL sempre più elevati rispetto a quelli sierici. In questo studio il tipo di *Aspergillus* più spesso osservato è stato *Aspergillus fumigatus*, presente in circa il 90% dei casi, seguito da *Aspergillus flavus*.

### Radiologia e FBS

Nei pazienti COVID-19 affetti da IPA si è riscontrata la presenza di tipiche lesioni nodulari con cavitazioni e segni "dendritici" nelle fasi precoci di malattia, mentre nelle fasi tardive i reperti radiologici possono essere atipici e le lesioni possono essere nascoste da consolidamenti e alterazioni interstiziali.<sup>16</sup> Sono anche molto rappresentati i *pattern* radiologici a noduli periferici consolidati, a "luna crescente", il "segno dell'atollo", le opacità a "vetro smerigliato", il *crazy paving*, il versamento pleurico e le cisti polmonari.<sup>17,19,22</sup>

All'esame broncoscopico dei pazienti con co-infezione da SARS-CoV-2 e IPA si sono riscontrate in alcuni casi secrezioni purulente endobronchiali. Inoltre, in 2 pazienti su 8 della casistica di Wang e coll. si è evidenziata la presenza di ulcera bronchiale.<sup>16</sup>

## Terapia

La terapia maggiormente utilizzata in caso di IPA è il voriconazolo, seguito da caspofungina, isavuconazolo e amfotericina B liposomiale.<sup>20</sup> Tuttavia, il voriconazolo può causare un allungamento dell'intervallo QT, il quale rende più a rischio di complicazioni i pazienti che stanno già ricevendo altri farmaci cardi tossici, tra i quali alcuni dei farmaci spesso utilizzati per il trattamento del COVID-19 nella prima fase della pandemia, come l'idrossiclorochina, l'azitromicina e gli inibitori delle proteasi (lopinavir/ritonavir).<sup>22-24</sup> Invece, l'isavuconazolo non ha mostrato l'allungamento del QTc tra i suoi effetti collaterali.<sup>20</sup>

## Bibliografia

- 1) LAI CC, WANG CY, HSUEH PR. *Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?* J Microbiol Immunol Infect 2020;53:505-12.
- 2) LANSBURY L, LIM B, BASKARAN V, LIM WS. *Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* J Infect 2020;81:266-75.
- 3) ROMERA-LIEBANA L, ORFILA F, SEGURA JM, ET AL. *Effects of a primary care-based multifactorial intervention on physical and cognitive function in frail, elderly individuals: a randomized controlled trial.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018;73:1668-74.
- 4) EL-BABA F, GAO Y, SOUBANI AO. *Pulmonary aspergillosis: what the generalist needs to know.* Am J Med 2020;133:668-74.
- 5) BLOT S, RELLO J, KOULENTI D. *Diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients: putting the puzzle together.* Curr Opin Crit Care 2019;25:430-7.
- 6) CHEN N, ZHOU M, DONG X, ET AL. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* Lancet 2020;395:507-13.
- 7) FU Y, CHENG Y, WU Y. *Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools.* Virol Sin 2020;35:266-71.
- 8) ÇAĞLAR K, KALKANCI A, FIDAN I, ET AL. *Investigation of interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma expression in experimental model of pulmonary aspergillosis.* Mikrobiyol Bul 2011;45:344-52.
- 9) CLEMONS KV, GRUNIG G, SOBEL RA, ET AL. *Role of IL-10 in invasive aspergillosis: increased resistance of IL-10 gene knockout mice to lethal systemic aspergillosis.* Clin Exp Immunol 2000;122:186-91.
- 10) CAMARGO JF, BHIMJI A, KUMAR D, ET AL. *Impaired T cell responsiveness to interleukin-6 in hematological patients with invasive aspergillosis.* PLoS One 2015;10:e0123171.
- 11) SHEN HP, TANG YM, SONG H, ET AL. *Efficiency of interleukin 6 and interferon gamma in the differentiation of invasive pulmonary aspergillosis and pneumocystis pneumonia in pediatric oncology patients.* Int J Infect Dis 2016;48:73-7.
- 12) TUDESQJJ, PEYRONY O, LEMIALE V, AZOULAY E. *Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised hosts.* Semin Respir Crit Care Med 2019;40:540-7.
- 13) LIU B, LI M, ZHOU Z, ET AL. *Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?* J Autoimmun 2020;111:102452.
- 14) CAI S, SUN W, LI M, DONG L. *A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.* Clin Rheumatol 2020;39:2797-802.
- 15) ZHU X, GE Y, WU T, ET AL. *Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases.* Virus Res 2020;285:198005.
- 16) WANG J, YANG Q, ZHANG P, ET AL. *Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series.* Crit Care 2020;24:299.
- 17) KOEHLER P, CORNELLY OA, BÖTTIGER BW, ET AL. *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis.* Mycoses 2020;63:528-34.
- 18) RUTSAERT L, STEINFORT N, VAN HUNSEL T, ET AL. *COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis.* Ann Intensive Care 2020;10:71.
- 19) ALANIO A, DELLIERE S, FODIL S, ET AL. *Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19.* Lancet Respir Med 2020;8:e48-9.
- 20) LAI CC, YU WL. *COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review.* J Microbiol Immunol Infect 2021;54:46-53.
- 21) PRAITES J, VALENTIN T, HOENIGL M, ET AL. *Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - a case report.* Med Mycol Case Re 2021;31:2-5.
- 22) BROWN JD, LIM LL, KONING S. *Voriconazole associated torsades de pointes in two adult patients with hematological malignancies.* Med Mycol Case Re 2014;4:23-25.
- 23) ALKAN Y, HAEFELI WE, BURHENNE J, ET AL. *Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect.* Clin Infect Dis 2004;39:e49-52.
- 24) GIUDICESSI JR, NOSEWORTHY PA, FRIEDMAN PA, ACKERMAN MJ. *Urgent guidance for navigating and circumventing the qtc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19).* Mayo Clin Proc 2020;95:1213-21.

# Fegato e COVID-19

## Cristina Angonese

Le osservazioni cliniche in corso di infezione da COVID-19 hanno evidenziato spesso un coinvolgimento extrapolmonare dovuto all'infezione virale. Le forme severe di infezione da COVID-19, in particolare, possono portare a una vera e propria *multi-organ failure* (MOF), situazione che si associa a elevata mortalità. In questi casi, età, severità dell'infezione ed eventuali comorbilità costituiscono fattori prognostici importanti di *outcome* infausto.

Si sono accumulate nel tempo numerose evidenze che dimostrano come in corso di infezione da COVID-19 si sviluppi anche un interessamento epatico. In effetti nei soggetti ospedalizzati per COVID-19 si osservano frequentemente anche alterazioni dei test di funzione epatica, sia in senso di epatocitolisi (AST e ALT) che di colestasi (GGT e ALP) e di sintesi epatica (albumina e INR).

In particolare, sono state osservate alterazioni di AST, all'ammissione in ospeda-

U.O. Medicina Generale, Ospedale San Camillo, Treviso, [cristina.angonese@figliesancamillo.it](mailto:cristina.angonese@figliesancamillo.it)

le, in una percentuale di pazienti variabile dal 4 al 53% e innalzamento di ALT nel 4-33%. Va sottolineato che un rialzo delle transaminasi si può verificare, come noto, anche in seguito a danno miotico anziché epatico. Infatti, anche un altro marcatore di danno muscolare, la creatinina-chinasi (CK), risulta elevato nel 14% dei pazienti COVID-19. L'aumento sia di AST che di ALT, a valori di oltre 5 volte il valore normale, si correla a malattia severa e ad aumento degli indici di flogosi. Meno frequentemente sono invece state descritte alterazioni lievi di gamma-glutamilttransferasi (GGT), fosfatasi alcalina (ALP) e bilirubina (nel 13-54%, 2-5% e 1-18%, rispettivamente). L'albumina risulta ridotta nel 55% dei pazienti COVID-19 ospedalizzati e questa riduzione si associa a una aumentata severità di malattia. In particolare, l'ipoalbuminemia rappresenta un predittore indipendente di mortalità. Nei soggetti con malattia COVID-19 severa, sono stati descritti anche bassi livelli di prealbumina, indice di ridotta capacità di sintesi epati-

ca. L'ipoalbuminemia però, oltre a essere dovuta a una ridotta sintesi epatica, può essere la conseguenza di un aumento della permeabilità capillare, evento che spesso si verifica in corso di infiammazione sistemica, quale quella che si insatura in presenza di COVID-19, con conseguente stravasos di albumina nell'interstizio. Infine, anche la malnutrizione, dovuta alla cessazione di un normale apporto alimentare in corso di infezione, può giocare un ruolo nella riduzione dei livelli circolanti di albumina.

Ritornando al coinvolgimento epatico, va detto che questo generalmente non è così severo da causare conseguenze gravi al paziente e/o da portare a morte il soggetto affetto e che spesso non è richiesto alcun trattamento medico o specifiche indagini diagnostiche invasive per accertarne etologia e severità.

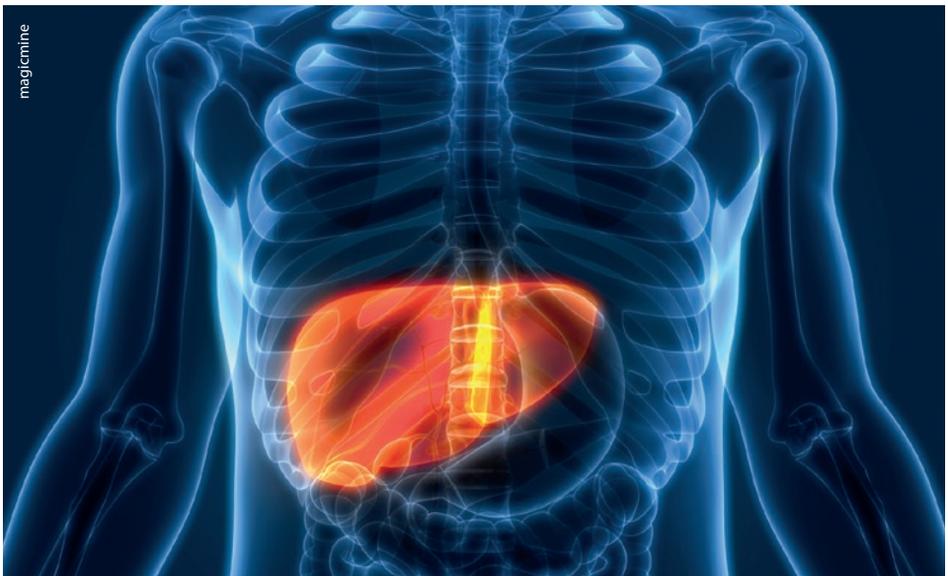
Se invece le alterazioni degli indici di danno epatico vengono riscontrate successivamente all'ammissione in ospedale, la spiegazione più frequente è che queste alterazioni siano dovute all'azione poten-

zialmente epatotossica di numerosi dei farmaci che vengono utilizzati nella terapia della malattia da SARS-CoV-2, tra i quali vanno ricordati remdesivir, lopinavir/ritonavir, paracetamolo, antibiotici e steroidi.

Particolare attenzione deve essere posta al potenziale impatto dell'infezione virale su patologie croniche eventualmente preesistenti, come per esempio epatopatie croniche avanzate, quali la cirrosi epatica, le malattie epatiche associate a disfunzione metabolica (MAFLD) e le epatiti croniche.

Una metanalisi di 107 lavori pubblicati condotta in India, studi che avevano preso in considerazione complessivamente 20.874 pazienti affetti da COVID-19, ha cercato di fare chiarezza su alcuni dei punti più controversi:

- ▶ quale sia la prevalenza dei casi di malattia cronica epatica preesistente nel totale dei COVID-19 positivi;
- ▶ quale sia l'incidenza delle alterazioni degli indici epatici all'esordio e nel corso di malattia da COVID-19;
- ▶ che influenza abbia l'alterazione degli



enzimi epatici nei soggetti con malattia epatica preesistente sull'*outcome* del COVID-19.

In questa metanalisi, la prevalenza di malattia epatica cronica nota, e cioè preesistente, in soggetti con malattia da COVID-19 è risultata essere di circa il 3,9%. Gli indici epatici valutati in questi pazienti sono stati AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina, albumina, INR e alterazioni degli enzimi epatici si sono verificate in circa il 20% dei soggetti, alla presentazione dell'infezione, per raggiungere circa il 25% nel corso della stessa. Lo studio ha dimostrato che, tuttavia, alterazioni degli indici epatici sono state osservate frequentemente anche in soggetti senza storia di patologia epatica. In quest'ultimo caso si è trattato per lo più di innalzamento delle transaminasi, anche se talvolta persistente per lungo periodo.

In questo studio, come peraltro in altre esperienze in letteratura, alterazioni severe degli indici epatici si associavano a una maggior gravità della malattia e a tassi più elevati di mortalità. Nessuna differenza statisticamente significativa di questi due parametri è invece stata dimostrata tra soggetti con epatopatia cronica preesistente rispetto a soggetti senza malattia epatica sottostante, a sottolineare come la presenza di patologia cronica di fegato non sembri influenzare l'*outcome* dell'infezione da COVID-19, sia in termini di severità che di mortalità.

Un discorso a parte merita l'epatite autoimmune, patologia che richiede terapia immunosoppressiva che potrebbe influenzare il decorso dell'infezione da COVID-19. In realtà studi recenti hanno dimostrato che la terapia immunosoppressiva utilizzata non induce un aumento di rischio di *outcome* severo nei soggetti affetti. In questi pazienti i parametri che condizionano una

evoluzione severa di malattia sono l'età e la gravità dell'epatopatia di base, indipendentemente dall'immunosoppressione.

Diverso è invece il discorso riguardante la malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MAFLD), un tempo nota come NAFLD, che si associa a obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, tutti fattori, insieme all'età, ritenuti di rischio per lo sviluppo di una malattia COVID-19 severa. In particolare, i pazienti affetti da MAFLD con obesità presentano un rischio significativamente più elevato di sviluppare malattia severa.

Esiste poi una percentuale di pazienti affetti da COVID-19, stimata intorno al 25%, che sviluppa una epatopatia da farmaci o *drug-induced liver injury* (DILI). I farmaci implicati nello sviluppo di una DILI sono innanzitutto il remdesivir, che causa generalmente aumento delle transaminasi e lo fa in circa il 25% dei casi, il lopinavir/ritonavir (37%), che determina prevalentemente iperbilirubinemia e ipertransaminasemia. Vanno ovviamente ricordati anche il paracetamolo, gli antibiotici e gli steroidi, farmaci utilizzati in corso di COVID-19, tutti potenzialmente epatotossici. Da studi preliminari, l'idrossiclorochina non sembra causare alterazione significativa degli indici epatici. Generalmente queste forme di DILI determinano alterazioni bioumorali di lieve entità, transitorie, che comunque non mettono a rischio la vita dei pazienti e richiedono la sospensione della terapia solo in rari casi.

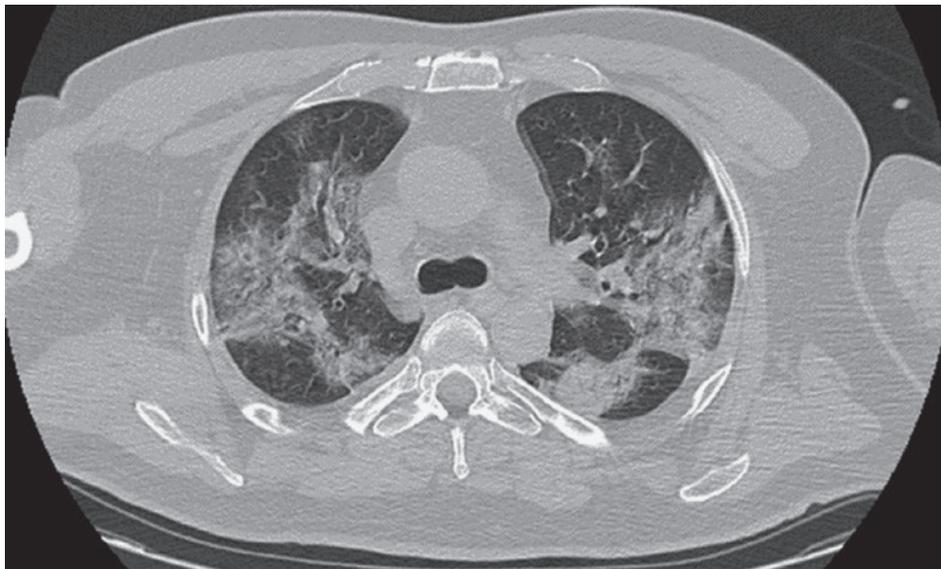
Il meccanismo di azione del danno del SARS-CoV-2 sulla cellula epatica non è del tutto chiaro e coinvolge verosimilmente una patogenesi multifattoriale. Il virus potrebbe per esempio diffondersi al fegato attraverso il circolo entero-epatico ed entrare nelle cellule attraverso recettori per l'enzi-

ma *angiotensin-converting enzyme* (ACE2). Questi recettori sono presenti sulle cellule del polmone, del fegato, delle vie biliari e anche negli enterociti. In quest'ottica, è stata ricercata la presenza del virus negli epatociti e nei biliociti ma non sempre questa è stata sempre documentata, con tecnica PCR, con risultati erratici e ancora una volta senza chiara correlazione con il tipo e la severità del danno. Queste osservazioni suggeriscono quindi che vi siano altri meccanismi di danno. Sicuramente esiste anche un meccanismo mediato da citochine infiammatorie (tempesta citochinica). Il virus infatti causa la ben nota sindrome da *distress* respiratorio (ARDS) e una risposta infiammatoria sistemica (SIRS) che potrebbero causare ipossia e ischemia a livello del fegato (epatite ipossica). Anche le alterazioni emodinamiche legate alla ventilazione meccanica possono causare riduzione della perfusione dell'arteria epatica e di conseguenza danno epatico di tipo ipossico. Il virus SARS-CoV-2 inoltre infetta le cellule endoteliali, causando un quadro di endotelite diffusa (nel polmone, cuore, rene, tratto gastroenterico, fegato) sia con un'azione diretta che immunomediata, con conseguente necrosi delle cellule epatocitarie.

L'istologia del fegato in pazienti con infezione COVID-19 e danno epatico dimostra una steatosi microvescicolare moderata e diffusa. Oltre alla steatosi, la biopsia epatica *post-mortem* di soggetti con COVID-19 severa, evidenzia trombosi vascolare, infiammazione lobulare e spesso fibrosi portale. Per quanto riguarda la trombosi microvascolare intraepatica, è noto lo stato di ipercoagulabilità, che richiama i quadri di coagulazione intravascolare disseminata (CID), con microangiopatia e formazione di trombi,

determinato dal virus SARS-CoV-2 a livello polmonare e fenomeni del tutto simili anche a livello epatico. L'aumento del D-dimero e l'allungamento del tempo di protrombina, frequentemente evidenziati in questi pazienti, lo confermano.

È stato suggerito che nei pazienti con danno epatico in corso di COVID-19 un ruolo importante nella diagnosi lo possano giocare anche le tecniche d'immagine come la tomografia assiale computerizzata (TC). Uno studio retrospettivo cinese condotto su 178 pazienti con malattia polmonare da COVID-19 ha esaminato le immagini TC, ottenute senza utilizzo di mezzo di contrasto, sia a livello polmonare che dell'addome superiore. I pazienti sono stati suddivisi in base alla presentazione clinica, ai risultati degli esami ematochimici e gli aspetti TC, in forme lievi, severe e critiche. I parametri bioumorali epatici presi in considerazione in questo lavoro sono stati ancora una volta AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina, albumina e INR. È emerso in particolare come l'ipalbuminemia e l'aumento dei livelli di AST si riscontravano più frequentemente nel gruppo di pazienti con malattia definita critica. Le alterazioni epatiche più comuni in TC erano rappresentate dall'ipodensità del fegato (espressa come rapporto tra la densità del fegato e quella della milza) e dall'attenuazione della steatosi in sede pericolecistica. In questo studio l'ipodensità epatica era dimostrata nel 26% dei casi, con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi. Il 47% dei soggetti con ipodensità epatica apparteneva al gruppo dei casi con malattia COVID-19 severa. L'attenuazione della steatosi pericolecistica era invece presente nel 21% dei pazienti, senza tuttavia che venisse raggiunta una differenza statisticamente significativa tra i gruppi. La



**Figura 1.** Quadro polmonare TC di pazienti con infezione severa da COVID-19.

gravità del quadro polmonare alla TC (Figura 1) e l'entità dell'ipodensità del fegato correlavano con la severità di malattia. I risultati dello studio cinese hanno dimostrato dunque che vi è correlazione tra gravità del profilo clinico, alterazione degli indici epatici e alterazioni radiologiche sia polmonari che epatiche.

In conclusione, gli studi riportati in letteratura confermano l'impressione diffusa tra i clinici, che l'infezione da SARS-CoV-2 rappresenti una sindrome da disfunzione multiorgano. Il coinvolgimento epatico, sia pur frequente, nella maggior parte dei casi è di rilevanza clinica limitata e spesso non richiede trattamento medico. Le correlazioni dimostrate tra alterazioni degli indici biumorali epatici, alterazioni radiologiche e severità di malattia, permettono tuttavia di identificare precocemente un gruppo di pazienti ad alto rischio e di concentrare su questi l'attenzione. Sono comunque necessari ulteriori studi che confermino queste conclusioni e facciano

chiarezza in termini prognostici e di strategie terapeutiche da adottare.

### Bibliografia di riferimento

- BERTOLINI A, VAN DE PEPPEL IP, BODEWES FAJA, ET AL. *Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis.* Hepatology 2020;72:1864-72.
- CAI Q, HUANG D, YU H, ET AL. *COVID-19: abnormal liver function tests.* J Hepatol 2020;73:566-74.
- JOTHIMANI D, VENUGOPAL R, ABEDIN MF, ET AL. *COVID-19 and the liver.* J Hepatol 2020;73:1231-40.
- KULKARNI AV, KUMAR P, TEVETHIA HV, ET AL. *Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19.* Aliment Pharmacol Ther 2020;52:584-99.
- LEI P, ZHANG L, HAN P, ET AL. *Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury.* Hepatol Int 2020;14:733-42.

# Studio RX e TC del torace: ma quanti raggi?

**Giuseppe Balconi**

Lo studio radiografico del torace è una metodica consolidata ormai da tanti anni, iniziata dai clinici all'inizio del Novecento per studiare i polmoni affetti da tubercolosi. Oltre alla radiografia standard nelle due proiezioni ortogonali si sono sempre più diffuse le proiezioni oblique e le stratigrafie nel corso degli anni fino alla fine del secolo scorso. Poi si è sempre più diffusa la tomografia computerizzata (TC) che in questo secolo sta diventando la metodica più utilizzata per lo studio del torace. È indubbio che la clinica sia molto importante, ma anche che molte volte abbia dei limiti. Le metodiche ecografiche e scintigrafiche hanno applicazioni piuttosto specifiche non generiche. La radiografia del torace consente invece di risolvere molti di questi limiti, ma ne possono permanere altri che la TC è in grado poi generalmente di risolvere. Quindi la TC si è diffusa sempre più e talvolta viene utilizzata come prima metodica radiologica nell'ottica di evitare di fare radiografia poi seguita dalla TC, quindi due esposizioni ai raggi X e perdita di

tempo diagnostico. Considerazioni molto importanti da un punto di vista clinico, ma che hanno portato a una somministrazione sempre maggiore di raggi X ai pazienti.

## Il problema

I raggi X, è noto, possono essere dannosi. I loro danni per gli esseri umani sono ovviamente legati alla quantità dei raggi somministrati. In campo medico-diagnostico ovviamente non vi sono danni da irradiazione "enorme" (come ustioni, morte, etc.), ma danni da flogosi e soprattutto da variazione del DNA e quindi neoplastici. Negli anni passati si valutava la quantità e la qualità dei raggi con cui si irradiava un paziente a scopo diagnostico. Nondimeno, bisogna ricordare che i danni da raggi non hanno solo una correlazione statistica, ma anche stocastica: il danno è più probabile quanto maggiore sono i raggi somministrati (correlazione statistica), eppure occasionalmente possono comparire anche danni più gravi (neoplasie, etc.) con poche somministrazioni (correlazione stocastica). Inoltre, lo studio delle caratteristiche dei raggi X somministrati deve

essere correlato ai raggi assorbiti e alla sensibilità delle strutture irradiate.

L'espansione della TC diagnostica ha portato a un incremento notevole dai danni da raggi. La TC consente di fare tante "fette" e con l'evoluzione della tecnica le "fette" sono sempre più sottili e quindi sempre più numerose. La letteratura scientifica risente di questa problematica progressivamente e così pure le leggi e le linee guida: si cerca quindi di calcolare il problema e di studiarne le soluzioni.

### Il calcolo del problema

Il 29 novembre 2007, nel giorno di inaugurazione del Congresso Mondiale di Radiologia a Chicago, il giornale *Chicago Tribune* pubblicava in prima pagina: "Sapete quanti morti fanno i radiologi coi loro raggi ogni anno negli Stati Uniti? Uguale ai morti dell'attentato alle Torri Gemelle: 3.000". Nel 2009 il prof. Eugenio Picano, allora Direttore dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa, sul quotidiano *La Repubblica* del 3 marzo affermava che in quegli anni in Italia venivano effettuati ogni anno 45 milioni di esami radiologici, che il 25% di essi poteva essere evitato e che tali esami nella loro globalità erano causa dell'1-3% dei tumori nel Paese.

Nel 2012, Cristofaro e coll. hanno effettuato uno studio su oltre 4.000 richieste di esami radiologici in ospedali italiani docu-

mentando una appropriatezza prescrittiva del 56% e come una richiesta appropriata, associata alla presenza di un quesito specifico, comporti una percentuale significativamente elevata di risultati diagnostici, calcolando, inoltre, il rilevante impatto sul piano finanziario delle richieste inappropriate.

### Le soluzioni al problema

La problematica dei danni da raggi aveva già prodotto negli anni passati interventi legislativi, in Europa e in Italia, e numerose pubblicazioni da parte dell'International Commission on Radiological Protection (ICRP): ICRP n. 60 nel 1990; ICRP n. 70 nel 1996; ICRP n. 103 nel 2007; Direttiva 97/43/Euratom nel 1997 attuata in Italia con il D.Lgs. 187/2000 del 26 maggio 2000.

Vi erano comunque differenze interpretative e, di conseguenza, esecutive notevoli. La misura delle radiazioni può essere effettuata secondo criteri diversi da cui derivano procedure esecutive e di "misura" delle radiazioni e informative diverse.

### La "misura" dei raggi

Nel corso degli anni sono apparsi numerosi sistemi di misurazione dei raggi riassunti nella Tabella 1. Attualmente in campo medico viene utilizzata la misurazione in Sievert che tende a essere correlata alla misura del danno provocato creando un rapporto fra

BEQUEREL	Misura l'attività del radionuclide	$Bq = 1 \text{ dis} \times s^{-1}$	(Unità S.I.)
CURIE	Misura l'attività del radionuclide	$Ci = 3,7 \times 10^{10} Bq$	(No Unità S.I.)
GRAY	Misura la dose di radiazione assorbita	$Gy = J \times Kg^{-1}$	(Unità S.I.)
RAD	Misura la dose di radiazione assorbita	$Rad = 0,01 Gy$	(Unità S.I.)
REM	Misura la dose equivalente di radiazione	$Rem = Rad \times Q$	(Unità S.I.)
RÖNTGEN	Misura l'esposizione a una radiazione ionizzante	$R = 2,58 \times 10^{-4} C/kg$	(No Unità S.I.)
RUTHERFORD	Misura l'attività del radionuclide	$Rd = 10^6 Bq$	(No Unità S.I.)
SIEVERT	Misura gli effetti e il danno dovuti alla radiazione	$Sv = J \times Kg^{-1}$	(Unità S.I.)

**Tabella 1.** Unità di misura della radioattività. Unità S.I. = Unità di misura del Sistema Internazionale.

tipo di raggi e impatto con il corpo nei suoi diversi settori. Quindi le misure indicate su referti radiologici, previste da disposizioni di legge negli anni passati e non sempre effettuate, che indicavano i tipi di raggi utilizzati (KV, mA, s, distanze, REM, RAD, etc.) sono superate da indicazioni a effetto più pratico.

Si è quindi proposto un riferimento intuitivo semplice: l'esame con raggi che stiamo effettuando a quante radiografie standard del polmone equivale? Considerando quindi la radiografia standard del polmone come unità di misura. Seppur intuitivamente pratica questo tipo di misura ha trovato anch'essa delle discrepanze. Secondo l'Ufficio Federale della Sanità Pubblica (UFSP) della Confederazione Svizzera una TC con contrasto del torace equivale a 350 radiografie del torace, mentre secondo uno studio dell'Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino una TC equivale a 250 radiografie del torace.

Si sono quindi sviluppate norme e linee guida sempre più precise e riassuntive.

### Le linee guida e la “misura” dei raggi

L'ultima disposizione legislativa italiana in merito entra in vigore con il D.Lgs. 101/2020 il 27 agosto 2020 ed è del tutto evidente che tale provvedimento non è immediatamente applicabile. Esso necessita almeno della individuazione di parametri e di una regolamentazione che possa essere diffusa a

livello nazionale. Lo stesso comma 6 dell'art. 161 indica che “la classe di dose dovrà essere individuata sulla base della tipologia e delle modalità di effettuazione degli esami radiologici e di medicina nucleare e delle indicazioni fornite dallo specialista in fisica medica”.

L'atto normativo del 2020 deriva dalla *Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica* alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013 che avrebbe dovuto essere applicata entro il 2018. In questo documento di consenso intersocietario (Radiologia, Medicina nucleare, Radioterapia) vengono indicati i parametri da considerare e viene indicato chiaramente che esistono livelli di incertezza nel rilevamento del dato che possono variare in percentuali dal 20 al 50% in più o in meno. Inoltre, bisogna considerare come comportarsi in assenza di sistemi automatici di trasferimento del dato.

### Conclusioni riassuntive

Si è quindi giunti a un compromesso riassuntivo (Tabella 2) ripreso dal documento intersocietario radiologico allegato al decreto legge applicativo del 2020 ove la dose di irradiazione viene calcolata in Sievert e raggruppata in quattro classi (I-IV).

Ovviamente la misura della dose del singolo esame effettuato non è “precisa”, ma “orientativa” e può dare una misura pratica di quanti raggi sono stati assorbiti. E quindi aiutarci nella

Classe	Dose efficace (mSv)	Esempi
0	0	Ecografia, Risonanza magnetica
I	<1	RX torace, RX arti, RX bacino, colonna cervicale
II	1-5	RX addome, urografia, RX colonna lombare, TC (capo e collo), Medicina Nucleare (es. scintigrafia scheletrica)
III	5-10	TC (torace e addome), Medicina Nucleare (es. cardiaca)
IV	>10	Alcuni studi Medicina Nucleare
II-IV		Radiologia interventistica

**Tabella 1.** Valori delle esposizioni mediche alle radiazioni ionizzanti. mSv = millisievert, 1 Sv = 1.000 mSv (mod. da Società Italiana di Radiologia Medica - SIRM et al.).

valutazione della prescrizione. In particolare, mentre la radiografia del torace è in classe I con dosaggi radioattivi inferiori a 1 mSv, una TC del torace con contrasto è in classe III.

Considerata quindi la quantità di raggi assorbiti per uno studio radiologico, in termini di praticità operativa, si ricorda che nei primi articoli del D.Lgs. 101/2020 vengono indicati i principi fondamentali su cui si basa la radioprotezione che sono: giustificazione, ottimizzazione e limitazione delle dosi. Se l'ottimizzazione e la limitazione tecnica delle dosi è di pertinenza del radiologo, la giustificazione dell'esame deve coinvolgere il clinico nelle sue indicazioni all'indagine.

### Bibliografia di riferimento

- Confederazione Svizzera. Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP). *Dosi di radiazione in campo medico*. <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/strahlung-radioaktiva-et-schall/strahlenanwendungen-in-der-medizin/>
- strahlendosen-in-der-medizin.html.
- CRISTOFARO M, BUSI RIZZI E, SCHININÀ V, ET AL. *Appropriateness: analysis of outpatient radiology requests*. *Radiol Med* 2012;117:322-32.
- EBDON-JACKSON S, FRIJA G; on behalf of European Society of Radiology. *Improving justification of medical exposures using ionising radiation: considerations and approaches from the European Society of Radiology*. *Insights Imaging* 2021;12:2.
- FRIJA G. *Recent updates in radioprotection*. *Eur Radiol* 2021;31:599-600.
- ORLACCHIO A. *Decreto legislativo 101/2020. Aggiornamenti per il radiologo*. Milano: Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM), 2020.
- Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), Associazione Italiana di Neuroradiologia (AINR), Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN), Federazione Italiana Società Mediche (FISM), Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Ministero della Salute, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR). *La diagnostica per immagini. Linee guida nazionali di riferimento*. 11 dicembre 2004.
- VALENTINO M, BRUSCHI E, BERTOLOTTO M, PAVLICA P. *Conoscenze e comportamenti prescrittivi dei Medici di Medicina Generale riguardanti la radioprotezione dei pazienti sottoposti ad esami con radiazioni ionizzanti*. *Giornale italiano di Radiologia Medica* 2017;4:505-8.

ACQUISTA  
UNA COPIA



**FORMATO:** 15x21 cm  
**EDITORE:** Sintex Editoria  
**PAGINE:** 188  
**ISBN:** 978-88-943312-1-9  
**RILEGATURA:** brossura  
**PREZZO:** € 24,00

Il volume illustra gli attuali standard di cura del paziente adulto con Fibrosi Cistica secondo le più recenti ricerche scientifiche e linee guida per il trattamento della malattia.

#### PAOLO PALANGE

UOC Medicina Interna e  
 Disfunzioni Respiratorie,  
 UOS Fibrosi Cistica Adulti,  
 Policlinico Umberto I,  
 Sapienza Università di Roma

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:

editoria@sintexservizi.it

**sintex**  
 EDITORIA

Via A. da Recanato, 2 - 20124 Milano  
 ☎ +39 02 66790460 - ✉ editoria@sintexservizi.it  
 🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU



# Disturbi respiratori nel sonno e demenze

## Il punto di vista del neurologo

### Tommaso Piccoli

---

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono un gruppo di patologie caratterizzate da alterazioni respiratorie durante il sonno; la più frequente è caratterizzata dall'apnea ostruttiva nel sonno (OSA). La prevalenza dell'OSA non è del tutto nota, ma un recente studio di popolazione ha mostrato che il 23,4% delle donne e il 49,7% degli uomini presentano almeno 15 episodi di apnea durante il sonno e che tali percentuali aumentano se si considera la popolazione più anziana. Da alcuni anni si assiste a un incremento dell'interesse della comunità scientifica nei confronti dell'OSA e sta emergendo un ruolo di questa come fattore di rischio per sindrome metabolica, malattie cerebrovascolari e demenza.

La demenza e la malattia di Alzheimer (AD) in particolare, che ne rappresenta la fetta maggiore in termini di frequenza, sono considerate una emergenza sanitaria mondiale a causa del costante incremento

dell'aspettativa di vita. La possibilità che in tempi relativamente vicini si potranno utilizzare farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia rende necessaria una diagnosi sempre più precoce, in modo da poter trattare i pazienti nella fase prodromica della malattia, detta declino cognitivo lieve (*mild cognitive impairment* - MCI).

Quello tra OSA e declino cognitivo è un rapporto molto complesso e non ancora del tutto chiarito. Se da un lato le apnee notturne possono essere responsabili di alterazioni cognitive secondarie alla ridotta ossigenazione cerebrale, che possono trarre beneficio da un trattamento con CPAP (*continuous positive airway pressure*), le alterazioni del sonno (in particolare OSA) sono considerate possibili fattori di rischio modificabili per alcune malattie neurodegenerative. Alcuni autori hanno proposto che i disturbi del sonno possano rappresentare un marcatore precoce di degenerazione neuronale, mentre le stesse alterazioni del ritmo sonno-veglia sono da considerarsi parte integrante del processo neurodegene-



PET) a carico di corteccia cingolata posteriore e precuneo, mentre altri autori hanno dimostrato che la severità dell'OSA è associata a un maggiore deposito di amiloide in queste strutture. La corteccia cingolata posteriore e il precuneo sono aree cerebrali in cui il deposito di amiloide e la morte neuronale sono eventi molto precoci nei pazienti con AD e il coinvolgimento delle stesse regioni nei pazienti con OSA suggerisce fortemente un possibile effetto causale dei DRS nello sviluppo della malattia di Alzheimer.

Infine, alcuni autori hanno dimostrato che la riduzione del sonno a onde lente (sonno non-REM) e la condizione di iposmia notturna intermittente, entrambe caratteristiche dell'OSA, determinano un ridotto funzionamento del sistema glnafico. Questo ha un ruolo importante nella *clearance* della A $\beta$ 41-42 interstiziale, con conseguente possibile accumulo cerebrale della stessa che è correlato a un aumentato rischio per lo sviluppo di AD. Di contro, il corretto trattamento dell'OSA è associato a un aumento del sonno profondo non-REM a onde lente, il quale è significativamente correlato con la riduzione di A $\beta$ 41-42 nel *liquor*.

Riassumendo, i malati di Alzheimer hanno una prevalenza di OSA cinque volte maggiore e la severità del disturbo correla con l'entità dei sintomi cognitivi. Chi è affetto da OSA sembra essere maggiormente a rischio di sviluppare una demenza rispetto a chi non lo è e il trattamento dell'OSA ha un impatto positivo sui sintomi cognitivi. Tali osservazioni sembrano avere un correlato neuropatologico, se consideriamo che i biomarcatori specifici per AD sono alterati in pazienti con OSA, anche se cognitivamente sani e che tali alterazioni si modificano positivamente dopo il trattamento del disturbo respiratorio. La AD è una patologia complessa, multifattoriale, in cui su una

base genetica agiscono, nel corso della vita, una serie di fattori protettivi e di rischio. Tra questi, l'OSA sembra essere un fattore di rischio importante e modificabile. Nonostante siano necessari ulteriori studi per chiarire quali siano i rapporti tra le due patologie, i dati a nostra disposizione supportano la necessità di identificare e trattare i DRS nei pazienti affetti da patologie neurodegenerative e cerebrovascolari, per il possibile miglioramento dei sintomi cognitivi; inoltre, nell'ottica di una prevenzione primaria, sta emergendo l'importanza del trattamento dei disturbi respiratori del sonno anche in assenza di manifestazioni cognitive o comportamentali, allo scopo di ridurre il rischio di sviluppo di malattie neurodegenerative e cerebrovascolari. In quest'ottica appare fondamentale una stretta sinergia tra specialità diverse, quali Neurologia e Pneumologia, allo scopo di implementare specifici percorsi assistenziali e di ricerca.

### Bibliografia di riferimento

- Alzheimer's Association. *2020 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer's Dement 2020;16:391-460.
- ANDRÉ C, REHEL S, KUHN E, ET AL.; Medit-Ageing Research Group. *Association of sleep-disordered breathing with Alzheimer disease biomarkers in community-dwelling older adults: a secondary analysis of a randomized clinical trial*. JAMA Neurol 2020;77:716-24.
- BUBU OM, ANDRADE AG, UMASABOR-BUBU OQ, ET AL. *Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research*. Sleep Med Rev 2020;50:101250.
- LIGUORI C, MAESTRI M, SPANETTA M, ET AL. *Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease*. Sleep Med Rev 2021;55:101375.
- MULLINS AE, KAMA K, PAREKHA A, ET AL. *Obstructive sleep apnea and its treatment in aging: effects on Alzheimer's disease biomarkers, cognition, brain structure and neurophysiology*. Neurobiol Dis 2020;145:105054.

# IPF e stato nutrizionale: luci e ombre

**Antonella Caminati<sup>1</sup>, Paola Faverio<sup>2</sup>  
Davide Elia<sup>1</sup>, Fabrizio Luppi<sup>3</sup>  
Sergio Harari<sup>1</sup>, Alessia Fumagalli<sup>4</sup>**

Negli ultimi anni ha acquisito sempre più rilevanza la valutazione dello stato nutrizionale in pazienti con malattie respiratorie croniche dal momento che il decorso clinico si caratterizza spesso per la perdita di peso e di massa muscolare. Questo aspetto è stato maggiormente indagato nell'ambito delle patologie respiratorie ostruttive come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), mentre molto poco si sa dell'aspetto nutrizionale nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF). L'IPF è una patologia fibrosante cronica, progressiva, a genesi ancora non completamente conosciuta e con una prognosi grave; in media la sopravvivenza dal momento della diagnosi è di 3-5 anni. Difficile predire il decorso della malattia nel singolo paziente. Fino ad alcuni anni fa l'IPF era anche una ma-

lattia orfana in quanto non esisteva un trattamento specifico. Negli ultimi due anni sono invece stati approvati due farmaci per la terapia dell'IPF lieve/moderata, il pirfenidone e il nintedanib.

Nella valutazione generale del paziente con IPF è importante considerare anche l'aspetto nutrizionale perché, sebbene l'IPF sia una patologia che colpisce l'apparato respiratorio, può tuttavia associarsi a una serie di fattori che possono portare a uno squilibrio tra consumi energetici e introito alimentare.

L'aumento del carico di lavoro dei muscoli respiratori, il rilascio di mediatori dell'infiammazione, l'ipossiemia, l'inattività fisica nelle fasi avanzate di malattia, gli effetti collaterali dei nuovi farmaci, che possono incidere sulla sensazione di appetito e sulla funzionalità del tratto gastrointestinale (con comparsa di nausea, inappetenza e diarrea), possono avere un impatto negativo sullo stato nutrizionale di soggetti con IPF (Figura 1).

È stato dimostrato che un'alterazione dello stato nutrizionale ha rilevanza sul decorso dell'IPF.

In particolare si è osservato che una ridu-

<sup>1</sup> U.O. di Pneumologia, Ospedale "San Giuseppe", MultiMedica, Milano, [lafitta@libero.it](mailto:lafitta@libero.it)

<sup>2</sup> U.O. Pneumologia, ASST Monza - Ospedale "San Gerardo"; Università degli Studi Milano Bicocca, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

<sup>4</sup> U.O. di Pneumologia Riabilitativa, Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani, IRCCS, Casatenovo (LC)



**Figura 1.** Fattori di squilibrio tra nutrizione e dispendio energetico associati a IPF.

zione del peso corporeo e una perdita dell'indice di massa corporea (BMI) > 5% in un anno si associa a un aumento della mortalità anche in pazienti che hanno valori di FVC stabile (parametro funzionale fondamentale per valutare l'andamento della malattia).

L'instaurarsi di una malnutrizione per difetto può causare una progressiva perdita di massa muscolare indebolendo anche i muscoli respiratori e compromettere le difese immunitarie.

Molto meno si sa sull'effetto dell'obesità e della sindrome metabolica sull'andamento della malattia.

Questo tipo di malnutrizione per eccesso con un accumulo eccessivo di grasso e una perdita di massa muscolare si verifica in quei pazienti che, a causa della dispnea tendono a condurre una vita molto sedentaria ma continuano a mangiare quanto mangiavano prima di ridurre la loro attività fisica. Così facendo, da una parte vengono introdotte più calorie di quante se ne consumano con un accumulo delle calorie in esubero in forma di tessuto adiposo, dall'altra la sedentarietà causa una progressiva perdita di muscolatura.

La percentuale di pazienti IPF sovrappeso/obesi è riportata variare tra il 34-46%, mentre i pazienti sottopeso alla diagnosi variano tra il 4 e il 20%. In una proporzione significativa di pazienti IPF è stata inoltre rilevata una riduzione di massa muscolare che rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente.

Entrambe queste alterazioni dello stato nutrizionale, sia in difetto che in eccesso, possono essere considerate a tutti gli effetti una comorbilità dell'IPF.

Per quanto riguarda il contenuto vitaminico, nei pazienti IPF è stata osservata una bassa concentrazione sierica di vitamina D e questo deficit correla con la mortalità per tutte le cause, suggerendo un ruolo di questa vitamina come fattore prognostico e *target* terapeutico.

Dal punto di vista pratico, la valutazione dello stato nutrizionale dovrebbe prevedere un'anamnesi medica volta a indagare le abitudini alimentari, i sintomi correlati alla nutrizione e i livelli di attività fisica quotidiana, la misurazione di una serie di parametri antropometrici, la valutazione di alcuni para-

metri biochimici, l'analisi della composizione corporea e, infine, la misurazione della forza muscolare mediante alcuni test come la dinamometria (che misura la forza di presa dei muscoli della mano), il *gait speed* (che consiste nella misurazione della velocità del passo per percorrere 4 metri) oppure MIP-MEP, misurazione della massima pressione in- ed espiratoria (Figura 2).

La valutazione della capacità di svolgere attività fisica fornisce importanti informazioni sulla forza muscolare, la *performance* fisica e la tolleranza all'esercizio. Pochi studi hanno approfondito questi aspetti. È stata osservata una correlazione inversa tra età e dispnea e la forza di chiusura della mano. Il *gait speed* correla in senso inverso con l'età, il sesso e il sistema GAP (sistema di stadiazione della gravità dell'IPF basato su sesso, età e funzione polmonare) e migliora con la riabilitazione. La distanza percorsa al test del cammino correla con maggiori valori di DLCO, FVC, minore dispnea, migliore qualità di vita e minore mortalità.

Non vi sono al momento linee guida circa il *follow-up* nutrizionale di pazienti con IPF anche se si ritiene che sarebbe utile eseguire periodicamente questa valutazione, come viene eseguita la valutazione funzionale polmonare. A oggi non vi sono neppure raccomandazioni nutrizionali specifiche

e consigli dietetici per pazienti con IPF se si escludono i suggerimenti per ridurre gli effetti collaterali della terapia antifibrotica.

Entrambi i farmaci antifibrotici attualmente disponibili per il trattamento dell'IPF possono presentare effetti collaterali che in alcuni casi possono interferire con l'apporto di cibo e/o con il suo assorbimento, portando potenzialmente a perdita di peso e malnutrizione. Uno studio recente ha evidenziato come una percentuale più elevata di soggetti trattati con nintedanib (61%) rispetto a soggetti trattati con pirfenidone (30%) dopo un anno di terapia continuativa hanno evidenziato segni di perdita di peso clinicamente significativa.

Per quanto riguarda il nintedanib, l'effetto collaterale più frequente è rappresentato dalla diarrea che, per quanto si verifichi frequentemente, ha portato all'interruzione della terapia solo nel 4,4% dei casi. Questo effetto collaterale può essere controllato con l'utilizzo di antidiarroici (come per esempio la loperamide), l'adeguata idratazione e apporto di cibo, la riduzione del dosaggio o la momentanea sospensione della terapia.

Per i pazienti che assumono pirfenidone gli effetti collaterali più frequenti sono nausea lieve/moderata, diarrea, dispepsia e vomito. In studi di *real life*, l'anorexia (e il conseguente calo ponderale) e i disturbi

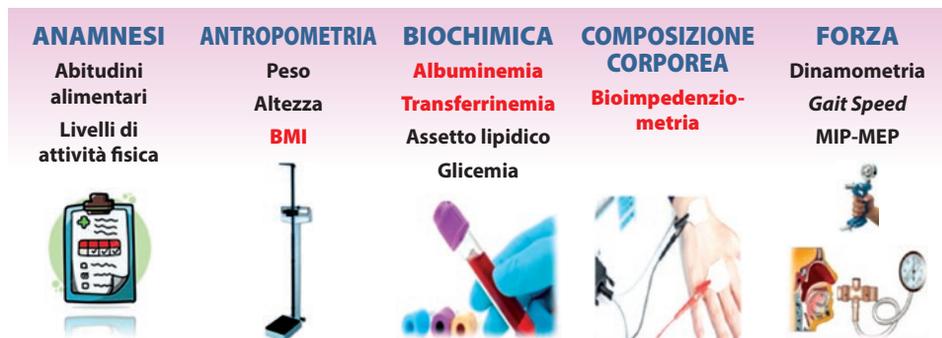


Figura 2. Valutazione nutrizionale del paziente IPF.

gastro-intestinali sono stati le cause più frequenti di interruzione della terapia. Anche per il pirfenidone si può intervenire con farmaci per il controllo dei sintomi o con una riduzione di dose del farmaco o periodi di interruzione.

Per entrambi i farmaci la dieta può essere d'aiuto nel controllo degli eventi avversi.

In Tabella 1 sono riportati alcuni consigli nutrizionali che possono essere utili per promuovere abitudini dietetiche potenzialmente preventive e/o correttive nei confronti delle più frequenti reazioni avverse gastrointestinali, per evitare di ridurre o interrompere il trattamento con i farmaci specifici per l'IPF.

DIARREA	NAUSEA E VOMITO	PERDITA DI PESO
⇒ Mantenere una buona idratazione con apporto di almeno 3L di liquidi al giorno	⇒ È meglio bere liquidi prima o dopo i pasti e non mentre si mangia	⇒ Mangiare con pasti piccoli e frequenti
⇒ Usare metodi di cottura semplici come quello al vapore, con microonde e con griglia	⇒ Mangiare con pasti piccoli e frequenti	⇒ Mangiare quando viene fame senza rispettare gli orari definiti
⇒ Usare olio extra-vergine di oliva crudo per condire i cibi	⇒ Mangiare lentamente e masticare bene il cibo	⇒ Mangiare durante tre pasti principali (colazione, pranzo e cena) e fare spuntini intermedi. Gli spuntini dovrebbero essere costituiti da cibi ipercalorici
⇒ Inizialmente mangiare zuppe di patate e carote senza verdure	⇒ Mangiare cibi a basso contenuto di grasso, senza salse o spezie e con scarso condimento e pochi aromi. I cibi dovrebbero essere cotti con metodi semplici come la griglia, al forno, a vapore	⇒ Evitare di bere prima e durante il pasto in quanto questo può determinare senso di sazietà
⇒ L'assunzione di frutta dovrebbe essere limitata a non più di 2 porzioni per giorno e sempre senza buccia	⇒ Mangiare cibi secchi come fette biscottate, pane e biscotti	⇒ Mangiare le verdure di contorno ai cibi ipercalorici (uova, formaggi, pollo, carne, fagioli, mais), al termine del pasto
	⇒ Limitare o evitare bevande con caffeina che possono peggiorare la nausea	⇒ Mangiare cibi ipercalorici, evitando cibi ipocalorici, come verdure, insalate e brodi
	⇒ Mangiare quando si ha fame	
	⇒ Bere piccole quantità di liquidi (infusi, succhi), ma frequentemente	
	⇒ Cibi liquidi e morbidi leggermente caldi e/o freddi possono essere più tollerati di quelli caldi: sorbetti di frutta, creme, gelati, gelatine di frutta, succhi di frutta	
	⇒ Le bevande gassate possono alleviare i sintomi gastrointestinali	
	⇒ Il latte e i suoi derivati (yogurt, ricotta, formaggi magri) forniscono elementi essenziali alla dieta	
	⇒ Aggiungere zenzero o menta piperita (spezie con proprietà antiemetiche e procinetiche) agli alimenti, comunicando l'eventuale uso contemporaneo di anticoagulanti al medico	

**Tabella 1.** Indicazioni dietetiche e nutrizionali per il controllo degli eventi avversi gastrointestinali.

### Bibliografia di riferimento

- ALAKHRAS M, DECKER PA, NADROUS HF, ET AL. *Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Chest 2007;131:1448-53.
- FAVERIO P, BOCCHINO ML, CAMINATI A, ET AL. *Nutrition in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical issues analysis and future research directions.* Nutrients 2020;12:1131.
- GEA J, BADENES D, BALCELLS E. *Nutritional status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Pulm Crit Care Med 2018;3:1-3.
- GULER SA, HUR SA, LEAR SA, ET AL. *Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: a prospective cohort study.* Respir Res 2019;20:56.

# Esperienza di tre casi di ABPA trattati con biologici

**Noemi Grassi**

Asma, ipereosinofilia periferica, IgE totali e specifiche per *Aspergillo*, bronchiectasie sono tra i criteri raccomandati per formulare una diagnosi di aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA).

Nonostante i criteri siano noti e stabiliti con certezza, l'ABPA rimane spesso sotto-diagnosticata e in un largo numero di casi anche fuorviante, portando a ritardi diagnostici anche di diversi anni dalla comparsa dei primi sintomi.

I dati di prevalenza suggeriscono una percentuale del 2,5%, numero non trascurabile se si pensa che la popolazione asmatica si aggira intorno ai 193 milioni di persone nel mondo.

La patogenesi della malattia presenta ancora lati non chiariti; è certo che l'*Aspergillo* è un fungo ubiquitario con conidi di dimensioni tali (2-3,5  $\mu$ ) da poter facilmente penetrare nelle vie respiratorie.

Dato che non tutti i pazienti asmatici, esposti alle stesse condizioni ambientali,

sviluppano ABPA, si ritengono fondamentali due aspetti nell'innescare la malattia: la persistenza dei miceti nelle vie aeree per difetto dei meccanismi di difesa mucociliare e un'alterata risposta per un deficit della risposta immunitaria locale.

Gli *Aspergilli* hanno dei meccanismi di fuga che rendono più difficile la risposta immune, come la proteina idrofoba Rod A che riveste i conidi di *Aspergillus fumigatus*; inoltre, nei soggetti asmatici suscettibili è presente un deficit della risposta immune locale sia di quella innata (linfociti NK, macrofagi e neutrofilo) sia di quella acquisita (Th1), in parte geneticamente determinata, che consente la replicazione locale delle ife e lo sviluppo di una risposta immunitaria inefficace al fine dell'eliminazione dei miceti.

Infatti, la normale risposta di un ospite all'*Aspergillo* è di tipo Th1 CD4+, cui si associa la fagocitosi mediata da macrofagi e neutrofilo, mentre nel soggetto asmatico prevale una risposta Th2 CD4+ con rilascio di IL-4, IL-5, IL-13, CCD17, IL-9 e altre.

La risposta Th2 non consente un'eradicazione del fungo, ma promuove una re-

azione infiammatoria intensa caratterizzata da degranolazione mastocitaria, incrementata produzione di immunoglobuline E totali e specifiche e di IgG e un alto richiamo di eosinofili che, nel tentativo di arginare le ife, perpetuano una reazione infiammatoria fino a creare un danno d'organo e le manifestazioni cliniche della malattia.

Se non trattata, l'infiammazione persistente porta alla genesi di bronchiectasie ripiene di *plug*, alla possibile evoluzione fibrotica e all'insufficienza respiratoria negli stadi più avanzati.

Il trattamento dell'ABPA ha come scopo la riduzione dell'infiammazione, il controllo dell'asma, il controllo dei sintomi acuti legati all'infezione fungina, la prevenzione delle esacerbazioni dell'ABPA e il ritardo nella progressione delle bronchiectasie.

I corticosteroidi orali restano la terapia cardine nel trattamento dell'ABPA; meno certe le dosi e la durata del trattamento, anche in considerazione dei possibili gravi effetti collaterali.

I corticosteroidi inalatori sono associati a una riduzione dei sintomi asmatici, ma, in associazione ai LABA, non consentono anche un totale controllo dell'asma nella ABPA.

Gli agenti antifungini agiscono riducendo il carico fungino e limitandone l'attività infiammatoria; numerosi sono i *trial* clinici relativi ai più recenti farmaci azolici che comportano però costi più alti, rispetto al sempre efficace itraconazolo.

Sempre più dati sono presenti in letteratura sull'uso di farmaci biologici come omalizumab, il cui utilizzo è spesso limitato dai livelli troppo elevati di IgE, ma anche di farmaci anti-IL-5, anti-IL-4 IL-13 al fine di contrastare l'intensa infiammazione Th2.

Sulla base delle recenti conoscenze, abbiamo diversi casi di ABPA tra cui alcuni trattati con biologici.

### Primo caso

Riguarda una donna di 56 anni, non fumatrice, con diagnosi di asma bronchiale in giovane età a carattere ingravescente, atopica verso graminacee/muffe/gatto, poliposi nasale sottoposta a due interventi nel 2004 e nel 2014, dubbia intolleranza all'acido acetilsalicilico, portatrice di una mutazione eterozigote R75Q, con esclusione di fibrosi cistica.

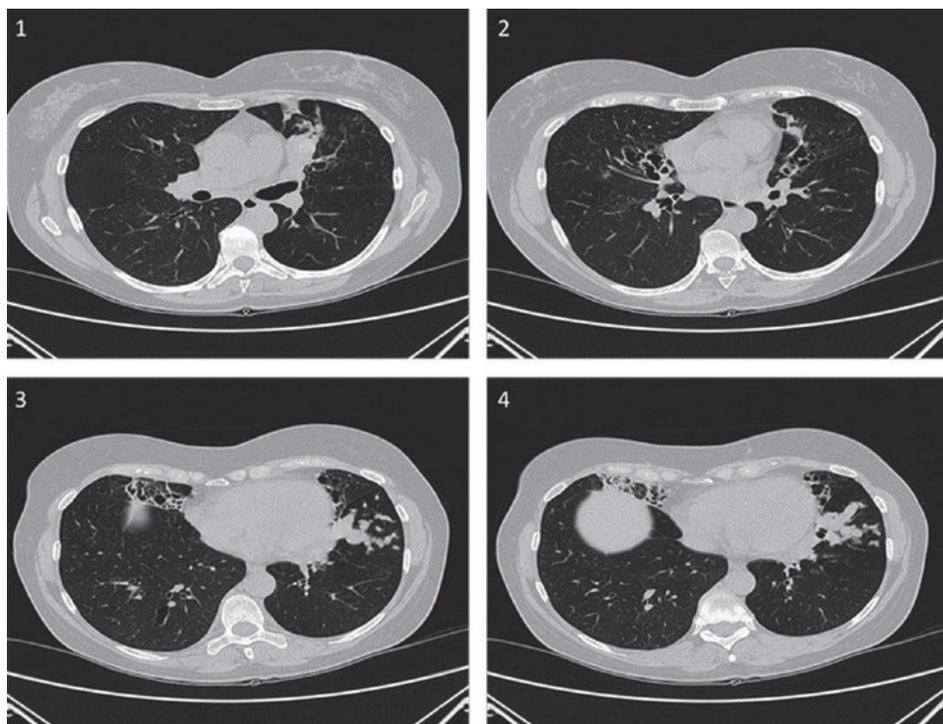
Dal 2005 la paziente è andata incontro a episodi di polmoniti ricorrenti al lobo inferiore sinistro e almeno tre a carico del lobo medio.

Giunge alla nostra osservazione nell'ottobre del 2018 con una sintomatologia asmatica persistente in terapia con LABA/ICS a medio dosaggio, un ACT 12/25, un quadro funzionale di ostruzione bronchiale severa, reversibile (FEV<sub>1</sub> 1.200 ml pari la 49% del VT, +13% dopo  $\beta_2$ -agonista), una conta eosinofila di 10% (1,06 mmc), un valore di FeNO pari a 60ppb.

Vengono richieste indagini di *imaging* con i seguenti risultati: TC del torace (Figura 1) con evidenza di bronchiectasie varicose e sacciformi e un addensamento con materiale denso (*muroid impaction*); una PET descrive un modesto accumulo LSSIN, la FBS mostra secrezioni dense e un bronco sovranumerario a sinistra. In Tabella 1 sono riassunti i più salienti dati di laboratorio.

Viene massimizzata la terapia inalatoria e aggiunto un antileucotrienoico, impostata terapia steroidea sistemica e con azolici mantenuta per sei mesi; i tentativi di riduzione dello steroide hanno portato a riacutizzazioni asmatiche.

In considerazione dell'alta percentuale di recidiva dell'ABPA, alla riduzione della terapia e al ruolo che esercitano le interleuchine IL-4, IL-5 e IL-13, la paziente è stata



**Figura 1.** ETC del torace della paziente 1; tra segmento anteriore LSS e lingula si riconoscono bronchiectasie sacciformi e varicose con addensamento nel cui contesto si riconosce immagine iperdensa (*mucoid impaction*), bronchiectasie sacciformi e varicose lobo medio LIS, area vetro smeriglio segmento postero basale LIS e segmento latero-basale LID.

posta in trattamento biologico con dupilumab, intrapreso due mesi fa.

Allo stato attuale, presenta un buon controllo della sintomatologia asmatica, un ACT di 23/25 confermato da un netto

miglioramento funzionale ( $FEV_1$  1.560 ml pari al 62% con reversibilità del 14%), una TC migliorata, un valore di FeNO ridotto a 21 ppb, una conta di eosinofili pari al 2% e valori di IgE totali dimezzati.

ESAME	ESITO
IgE totali	2.688
IgE specifiche per Aspergillo	23,9
IgG per Aspergillo	positivo
Ag aspergillare su BAL	negativo
Autoimmunità ANA	positivo [1:320]
cANCA	negativo
pANCA	negativo
Colturale su BAL	Moraxella
Sottopopolazioni linfocitarie	nella norma

**Tabella 1.** Esami ed esiti di laboratorio della paziente 1.

### Secondo caso

Riguarda una donna di 42 anni, con tutti i criteri rispondenti a diagnosi di ABPA, secondo criteri ISHAM; alla sospensione del trattamento con voriconazolo e steroide sistemico si è assistito per due volte a ripresa di sintomatologia asmatica con innalzamento di FeNO da 17 in fase di remissione a 85 ppb in fase di riesacerbazione, valori di IgE fino a 4.000, bronchiectasie ripiene di muco denso soprattutto a carico del lobo medio, ostruzione bronchiale severa (FEV<sub>1</sub> 1.340 ml pari al 46% del VT con ottima reversibilità, +30% dopo  $\beta_2$ ) e valori di eosinofili fino a 18%.

La paziente è stata posta in trattamento con benralizumab da un anno e a oggi non si sono registrate nuove riacutizzazioni.

### Terzo caso

Riguarda un uomo di 54 anni con diagnosi di ABPA dal 2008, recidivata nel 2013 e nel 2014, trattato per lungo tempo con itraconazolo, poi voriconazolo alla prima recidiva, mantenuto per circa un anno e sospeso nell'aprile 2019, oltre a LABA/ICS e LAMA per controllo dell'asma.

Sempre presenti secrezioni dense nasali e bronchiali, è stata introdotta anche azitromicina per 3 volte a settimana.

I valori di IgE totali sono sempre stati così elevati da non consentire una terapia con anti-IgE; una rivalutazione globale, in coincidenza con ultima severa riacutizzazione, un quadro radiologico di bronchiectasie ripiene, IgE 4.500, FeNO 64 ppb, ostruzione bronchiale moderata (FEV<sub>1</sub> 2.230 con reversibilità ai limiti inferiori della significatività (+11%) e un iniziale screezio epatico hanno indotto a intraprendere terapia con mepolizumab associato a medie dosi di steroide sistemico, oltre a terapia di associazione LABA/ICS.

Attualmente il paziente è in remissione con buona qualità di vita e controllo della sintomatologia asmatica.

### Bibliografia di riferimento

- AGARWAL R, CHAKRABARTI A, SHAH A, ET AL; ABPA complicating asthma ISHAM working group. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. Clin Exp Allergy 2013;43:850-73.
- AGARWAL R, SEHGAL IS, DHOORIA S, ET AL. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Indian J Med Res 2020; 151:529-49.
- HIROTA S, KOBAYASHI Y, ISHIGURO T, ET AL. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: case report and review of the literature*. Respir Med Case Rep 2019;26:59-62.
- MOSS RB. *Treatment options in severe, fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Eur Respir J 2014;43:1487-500.
- RAMONELL RP, LEE FE, SWENSON C, KURUVILLA M. *Dupilumab treatment for ABPA: a case series*. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:742-3.
- SOEDA S, KONO Y, TSUZUKI R, ET AL. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab*. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1633-5.

# Utilizzo della CPAP nel trattamento della polmonite SARS-CoV-2 correlata

**Carlotta Biglia**  
**Elena Rindone**

La ventilazione meccanica a pressione positiva continua (*continuous positive airway pressure* - CPAP) è una modalità di supporto respiratorio non invasivo da tempo utilizzata in Pneumologia per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o per il trattamento della sindrome delle apnee notturne.

La CPAP non può essere considerata una vera e propria modalità ventilatoria non venendo erogato un supporto respiratorio al paziente; si tratta infatti di una modalità in cui il paziente è in respiro spontaneo a un valore di pressione sovra-atmosferico costante per tutto il ciclo respiratorio. Il paziente deve avere un *drive* respiratorio integro e con un discreto stato dei muscoli respiratori. La CPAP può essere ottenuta attraverso vari mezzi:

- ▶ sorgente di ossigeno ( $O_2$ ) e aria compressa a muro. In questo caso i flussi di  $O_2$  e aria verranno miscelati fino a ottenere la  $FiO_2$  desiderata; prevede monitoraggio della  $FiO_2$  e della PEEP impostate con ossimetro e manometro.
- ▶ venturimetro con  $O_2$  a muro. L'aria dall'ambiente circostante è prelevata sfruttando il sistema Venturi ed è miscelata a  $O_2$  fino a ottenere la  $FiO_2$  prefissata dall'operatore. Esistono alcuni modelli con dispositivi di monitoraggio della  $FiO_2$  e della PEEP integrati.
- ▶ CPAP di Boussignac. È un sistema alimentato da  $O_2$  nel quale le particelle di gas sono accelerate in un cilindro, dove grazie all'elevata velocità urtano una contro l'altra generando una valvola di PEEP "virtuale". La criticità di questo sistema consiste sia nel non poter impostare separatamente  $FiO_2$  e flusso sia nel rischio di non poter garantire un flusso

adeguato alle richieste ventilatorie del paziente in caso di importante *distress*.

- ▶ ventilatori con appositi *software* CPAP. I ventilatori, sia quelli da Terapia Subintensiva/Intensiva sia quelli domiciliari, sono macchine progettate per avere un'interazione "attiva" con il paziente. Nella modalità CPAP il paziente non ha una vera e propria interazione con il ventilatore in quanto l'erogazione di pressione è continua. Sebbene ormai i programmi CPAP siano molto sofisticati, le caratteristiche intrinseche del ventilatore sono necessariamente diverse rispetto al sistema a gas compressi o al venturimetro. Questo comporta che il paziente debba attivare un *trigger* con eventuale aumento del lavoro respiratorio. Inoltre, l'impostazione dei parametri ventilatori in modalità CPAP necessita di un corretto calcolo dei flussi di *flow by* e di attenta verifica delle pressioni, che variano nelle diverse fasi del ciclo respiratorio.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'insufficienza respiratoria in COVID-19 è dovuta a vari meccanismi: coinvolgimento interstiziale, danno vasculitico e microtrombotico e conseguente formazione di *shunt* intrapolmonari con alterazione del rapporto V/Q. Questo complesso quadro può evolvere nei casi più gravi in sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS). Tuttavia, la ARDS correlata all'infezione da SARS-CoV-2 si distingue dalle forme più "classiche" per una maggiore *compliance* polmonare. Fondamentalmente, possiamo distinguere due fenotipi di malattia:

- ▶ fenotipo L (*low elastance*) con bassa elastanza ed elevata *compliance* polmonare, basso rapporto V/Q. Questi sono i pazienti che rispondono più ad alte FiO<sub>2</sub> ma poco all'applicazione di alti livelli di PEEP. All'ecografia toracica si riscontra un *pattern* diffuso a linee B, irregolarità pleurica, piccoli consolidamenti polmonari;
- ▶ fenotipo H (*high elastance*) con alta elastanza e bassa *compliance* polmonare. È un "polmone pesante", ben reclutabile e che risponde bene all'applicazione della PEEP. Alla TC torace aree di consolidamenti parenchimali e di *ground glass*. L'ecografia toracica rispecchia gli aspetti TC.

Il fenotipo H può rappresentare un'evoluzione del fenotipo L dovuto alla presenza di danno polmonare auto-indotto dal paziente (P-SILI). In altri casi i due fenotipi possono coesistere.

La gestione dell'insufficienza respiratoria nel COVID-19 prevede vari *step* (Figura 1) secondo una strategia di incremento graduale, iniziando dall'ossigenoterapia a bassi flussi con progressivo aumento della FiO<sub>2</sub> in base alla SpO<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub> *target* 94-96%, nel paziente affetto da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - BPCO 89-92%), alla frequenza respiratoria, alla frequenza cardiaca e alla pressione arteriosa sistemica. La sola valutazione della SpO<sub>2</sub> nel paziente ospedalizzato non è sufficiente; infatti, in questi pazienti spesso si parla di *happy hypoxemia* o ipossiemia silente. Qualora i *target* non siano mantenuti o raggiunti, nonostante l'adeguamento della terapia medica e l'esclusione di altre cause di peggioramento (per esempio, tromboembolia polmonare), si procederà con l'aumento progressivo della FiO<sub>2</sub>, considerando l'impiego degli alti flussi a cannule nasali (HFNC). A ulteriore deterioramento degli scambi arteriosi (PaO<sub>2</sub> e rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) e della meccanica respiratoria, si avvierà la CPAP, preferendo sistemi compatibili con il casco. È consigliabile partire da bassi valori di PEEP (5 cmH<sub>2</sub>O) e con valori di FiO<sub>2</sub> modulati



sulla SpO<sub>2</sub> del paziente facendo riferimento ai precedenti *target*. Onde evitare l'ipercapnia secondaria a mancato *rebreathing* all'interno del casco, è necessario utilizzare flussi d'aria > 50 l/min. Al fine di garantire un'adeguata pressurizzazione, il collare del casco deve essere adeso al collo del paziente e, dunque, di taglia corretta. Inoltre, bisogna sempre verificare il corretto funzionamento delle valvole PEEP e anti-soffocamento e la presenza dei filtri virali sia sul circuito inspiratorio che prima della valvola di PEEP.

Progressivamente si potrà aumentare il livello di PEEP fino al massimo di 12-15 cmH<sub>2</sub>O. Questo approccio è mutato nel corso dell'ultimo anno, in base alle evidenze che sono diventate disponibili: alti valori di PEEP non sono correlati a miglior reclutamento alveolare e miglioramento clinico, mentre sono relazionati ad aumentato rischio di pneumotorace e pneumomediastino.

Le interfacce impiegate per la CPAP possono essere maschere oro-nasali, *total face* o caschi CPAP; questi ultimi sono da preferire rispetto alle maschere. Il casco infatti è l'interfaccia ideale in modalità CPAP e offre il vantaggio di una migliore *compliance* rispetto alla maschera per lunghi periodi di ventilazione, come in caso di polmonite da SARS-CoV-2 e in caso di pronazione del paziente vigile e cosciente.

Le controindicazioni della CPAP sono:

- ▶ assolute - arresto cardiaco o respiratorio, intolleranza all'interfaccia, alterazioni dello stato di coscienza, insufficienza multi-organo, incapacità a proteggere le vie aeree, aritmie ventricolari, sanguinamenti dalle vie respiratorie e/o digestive;
- ▶ relative - instabilità emodinamica, scarso controllo delle secrezioni delle vie aeree, alterazioni della deglutizione, pneumo-

torace non drenato, paziente non collaborante.

Le principali complicanze possono essere sovradistensione gastrica, edema degli arti superiori dovuti al posizionamento delle bretelle di ancoraggio in caso di utilizzo di casco, decubito nei punti di appoggio delle maschere, pneumotorace e pneumomediastino.

La comparsa di segni di fatica respiratoria, un PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 con FiO<sub>2</sub> > 0,8, una frequenza respiratoria > 30 e l'ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) sono criteri di fallimento della CPAP. In questo caso l'intubazione non deve essere ritardata, onde evitare un aumento drammatico della mortalità.

Una riflessione particolare riguarda le interazioni cuore-polmone in corso di incremento della pressione intra-toracica (ITP). Infatti, qualsiasi variabile in grado di modificare il ritorno venoso al cuore destro, influenza la capacità del cuore sinistro di garantire un'adeguata gettata sistolica. In breve, se in corso di respiro spontaneo variazioni negative della ITP influenzano il ritorno venoso incrementandolo, in corso di CPAP l'aumento della ITP porterà a una riduzione del ritorno e del *cardiac output* (CO). È importante quindi fare un'attenta valutazione dell'emodinamica del paziente, in quanto, se nei pazienti post-carico dipendenti l'effetto dell'aumento della ITP si traduce in un aumento del CO e in una riduzione del post-carico del ventricolo sinistro con conseguente incremento del trasporto di O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>), nei pazienti pre-carico dipendenti si può verificare una pericolosa riduzione del CO con riduzione della DO<sub>2</sub>. In sintesi, nei pazienti pre-carico dipendenti o ipovolemici è sempre necessario valutare e ottimizzare l'emodinamica prima di applicare pressioni

positive intratoraciche. Infine, ricordiamo che applicando pressioni al sistema respiratorio, gli aumenti del volume polmonare possono determinare la compressione dei vasi alveolari provocando un incremento delle resistenze vascolari polmonari e quindi un aumento del post-carico del ventricolo destro.

In conclusione, l'utilizzo della CPAP nei pazienti che presentano severa insufficienza respiratoria secondaria a polmonite da SARS-CoV-2 è sicuro ed efficace, ma prevede una corretta selezione del paziente e la presenza di personale medico-infermieristico formato in ambito pneumologico. Il paziente deve essere sottoposto a frequente rivalutazione clinico-emogasanalitica per non ritardare eventuale intensificazione delle cure.

### Bibliografia di riferimento

- BERISHA S, DIONISI M, TALLIANI MR, ET AL. *Pneumomediastinum complicating the use of non-invasive ventilation in COVID-19 pneumonia: a short case-series*. Ital J Emerg Med 2020;9:80-6.
- ELHARRAR X, TRIGUI Y, DOLS AM, ET AL. *Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure*. JAMA 2020;323:2336-8.
- GATTINONI L, COPPOLA S, CRESSONI M, ET AL. *COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1299-300.
- TOBIN MJ, LAGHI F, JUBRAN A. *Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians*. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:356-60.
- WIESEN J, ORNSTEIN M, TONELLI AR, ET AL. *State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock*. Heart 2013; 99:1812-7.

Congresso  
Ibrido

Pneumo  
Trieste  
2021



www.pneumotrieste.org

Trieste, 20-22 settembre 2021 Hotel Savoia Excelsior Palace

# Ruolo dell'ecografia del torace in età pediatrica

**Alessandro Volpini**  
**Vittorio Romagnoli**  
**Salvatore Cazzato**

## Introduzione

L'uso dell'ecografia in Medicina si è sviluppato dalla seconda metà del secolo scorso. Negli ultimi anni l'ecografia viene eseguita e interpretata in *real time* direttamente al letto del paziente come un'estensione dell'esame obiettivo; questa metodica è definita *point-of-care ultrasound* (POCUS).

I campi di applicazione della POCUS sono cresciuti negli anni e recentemente l'ecografia polmonare (*lung ultrasound - LUS*) *point-of-care* ha assunto grande interesse soprattutto in ambito pediatrico. Si tratta di un esame non invasivo, di basso costo e soprattutto privo di radiazioni.

## Il linguaggio in ecografia polmonare

A causa del suo elevato contenuto aereo, lo studio ecografico del polmone era considerato non realizzabile in passato. Si deve al prof. Daniel Lichtenstein la prima descrizione dell'uso degli ultrasuoni nel polmone.

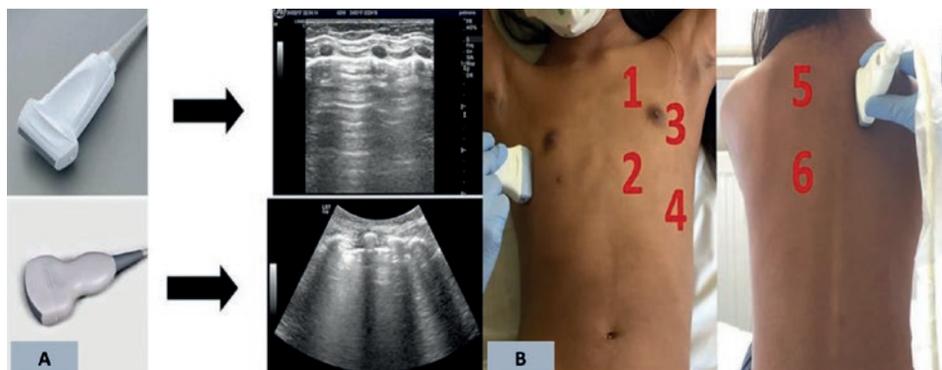
---

S.O.D. Pediatria a indirizzo Pneumo-Endocrino-Reumato-Immuno-Infettivologico, Dipartimento Materno-Infantile, P.O. di Alta Specializzazione "G. Salesi", A.O.U. Ancona, [alessandro.volpini@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:alessandro.volpini@ospedaliriuniti.marche.it)

Nel 2012, Volpicelli e coll. hanno pubblicato le raccomandazioni internazionali su come eseguire e interpretare in maniera standardizzata l'esame ecografico del polmone. Una sonda *convex* a bassa frequenza (3-5 MHz) è in genere consigliata per la scansione dei polmoni negli adulti, mentre le sonde ad alta frequenza sono un'opzione non solo per la visualizzazione dettagliata degli strati pleurici e delle piccole lesioni sub-pleuriche, ma anche per l'intero esame nei pazienti pediatrici (Figura 1A).

I bambini devono essere posizionati supini e la sonda deve essere applicata perpendicolarmente alla parete toracica in direzione cranio-caudale, con il reperi della sonda rivolto verso la testa del paziente. Vi è una vasta gamma di descrizioni della tecnica ecografica in letteratura e la maggior parte di esse suggeriscono di scansionare le aree del torace seguendo le linee anatomiche, come mostrato in Figura 1B.

Il primo passo è l'identificazione della linea pleurica, facilmente visibile come una linea iperecogena orizzontale posizionata tra due coste. Le coste e la linea pleurica de-



**Figura 1. A**, tipologie di sonde utilizzabili per la scansione del polmone e relative immagini: lineare ad alta frequenza (in alto) e *convex* a bassa frequenza (in basso); **B**, aree di scansione: 1 e 2 (anteriore superiore e inferiore), 3 e 4 (laterale superiore e basale), 5 e 6 (posteriore superiore e inferiore); ogni area va scansionata su entrambi i lati, destro e sinistro (mod. da Volpini et al.).

lineano un pattern caratteristico noto come “*sliding pleurico*”. Il polmone normalmente aerato è caratterizzato da un’immagine artefattuale chiamata linea A, una linea orizzontale generata dal riverbero dell’ultrasuono tra il tessuto polmonare aerato e la pleura.

Il *pattern* ecografico normale è definito dalla presenza dello “*sliding pleurico*” associata alla presenza di linee A. La presenza di linee verticali, note come linee B (*B-line*) e definite come artefatti di riverbero iperecogeni simili a un laser, indicano un processo alveolare o interstiziale.

### La LUS nella patologia polmonare non infettiva

#### *Atelettasia*

L’atelettasia è una complicanza frequente in diverse patologie polmonari, il collasso polmonare può manifestarsi come una perdita da lieve a moderata dell’aerazione del polmone che si presenta ecograficamente con la presenza di linee B da isolate a coalescenti, fino alla completa atelelettasia caratterizzata dalla presenza di consolidamenti sub-pleurici con broncogrammi aerei statici. Lichtenstein e coll. hanno dimostrato

come l’assenza dello “*sliding pleurico*” e la concomitante associazione delle vibrazioni sincronizzate dell’attività cardiaca sulla linea pleurica rappresentasse un quadro ecografico patognomonico, espressione di atelelettasia completa. Tale segno è chiamato *lung pulse*. In un recente studio prospettico Ullmann e coll. hanno valutato l’utilità della LUS rispetto alla radiografia tradizionale (CR) considerata come *gold standard* nell’identificare le atelettasie polmonari in 40 bambini affetti da malattie neuromuscolari (NMD), concludendo che l’uso della LUS dovrebbe essere raccomandato per identificare precocemente le atelettasie nei bambini con NMD favorendo in questi pazienti fragili una riduzione dell’esposizione alle radiazioni ionizzanti.

#### *Malattie Polmonari Interstiziali (ILD)*

Rappresentano un corteo ampio ed eterogeneo di malattie polmonari rare e complesse in età pediatrica il cui *iter* diagnostico risulta spesso gravato dalla necessità di ricorrere a esami invasivi come biopsia polmonare e TC torace ad alta risoluzione (HRTC) che a tutt’oggi è considerata la tecnica di *imaging* di riferimento nei bambini. Urbankowska e coll. in uno studio pro-

spettico controllato hanno valutato l'utilità della LUS in 20 bambini con tachipnea persistente dell'infanzia (PTI), la più comune tra leILD nei bambini. Il confronto tra reperti HRCT e risultati della LUS ha rivelato una correlazione significativa inducendo gli autori a concludere che seppure la LUS non sia in grado di sostituire la HRCT per la diagnosi di PTI, tuttavia, i risultati della LUS in aggiunta alla HRCT potrebbero essere utili per il *follow-up* di questi bambini.

### **Edema polmonare cardiogeno**

La presenza di linee B è altamente suggestiva di edema polmonare interstiziale. L'entità clinica e radiologica dell'edema polmonare cardiogeno correla con la presenza di linee B che sono dapprima diradate, più numerose alle basi del polmone, successivamente estese su tutta la superficie polmonare e confluenti. Trattandosi di un edema idrostatico, le linee B compaiono dapprima alle basi e poi si estendono ai campi medi e superiori del polmone (*wet lung* cardiogeno). Per la stessa ragione nell'edema cardiogeno non si osservano "aree di risparmio" tipiche di altre forme di edema polmonare non cardiogeno.

### **La LUS nella patologia polmonare infettiva**

La patologia polmonare infettiva costituisce a tutt'oggi una delle principali cause di ospedalizzazione in età pediatrica. Le lesioni polmonari riducono l'aerazione e la *compliance* del polmone dando luogo a diversi *pattern* ecografici.

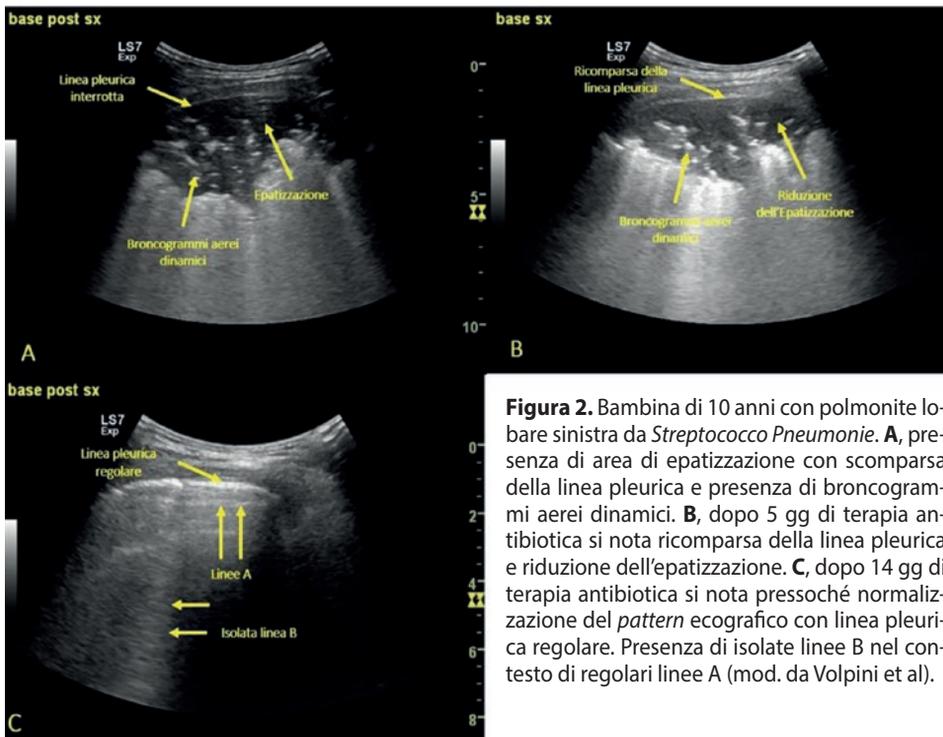
### **Bronchiolite**

La bronchiolite rappresenta l'esempio più caratteristico di sindrome interstiziale ecografica. In questa condizione l'interstizio è interessato da un aumento dell'acqua

extravascolare che comporta una perdita di aerazione. Potrebbe essere ancora presente un certo grado di aerazione data l'eterogeneità di questa patologia. La presenza di linee B è altamente indicativa di una malattia polmonare interstiziale. Le linee B separate sono espressione di un edema interstiziale moderato, mentre le linee B coalescenti indicano un edema interstiziale grave. Una zona di polmone positiva per sindrome interstiziale è definita dalla presenza di tre o più linee B in un piano longitudinale tra due coste (corrispondente a un'area di scansione). Gli studi hanno dimostrato che la LUS nella bronchiolite mostra un *pattern* bilaterale regolare caratterizzato dalla presenza di più linee B che tendono a fondersi. Uno studio osservazionale su 104 bambini ha mostrato che vi è corrispondenza tra la valutazione clinica e lo *score* ecografico. La diagnosi clinica e la gravità della malattia concordavano con i risultati ecografici nel 90,6% dei casi.

### **Polmonite**

Il quadro ecografico della polmonite è rappresentato da una regione ipoecogena sub-pleurica o con ecogenicità simile a quella di un tessuto (epatizzazione), che differisce dal *pattern* ecografico circostante costituito da tessuto aerato. Un confine irregolare separa il polmone consolidato da quello normalmente aerato. Spesso sono presenti broncogrammi aerei che possono essere dinamici o statici, contribuendo a distinguere tra polmonite e atelettasia. I broncogrammi aerei dinamici sono tipici delle polmoniti (Figura 2). Il consolidamento alveolare deve raggiungere la pleura per essere identificato con l'ecografia. Yilmaz e coll. hanno dimostrato che l'ecografia può essere un'alternativa alla radiografia del torace (CR) come strumento diagnostico nei



**Figura 2.** Bambina di 10 anni con polmonite lobare sinistra da *Streptococco Pneumonie*. **A**, presenza di area di epatizzazione con scomparsa della linea pleurica e presenza di broncogrammi aerei dinamici. **B**, dopo 5 gg di terapia antibiotica si nota ricomparsa della linea pleurica e riduzione dell'epatizzazione. **C**, dopo 14 gg di terapia antibiotica si nota pressoché normalizzazione del *pattern* ecografico con linea pleurica regolare. Presenza di isolate linee B nel contesto di regolari linee A (mod. da Volpini et al).

bambini con polmonite acquisita in comunità e appare leggermente più sensibile della stessa CR. L'ecografia polmonare inoltre può essere eseguita quotidianamente e consente di monitorare l'effetto delle terapie antibiotiche e il miglioramento della ventilazione polmonare senza la necessità di ricorrere a indagini irradianti (Figura 2).

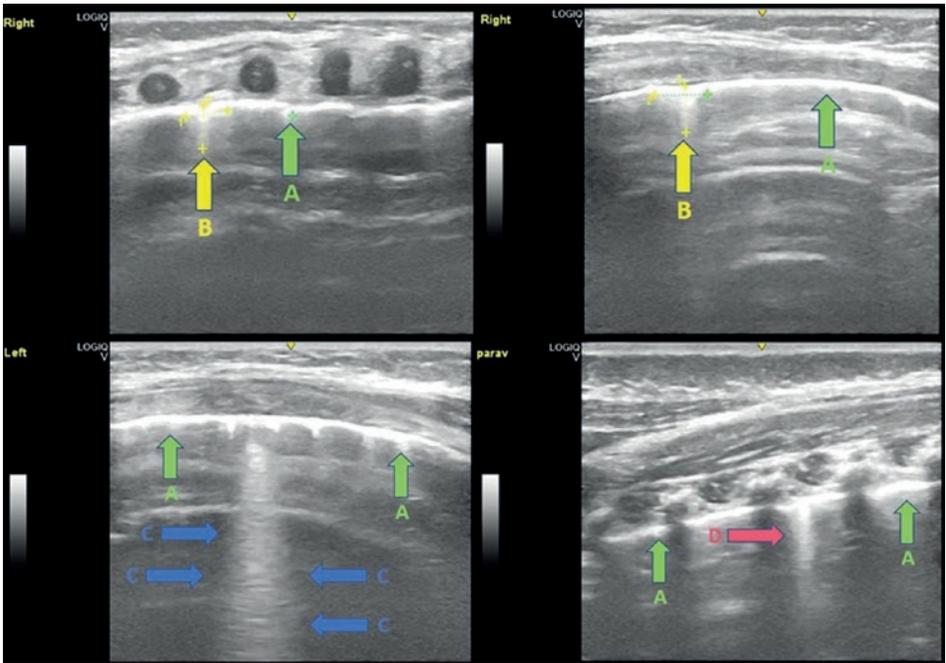
### Versamenti pleurici

L'uso dell'ecografia per la valutazione dello spazio pleurico è una metodica ben consolidata. Un piccolo studio pediatrico ha dimostrato che la LUS era più sensibile rispetto alla radiografia tradizionale nella diagnosi dei versamenti pleurici. L'ecografia si è dimostrata diagnostica nel 68,1% dei bambini contro il 33,3% della radiografia tradizionale. L'ecografia è inoltre in grado di fornire informazioni sulle caratteristiche

del versamento (liquido, corpuscolato, etc.) e sul grado di organizzazione dello stesso, elementi fondamentali nel contesto clinico per guidare i processi terapeutici.

### COVID-19 e LUS

Di grande interesse risulta il ruolo assunto dalla LUS nella pandemia da COVID-19. In un recente studio italiano, nei bambini la LUS ha rivelato segni di coinvolgimento polmonare durante l'infezione in particolare, artefatti verticali (70%), irregolarità pleuriche (60%), aree di *white lung* (10%) e consolidamenti sub-pleurici (10%) come si può vedere in Figura 3. Pertanto l'uso di *routine* della LUS nella valutazione di bambini con COVID-19 sospetto o confermato risulta utile nella diagnosi e nel monitoraggio, riducendo l'irradiazione dei bambini e l'esposizione degli operatori sanitari al rischio di contagio.



**Figura 3.** Ecografia polmonare di un lattante di 78 giorni con infezione da SARS-CoV-2 che evidenzia: irregolarità della linea pleurica con linea pleurica ispessita (freccia verde A); consolidamenti subpleurici (freccia gialla B); artefatti verticali irregolari spessi e linee B multifocali (freccia blu C); aree di *white lung* (freccia rossa D).

### Bibliografia di riferimento

- BASILE V, DI MAURO A, SCALINI E, ET AL. *Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis.* BMC Pediatr 2015;15:63.
- MUSOLINO AM, SUPINO MC, BUONSENSO D, ET AL.; Roman Lung Ultrasound Study Team for Pediatric COVID-19 (ROMULUS COVID Team). *Lung ultrasound in children with COVID-19: preliminary findings.* Ultrasound Med Biol 2020;46:2094-8.
- URBANKOWSKA E, URBANKOWSKI T, DROBCZYŃSKI Ł, ET AL. *Lung ultrasound – a new diagnostic modality in persistent tachypnea of infancy.* Pediatr Pulmonol 2020;55:1028-36.
- VOLPICELLI G, ELBARBARY M, BLAIVAS M, ET AL.; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). *International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound.* Intensive Care Med 2012;38:577-91.
- VOLPINI A, ROMAGNOLI V, ZALLOCCO F, CAZZATO S. *L'Ecografia Polmonare: quale ruolo in Pneumologia Pediatrica?* Pneumologia Pediatrica 2020;20:19-26.
- YILMAZ HL, ÖZKAYA AK, SARI GÖKAY S, ET AL. *Point-of-care lung ultrasound in children with community acquired pneumonia.* Am J Emerg Med 2017;35: 964-9.

# L'asma grave nell'era dei biologici

**Marcello Cottini<sup>1</sup>**  
**Alvise Berti<sup>2</sup>**  
**Carlo Lombardi<sup>3</sup>**

## Inquadramento dell'asma grave

### Definizione ed epidemiologia

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree che colpisce circa 339 milioni di persone in tutto il mondo. Si stima che dal 3 al 10% circa della popolazione con asma sia affetto da asma grave. Nel 2014 la Task Force ATS/ERS (European Respiratory Society/American Thoracic Society) ha definito come asma grave, in pazienti con età  $\geq 6$  anni, l'asma che nell'anno precedente ha richiesto alti dosaggi di steroidi inalatori più almeno un secondo farmaco *controller* (*step 4-5* della Global Initiative for Asthma - GINA)<sup>1</sup> e/o, per la metà o più del tempo nell'anno precedente, ha richiesto terapia con corticosteroidi orali (OCS), per evitare che l'asma diventi non controllato o risul-

ti non controllato nonostante la terapia.<sup>2</sup> Il termine asma grave esclude un numero non ristretto di pazienti con asma di difficile controllo, nei quali la malattia è però decisamente migliorata dall'ottimizzazione dell'aderenza alla terapia, dalla corretta esecuzione dei farmaci, dall'identificazione dei fattori scatenanti e dei fattori di rischio modificabili, che aumentano il rischio di esacerbazioni, e dal trattamento delle frequenti comorbilità.<sup>3</sup> Nei pazienti con asma grave risulta più frequente uno scarso controllo della patologia (nell'asma di tipo moderato, il livello di asma non controllato è stimato intorno al 35%, ma nell'asma grave il non controllo supera il 60% dei pazienti) e questo può portare a una dipendenza da OCS. L'utilizzo di cortisone orale nella cura dell'asma grave comporta pertanto gravi conseguenze per la salute dei pazienti ed enormi costi di gestione sanitaria. Ogni anno in Italia si spendono infatti oltre 41 milioni di euro per curare gli effetti collaterali derivanti dalla terapia con corticosteroidi orali, solo per i pazienti con asma grave. Le strategie per ridurre al minimo il bisogno di OCS rappresentano, pertanto, una priorità elevata.

<sup>1</sup> Specialista in Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Apparato Respiratorio, Bergamo  
[cottinimarcello@gmail.com](mailto:cottinimarcello@gmail.com)

<sup>2</sup> U.O.C. Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; Dipartimento Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Trento, [alvise.berti@aps.n.it](mailto:alvise.berti@aps.n.it)

<sup>3</sup> Unità di Allergologia, Immunologia e Malattie Respiratorie, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia, [carlo.lombardi@poliambulanza.it](mailto:carlo.lombardi@poliambulanza.it)

### Definizione dei fenotipi-endotipi nei pazienti con asma grave e ruolo essenziale dello pneumologo

L'asma bronchiale si presenta come una patologia infiammatoria cronica eterogenea proprio in virtù della presenza di multipli meccanismi patogenetici (endotipi) che sono alla base delle diverse manifestazioni cliniche del paziente (fenotipi)<sup>4</sup>: un asma di tipo 2 (T2-high) e un asma non di tipo 2 (T2-low). Gli asmatici con elevata espressione di geni di tipo 2 sono fenotipicamente caratterizzati dalla presenza di eosinofilia e/o atopia (IgE totali elevate e presenza di IgE specifiche), elevata reattività bronchiale e ottima risposta alla terapia steroidea. Il fenotipo molecolare non-T2 presenta invece una flogosi neutrofila o paucigranulocitica, senza atopia, e presenza di rimodellamento delle vie aeree piuttosto che reattività bronchiale, con scarsa risposta agli steroidi (Figura 1). Questi risultati sono stati confermati da numerosi lavori che hanno ampliato l'analisi anche ai pazienti con asma grave, dove sono talora presenti anche quadri infiammatori

“misti” (contemporanea presenza di flogosi eosinofila e neutrofila, con concomitante attivazione dei linfociti Th2 e Th17), soprattutto in pazienti non controllati.

Negli ultimi anni sono stati individuati alcuni cluster di soggetti con asma grave:

- ▶ asma allergico a esordio precoce moderato-grave (coordinato dai linfociti Th2);
- ▶ asma eosinofilo allergico o non allergico grave a esordio nell'età adulta (coordinato dal gruppo 2 delle innate lymphoid cell, ILC2);
- ▶ asma grave non allergico non eosinofilo (paucigranulocitico o, prevalentemente, neutrofilo) a esordio in età adulta.

È attualmente ritenuto che l'asma grave si associ preferenzialmente a un fenotipo T2-high<sup>5</sup>, associato a eosinofili del sangue  $\geq 150/\mu\text{l}$  e/o FeNO  $\geq 20$  ppb e/o eosinofili nell'espettorato  $\geq 2\%$  e/o asma clinicamente indotto da allergeni.

Da quanto detto, appare pertanto di importanza cruciale il ruolo dello pneumologo nel processo di feno/endotipizzazione del paziente con asma grave.

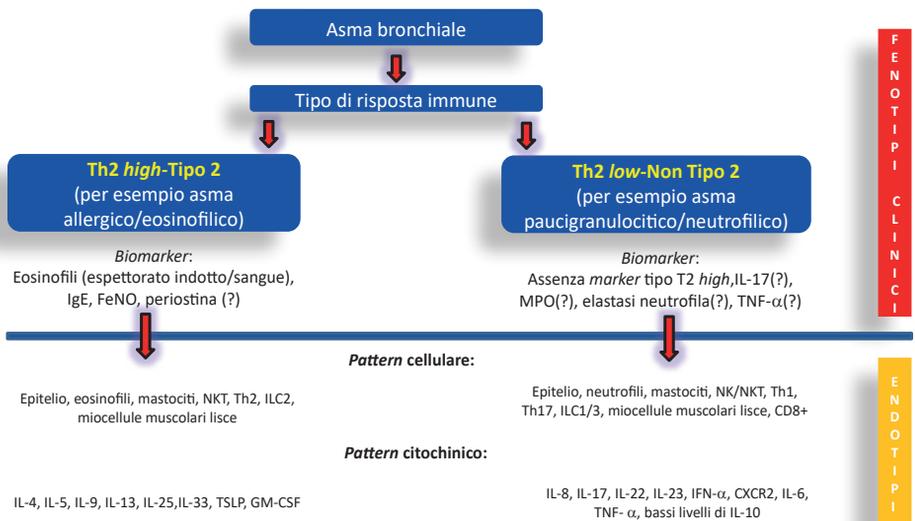


Figura 1. Fenotipi clinici, endotipi e substrato fisiopatologico/citochinico.

## Terapia biologica dell'asma tipo 2

In base alle recenti raccomandazioni GINA sull'approccio terapeutico all'asma, gli agenti biologici devono attualmente trovare indicazione per i pazienti che continuano ad avere sintomi nonostante l'uso di farmaci standard di controllo giornaliero inseribili nello *step 5* di gravità.<sup>1</sup>

I benefici principali determinati dagli agenti biologici sono: una diminuzione della frequenza delle esacerbazioni asmatiche, delle visite al Pronto Soccorso e dei ricoveri ospedalieri, nonché della necessità di utilizzo degli steroidi per via orale. Altri benefici includono la riduzione dei sintomi dell'asma, il miglioramento dei parametri di funzionalità respiratoria, la riduzione del dosaggio di altri farmaci utilizzati, come i *controller* e i *reliever*, e il loro favorevole impatto sull'assenteismo/presenteismo scolastico e lavorativo. Infine, dato molto rilevante nell'ottica della medicina *patient-centred*, i farmaci biologici hanno dimostrato di migliorare la qualità della vita dei pazienti con asma grave.<sup>6</sup>

Attualmente sono disponibili a livello internazionale cinque agenti biologici approvati per l'asma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e dupilumab, con molti altri attualmente in fase di sviluppo. Eccetto reslizumab, che è somministrabile per via endovenosa e non è attualmente disponibile in Italia, tutti gli altri agenti biologici sono somministrabili per via sottocutanea. La frequenza di somministrazione è diversa e varia da due a otto settimane, secondo l'agente biologico utilizzato. La somministrazione avviene solitamente in clinica in Centri specialistici, come gli *Asthma Center*, ma sono già stati prodotti vari studi che hanno dimostrato la fattibilità dell'auto-somministrazione *home setting*, utilizzando le siringhe *prefilled* o l'*auto-injector* da parte dei pazienti.

## Omalizumab

Omalizumab è stato il primo agente biologico utilizzabile nel trattamento dell'asma. In Italia, l'omalizumab è approvato per il trattamento dell'asma allergico grave non controllato negli adulti e nei bambini dai 6 anni in su. Viene somministrato per via sottocutanea in base al peso corporeo e al livello di IgE totali. Omalizumab inibisce il legame delle IgE ai recettori ad alta e bassa affinità, interferendo efficacemente con la risposta immunitaria nei pazienti asmatici atopici, migliorando significativamente il controllo dei sintomi e prevenendo con successo le esacerbazioni.

## Mepolizumab

È un anticorpo monoclonale (IgG umanizzato, sottoclasse 1, catena leggera k) anti-IL-5 ed è somministrato per via sottocutanea alla dose di 100 mg ogni 4 settimane. Mepolizumab è un antagonista dell'IL-5 e ne inibisce il legame alla subunità alfa del recettore situato sulla superficie cellulare degli eosinofili. In questo modo l'attivazione degli eosinofili, la loro maturazione, il reclutamento e la sopravvivenza vengono effettivamente inibiti.

In particolare, è stata dimostrata una significativa riduzione delle esacerbazioni, dell'uso degli OCS e un miglioramento del controllo dell'asma.

Un'ulteriore analisi ha definito che un'eosinofilia ematica  $\geq 150$  cellule/ $\mu\text{l}$  all'inizio del trattamento, o  $\geq 300$  cellule/ $\mu\text{l}$  in qualsiasi momento dell'ultimo anno, potevano rappresentare un'adeguata soglia per prevedere una riduzione clinicamente rilevante delle esacerbazioni d'asma, con la riduzione del tasso di esacerbazione che appare tanto più marcata quanto più alto è il numero di eosinofili ematici.

### **Benralizumab**

Benralizumab è un anticorpo monoclonale afucosilato umanizzato (IgG1, kappa) che si lega alla subunità alfa del recettore umano per l'interleuchina 5 (IL-5R $\alpha$ ) con alta affinità e specificità. Il recettore IL-5 è espresso specificamente sulla superficie di eosinofili e basofili. L'assenza di fucosio nel dominio Fc di benralizumab determina alta affinità per recettori Fc $\gamma$ RIII su cellule effettrici immunitarie, fra cui le cellule *natural killer* (NK). Questo effetto provoca l'apoptosi di eosinofili e basofili mediante una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) potenziata, che riduce l'infiammazione eosinofila.

È somministrato come iniezione SC da 30 mg ogni 4 settimane per le prime 3 dosi; le successive iniezioni di mantenimento possono essere distanziate a intervalli di 8 settimane (con possibilità di autosomministrazione a domicilio). È documentata l'efficacia di benralizumab nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni e nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare nei pazienti con asma eosinofilo non adeguatamente controllato, dimostrando di avere un significativo effetto sulla riduzione dell'uso di steroidi orali e sulla frequenza delle esacerbazioni.

### **Reslizumab**

Reslizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 umanizzato che si lega all'IL-5 circolante con alta affinità e impedisce che l'IL-5 si leghi al suo recettore. Reslizumab ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento di asma grave nel 2017 e viene somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane a un dosaggio di 3,0 mg/kg. In uno studio randomizzato di fase III del 2016, reslizumab ha dimostrato di migliorare la funzione polmonare, i sintomi e controllo dell'asma, la qualità della vita in

asmatici (*range* d'età 12-75 anni) non adeguatamente controllati e con conta degli eosinofili nel sangue periferico > 400 cellule/ $\mu$ l. I pazienti in trattamento attivo hanno avuto miglioramenti significativi del FEV<sub>1</sub> e dei questionari ACQ e AQLQ.

### **Dupilumab**

Dupilumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come *target* la catena  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) comune ai recettori di IL-4 (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) e di IL-13 (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) esercitando antagonismo per la parte comune dei recettori IL-4 e IL-13 e bloccando gli effetti di entrambe le citochine, che sono coinvolte nell'infiammazione T2-*high*. Dupilumab è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per pazienti dai 12 anni in su con asma eosinofilo e asma steroide-dipendente (indipendentemente dal fenotipo/endotipo). Anche la Commissione europea ha approvato l'utilizzo di dupilumab in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento nell'asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzato da livelli aumentati di eosinofili nel sangue e/o di ossido nitrico esalato (FeNO), non adeguatamente controllato con un dosaggio elevato di un corticosteroide inalatorio in aggiunta a un altro farmaco per il trattamento di mantenimento. Dupilumab viene somministrato alla dose iniziale di 400 mg SC, per poi proseguire alla dose di 200 mg ogni due settimane. Per i pazienti steroide-dipendenti, oppure che hanno comorbidità di dermatite atopica (DA) o di poliposi nasale, si utilizzano 600 mg come dose iniziale di carico, seguita da 300 mg ogni due settimane. Dupilumab, infatti, è anche indicato per il trattamento della DA moderata-grave e per il trattamento della poliposi nasale grave. È permessa l'autosomministrazione con

siringa pre-riempita a domicilio per la facilità d'uso, dopo un corretto *training* da parte di operatori sanitari.

### Conclusioni

I recenti progressi nel comprendere i meccanismi fisiopatologici e la sempre più adeguata caratterizzazione dei fenotipi/en-

dotipi alla base dell'asma grave hanno permesso di affinare la selezione dei pazienti eleggibili a trattamenti sempre più personalizzati con farmaci biologici, ovvero i pazienti T2-*high*. Una delle tappe fondamentali è stato l'utilizzo dei nuovi agenti biologici attivi nella modulazione dell'asma T2-*high* (Tabella 1).

AGENTE BIOLOGICO	RIDUZIONE ESACERBAZIONI	MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALE POLMONARE	RIDUZIONE USO DI STEROIDI ORALI (OCS)	NOTE COMMENTI
<b>Omalizumab (IgE)</b>	25%	±	-	Approvato anche per orticaria cronica idiopatica
<b>Mepolizumab (IL-5)</b>	50%	+	++	Approvato anche per EGPA (FDA-EMA)
<b>Reslizumab (IL-5)</b>	50%	++	-	Dosaggio <i>weight-base</i> ; non disponibile in Italia
<b>Benralizumab (IL-5R)</b>	50%	++	++	Comodità uso (ogni 8 settimane)
<b>Dupilumab (IL-4/IL-13)</b>	50%	++	++	Approvato anche per poliposi nasale e dermatite atopica

**Tabella 1.** Agenti biologici disponibili per l'asma severo (mod. da Viswanathan RK et al.<sup>6</sup>). EGPA = *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*; IL = interleuchina.

Al momento non sono disponibili opzioni biologiche per l'asma grave non di tipo 2. Questi studi hanno anche portato a chiarire l'impatto delle nuove terapie biologiche su alcune comorbilità, come la rinosinusite con poliposi nasale e la DA, frequentemente associate all'asma grave T2-*high*. Tutti questi risultati indicano che in futuro ci sarà più di un'opzione di trattamento per ogni paziente affetto da asma grave, ma ulteriori ricerche saranno necessarie per chiarire gli attuali irrisolti *unmet need*, come stabilire i criteri per la categorizzazione di ogni paziente, cruciale la presenza o meno di comorbilità, la scelta di un agente biologico rispetto a un altro, la durata ottimale del trattamento e gli aspetti della sicurezza a lungo termine.<sup>6</sup>

### Bibliografia

- 1) Global Initiative for Asthma (GINA). 2021 *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- 2) CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, ET AL. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014;43:343-73.
- 3) Global Initiative for Asthma (GINA). *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management*. 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
- 4) PETERS MC, MEKONNEN ZK, YUAN S, ET AL. *Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2014;133:388-94.
- 5) JACKSON DJ, BUSBY J, PFEFFER PE, ET AL.; on behalf of the UK Severe Asthma Registry. *Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era*. Thorax 2021;76:220-7.
- 6) VISWANATHAN RK, BUSSE WW. *How to compare the efficacy of biological agents in asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;125:137-49.

# Consigli pratici per l'uso della CPAP con casco in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta da SARS-CoV-2

**Cesare Gregoretti**

L'insufficienza respiratoria ipossiémica acuta (AHRF) è la causa più comune di ricovero in Terapia Intensiva tra i pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

È stato riscontrato che la ventilazione meccanica invasiva è associata a morbilità e mortalità elevate, e quindi sono stati proposti metodi di supporto respiratorio meno invasivi.

Tuttavia, il trattamento ventilatorio ottimale della polmonite COVID-19 è ancora in discussione. La schiacciante domanda di letti per Terapia Intensiva ha portato a importanti riorganizzazioni e razionalizzazioni delle strutture sanitarie e le strategie di ventilazione di supporto respiratorio non invasivo hanno svolto un ruolo essenziale in questi recenti adattamenti.

In quest'ottica, sono state pubblicate raccomandazioni sulla cannula nasale ad alto flusso (HFNC), sulla *continuous posi-*

*tive airway pressure* (CPAP) e sulla ventilazione a pressione positiva non invasiva (NIPPV).<sup>1</sup> Sebbene nessuno dei supporti respiratori non invasivi testati<sup>2</sup> sia risultato superiore in termini di intubazione endotracheale e durata della degenza ospedaliera, riteniamo che sull'uso della CPAP rispetto alla HFNT con casco giochi un ruolo fondamentale soprattutto in pazienti più critici in area monitorizzata.

Durante CPAP l'intero lavoro di respirazione viene eseguito dal paziente stesso, respirando a una pressione positiva continua applicata alle vie aeree. Rispetto alla NIPPV la CPAP potrebbe limitare la pressione transpolmonare e il rischio di *self inflicted lung injury* (SILI) in quanto il paziente non è supportato.

Ovviamente questo potrebbe essere vero solo se il paziente è sottoposto a uno stretto monitoraggio non solo strumentale, ma anche clinico (per esempio, uso dei muscoli accessori, valutazione della dispnea e della frequenza respiratoria) insieme alla valutazione degli scambi gassosi.

Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo; Fondazione Istituto "G. Giglio", Cefalù (PA)  
c.gregoretti@gmail.com

Durante CPAP, il comfort è uno dei fattori determinanti di successo o fallimento del trattamento.

La CPAP può essere erogata attraverso diverse interfacce, come maschere facciali o caschi. L'uso di un'interfaccia appropriata, come un casco CPAP (*helmet-CPAP*), si è rivelato essere un trattamento efficace e fattibile per *acute hypoxemic respiratory failure* (AHRF) del paziente affetto da insufficienza respiratoria acuta da SARS-CoV-2 per limitare la ventilazione invasiva. Rispetto alle maschere, i caschi sono più confortevoli e consentono un'applicazione continua più lunga con minori complicazioni correlate all'interfaccia (irritazione degli occhi e alterazioni del trofismo cutaneo) (Tabella 1).

L'uso di *helmet-CPAP* (H-CPAP) è stato ampiamente applicato in diversi contesti sanitari, inclusi i reparti di cure non intensive.<sup>3,4</sup> Rispetto alle maschere facciali, l'H-CPAP ha anche una possibile migliore tollerabilità per la terapia prolungata ed è

associato a minori perdite d'aria.<sup>5</sup> Inoltre, l'H-CPAP è più facile da usare rispetto alla ventilazione a pressione positiva non invasiva con casco (H-NPPV), non necessita di un ventilatore meccanico ed è esente da asincronie paziente-ventilatore.<sup>5</sup>

In termini di sicurezza del trattamento, la riduzione delle perdite d'aria fornisce una diffusione limitata della nebulizzazione.<sup>6</sup> In ogni caso un filtro antivirale (*high efficiency particulate air* - HEPA) deve essere applicato sulla porta di uscita (Figura 1), riducendo così i rischi di infezione degli operatori sanitari. Quando possibile un altro filtro HEPA deve essere posizionato all'ingresso del circuito nel casco.

Il casco CPAP è stato raccomandato in molte linee guida come supporto respiratorio non invasivo durante la pandemia da COVID-19 in molti Paesi del mondo. Nonostante i limiti della non randomizzazione, rapporti recenti suggeriscono che H-CPAP può essere efficace per il trattamento

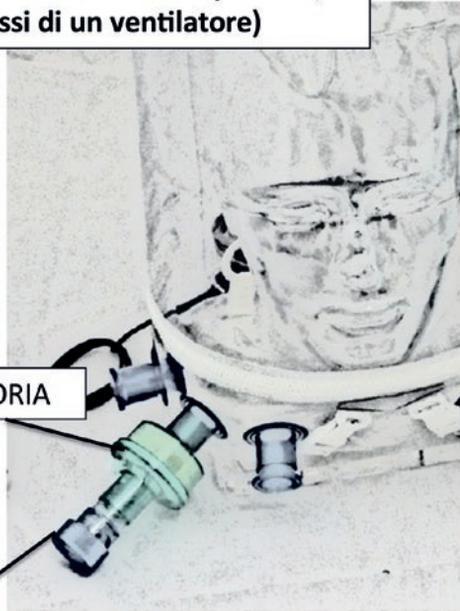
VANTAGGI	
⇒	Riduce l'aerosol e l'esposizione a SARS-CoV-2 se ben adattato
⇒	Consente una più facile nutrizione
⇒	Perdite d'aria limitate con un adattamento appropriato
⇒	Nessuna lesione della pelle del viso
⇒	Adattamento indipendente dall'anatomia del viso del paziente
⇒	Può essere utilizzato senza ventilatore
⇒	La cooperazione è probabilmente migliorata con il casco
SVANTAGGI	
⇒	Ampio spazio morto che richiede flussi elevati e freschi
⇒	Rumore
⇒	Lesione cutanea del collo
⇒	Lesione cutanea delle ascelle
⇒	Irritazione degli occhi
⇒	Possibile claustrofobia
⇒	Curva di apprendimento del <i>team</i> medico e infermieristico

**Tabella 1.** Principali vantaggi e svantaggi dell'uso di H-CPAP a confronto della CPAP con maschera.

**Casco alimentato da possibili diverse fonti (Venturi, rotametri, modulo alto flussi di un ventilatore)**

**Filtro HEPA sulla via ESPIRATORIA**

**Valvola PEEP**



**Figura 1.** Applicazione del filtro antivirale (HEPA).

con COVID-19, possibilmente combinato con posizione prona o laterale<sup>7</sup> e può essere collegato a molte fonti di erogazione di ossigeno e (Tabella 2)<sup>5</sup>.

#### **Fonti di erogazione dei gas**

- ▶ Venturi con possibilità di impostazione della frazione inspiratoria di ossigeno ( $\text{FiO}_2$ ).

Preparare il collare del casco per le dimensioni del collo del paziente secondo le specifiche del produttore. Esistono caschi che non hanno bisogno delle bretelle ascellari. Seguire attentamente le indicazioni d'uso.

Collegare il casco a una fonte di gas e collegare una valvola PEEP (se non viene utilizzato un ventilatore azionato da turbina in configurazione ventilata a circuito singolo impostato in modalità CPAP. In questo caso la PEEP viene impostata sul ventilatore stesso). Valore minimo di PEEP 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ .

Posizionare filtro antivirale ad alta efficienza (HEPA) prima della valvola PEEP (Figura 1) e quando possibile all'ingresso del circuito nel casco. Se si usa un umidificatore attivo il filtro deve essere inserito a monte dell'umidificatore. Il filtro deve essere cambiato ogni 12 ore.

Impostare il flusso a 50-60 l/min (quando impostabile) e  $\text{FiO}_2$  50-60%.

Seguire i valori ABG per determinare il rapporto ottimale  $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$  al livello più basso di CPAP o semplicemente titolare per saturazione  $\text{SpO}_2$ .

Se  $\text{SaO}_2$  è > 96%, diminuire la  $\text{FiO}_2$  per avvicinarsi a una  $\text{SaO}_2$  > 92%.

Se  $\text{SaO}_2$  è < 92%, aumentare  $\text{FiO}_2$  a non più di 0,6 e aumentare gradualmente la CPAP fino a valori massimi di 14  $\text{cmH}_2\text{O}$  per ottenere un'ossigenazione adeguata (oltre 8  $\text{cmH}_2\text{O}$  solo se il paziente è in ambiente monitorato).

**Tabella 2.** Posizionamento e impostazione del casco e della  $\text{FiO}_2$ .

- ▶ Venturi incluso nel casco stesso (la  $FiO_2$  viene calcolata da apposite tabelle in base alla PEEP applicata e al flusso generato da 2 vie separate collegate alla fonte di ossigeno).
- ▶ Rotametri aria e ossigeno da 30 l/min ciascuno. Flusso totale 60-120 l/min. La  $FiO_2$  viene calcolata come  $O_2$  totale (l/min) / Flusso totale (l/min).
- ▶ Modulo alto flusso dei ventilatori meccanici (40-80 l/min).
- ▶ Ventilatori a turbina in configurazione circuito singolo con “perdite intenzionali” (Figura 2).<sup>8</sup>

Non è possibile usare solo CPAP (senza supporto inspiratorio) nei ventilatori con configurazione a doppio circuito in quanto il flusso erogato non è sufficiente al *wash out* della anidride carbonica.<sup>5</sup>

Il casco può essere utilizzato anche al di fuori della Terapia Intensiva in caso di mancanza di posti letto. Si consiglia in questo caso di trattare con casco i pazienti per un tempo limitato. La Tabella 3 mostra le possibili indicazioni alla intubazione.

Incapacità di mantenere una pressione parziale di ossigeno o rapporto  $PO_2/FiO_2 > 150$ , senza riduzione della frequenza respiratoria con l'uso di muscoli accessori e un requisito di  $FiO_2$  crescente, definito come  $FiO_2 > 80\%$  dopo 1 ora o in qualsiasi momento durante la terapia

Perdita di capacità di mantenere la ventilazione per mantenere  $PaCO_2 < 45$  mmHg

Perdita del riflesso faringeo protettivo delle vie aeree

Arresto respiratorio o cardiaco

Grave intolleranza del casco

Emorragia delle vie aeree, vomito persistente o secrezioni copiose

**Tabella 3.** Indicazioni per l'intubazione.

### Ottimizzazione del casco

Nei pazienti che necessitano di CPAP suggeriamo il “CPAP *bundle* del casco” (riduzione del rumore, contrappesi, sistema di fissaggio e tubo in filo riscaldato con umidificazione attiva)<sup>9</sup>, per migliorare il comfort del paziente. In assenza di umidificazione attiva durante il casco ad alto flusso-CPAP si può verificare un deficit di umidificazio-



**Figura 2.** Ventilatori a turbina con circuito singolo e “perdite intenzionali”.

ne, che determina aumento dell'intolleranza al casco da parte del paziente, irritazione delle vie aeree e ridotta clearance delle secrezioni respiratorie. Il problema è più diffuso con sistemi Venturi con un'elevata frazione di ossigeno inspiratorio e quando vengono utilizzati solo gas medicali. Se viene utilizzato un filtro HEPA deve essere posto tra la sorgente dei gas medicali e l'ingresso della camera del riscaldatore. Un altro filtro HEPA deve essere posizionato prima della valvola PEEP.

### Bibliografia

- 1) VITACCA M, NAVA S, SANTUS P, HARARI S. *Early consensus management for non-ICU acute respiratory failure SARS-CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches.* Eur Respir J 2020;55:2000632.
- 2) FRANCO C, FACCIOLONGO N, TONELLI R, ET AL. *Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia.* Eur Respir J 2020;56:2002130.
- 3) COPPADORO A, BENINI A, FRUSCIO R, ET AL. *Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak.* Crit Care 2021;25:80.
- 4) ALIBERTI S, RADOVANOVIC D, BILLI F, ET AL. *Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, cohort study.* Eur Respir J 2020;56:2001935.
- 5) AMIRFARZAN H, CEREDA M, GAULTON TG, ET AL. *Use of helmet CPAP in COVID-19: a practical review.* Pulmonology 2021;S2531-0437(21)00040-4.
- 6) HUI DS, CHOW BK, LO T, ET AL. *Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask.* Chest 2015;147:1336-43.
- 7) COPPO A, BELLANI G, WINTERTON D, ET AL. *Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study.* Lancet Respir Med 2020;8:765-74.
- 8) CORTEGIANI A, ACCURSO G, BALL L, ET AL. *A new configuration for helmet continuous positive airway pressure allowing tidal volume monitoring.* Am J Respir Crit Care Med 2020;202:612-4.
- 9) LUCCHINI A, GIANI M, ISGRÒ S, ET AL. *The "helmet bundle" in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation.* Intensive Crit Care Nurs 2020;58:102859.

**F&P Optiflow™**

**F&P AIRVO™ 2**

## La terapia ad Alto Flusso



50 anni di esperienza nell'umidificazione e riscaldamento dei gas respiratori

[www.fphcare.com](http://www.fphcare.com)

**Fisher & Paykel  
HEALTHCARE**

# HTA in Italia: svolta o eutanasia?

**Pietro Derrico**<sup>1,2</sup>  
**Matteo Ritrovato**<sup>1,3</sup>  
**Elena Bassanelli**<sup>1,4</sup>  
**Giandomenico Nollo**<sup>5</sup>

La *Health Technology Assessment* (HTA) è considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) uno degli strumenti fondamentali per garantire sostenibilità, qualità e accessibilità dei servizi sanitari universalistici.

La HTA, insieme alle linee guida, costituisce oggi il principale strumento per valutare, con criteri robusti e condivisi, l'innova-

zione tecnologica disponibile sul mercato e derivante dalla ricerca applicata e industriale, nonché per indicarne i corretti approcci e percorsi di applicazione. La difficoltà di prendere decisioni sulla scorta delle evidenze scientifiche a tutela della salute, ma con contestuali e importanti implicazioni etiche, economiche e sociali in conflitto col bene primario di sanità pubblica, ha determinato e sta determinando una realtà tangibile in molte aree del mondo in cui i decisori politici sono combattuti tra il consenso, il rischio e un'assenza di visione che fa registrare reazioni lente, disomogenee e spesso ondivaghe.

Le politiche e gli interventi di sanità pubblica si dimostrano, infatti, un banco di prova complesso per l'applicazione dei processi decisionali basati sulla conoscenza e un punto di incontro paradigmatico tra i processi di HTA e di formulazione di linee guida. Ciò che in questo periodo di pande-

<sup>1</sup> Unità di Ricerca Health Technology Assessment and Safety, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>2</sup> Past President della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA), Roma

<sup>3</sup> Segretario Comitato Tecnico-Scientifico della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA), Roma

<sup>4</sup> Segreteria scientifica della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA), Roma

<sup>5</sup> Vicepresidente Vicario della Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA); Centro BIOTech, Dipartimento Ingegneria Industriale, Università degli Studi di Trento, [giandomenico.nollo@unitn.it](mailto:giandomenico.nollo@unitn.it)

mia da COVID-19 abbiamo sicuramente accertato è che è venuta a mancare la capacità di modellizzare e prevenire politiche di sanità di lungo periodo e non solo di contingentamento della spesa. Davanti a fenomeni così complessi e richiedenti decisioni rapide e dinamiche è chiaro che le sole evidenze scientifiche non bastano più ma occorre un deciso “cambio di passo” per decisioni meno perfette, ma finalmente utili alla popolazione e alle imprese.

A oggi in Italia si occupano di HTA diverse Istituzioni: dal Ministero della Salute (Mds) all’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dall’Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) all’Istituto Superiore di Sanità (ISS), dal livello regionale alle singole aziende sanitarie/ospedaliere e IRCCS. Sebbene sia un tema di sensibilità crescente nel dibattito pubblico, presente da molti anni nelle norme, nei documenti di indirizzo e di programmazione di diverse Istituzioni ai vari livelli non è, tuttavia, stata messa nelle condizioni di contribuire e incidere come potrebbe nelle attività di Governo e di innovazione delle tecnologie sanitarie, riducendo quindi le possibilità di accesso dei pazienti ai benefici potenzialmente garantiti dallo sviluppo tecnologico. Questa frammentazione comporta una mancanza di coordinamento e condivisione dei metodi. In risposta a proprie esigenze le singole Regioni e le grandi strutture sanitarie elaborano comunque valutazioni indipendenti e *Report* di HTA. Mancando un coordinamento centrale e una visione di insieme, tali documenti, frutto di analisi multidisciplinari più o meno marcate e complete, rimangono spesso nei cassetti dei *manager* della sanità con poche opportunità di confronto, condivisione, diffusione ed economie di scala a livello nazionale tra gli addetti ai lavori.

Le stesse Regioni, alcune più preparate e attive, altre meno interessate o comunque lente nello sviluppo del tema, operano con disomogeneità sui vari temi: con maggior intensità sulle grandi apparecchiature biomediche, pochissimo sui dispositivi medici impiantabili, ancor meno per i farmaci o i modelli organizzativi e addirittura nulla per sistemi di ICT/AI (*Information and Communications Technology/Artificial Intelligence*), come evidenziato dalla *survey* AGENAS-SIHTA del dicembre 2016.<sup>1</sup>

Un ulteriore elemento di criticità dell’attuale gestione dello strumento HTA è la scarsa tempestività delle (poche) valutazioni rispetto alle esigenze decisionali (programmatorie o gestionali, a maggior ragione nei momenti emergenziali) a fronte della velocità dell’innovazione (a titolo esemplificativo, il tasso di innovazione medio per i dispositivi medici è di circa 3 anni, dopo il quale molti, nell’oltre milione di prodotti codificati dal Mds possono essere considerati superati).

Il *Programma nazionale HTA per i Dispositivi Medici*, dopo l’approvazione della Conferenza Stato-Regioni del 21 settembre 2017, è ancora in “fase pilota”, *de facto* bloccato dall’inizio della pandemia. Nel caso particolare dei farmaci, invece, i tempi dilatati di valutazione producono disuguaglianze tra i pazienti nell’accesso all’innovazione. Occorrerebbe anche ripensare al modello di “analisi del valore” del ciclo di vita dei farmaci, che esclude alcune dimensioni considerate rilevanti a livello internazionale (come la prospettiva dei pazienti, le implicazioni sociali per pazienti e *caregiver*, l’analisi degli aspetti bioetici) rendendo impossibile l’adozione di un modello di *value base pricing*. Manca una chiara connessione tra l’analisi del valore e le condizioni di prezzo e rimborso in termini di tra-

sparenza ed evidenza pubblica per metodi usati e risultati della valutazione, ottenuti nei diversi momenti del ciclo di vita delle tecnologie (investimento e disinvestimento). Un'ulteriore criticità si riscontra nella non terzietà della componente valutativa (HTA) da quella autorizzativa e di negoziazione del prezzo.

Per questi e altri numerosi motivi, con un *position paper*<sup>2</sup> la Società Italiana di HTA (SIHTA) ha lanciato la proposta di istituire una agenzia nazionale di HTA in linea con le analisi effettuate in Conferenza Stato-Regioni del 2019 sulla frammentazione e sugli insoddisfacenti risultati del sistema italiano e con le decisioni poi prese nel correlato *Patto per la Salute 2019-21*.<sup>3</sup> Il *position paper* SIHTA, delineando le funzioni e i rapporti con i soggetti principali (Regioni, IRCCS, Policlinici e grandi Ospedali, Centri di Riferimento, Industria, professionisti della salute, cittadini), ha avuto il merito di aver avviato un dialogo costruttivo tra tutti gli attori interessati per giungere a un disegno istituzionale condito, efficace e sostenibile.

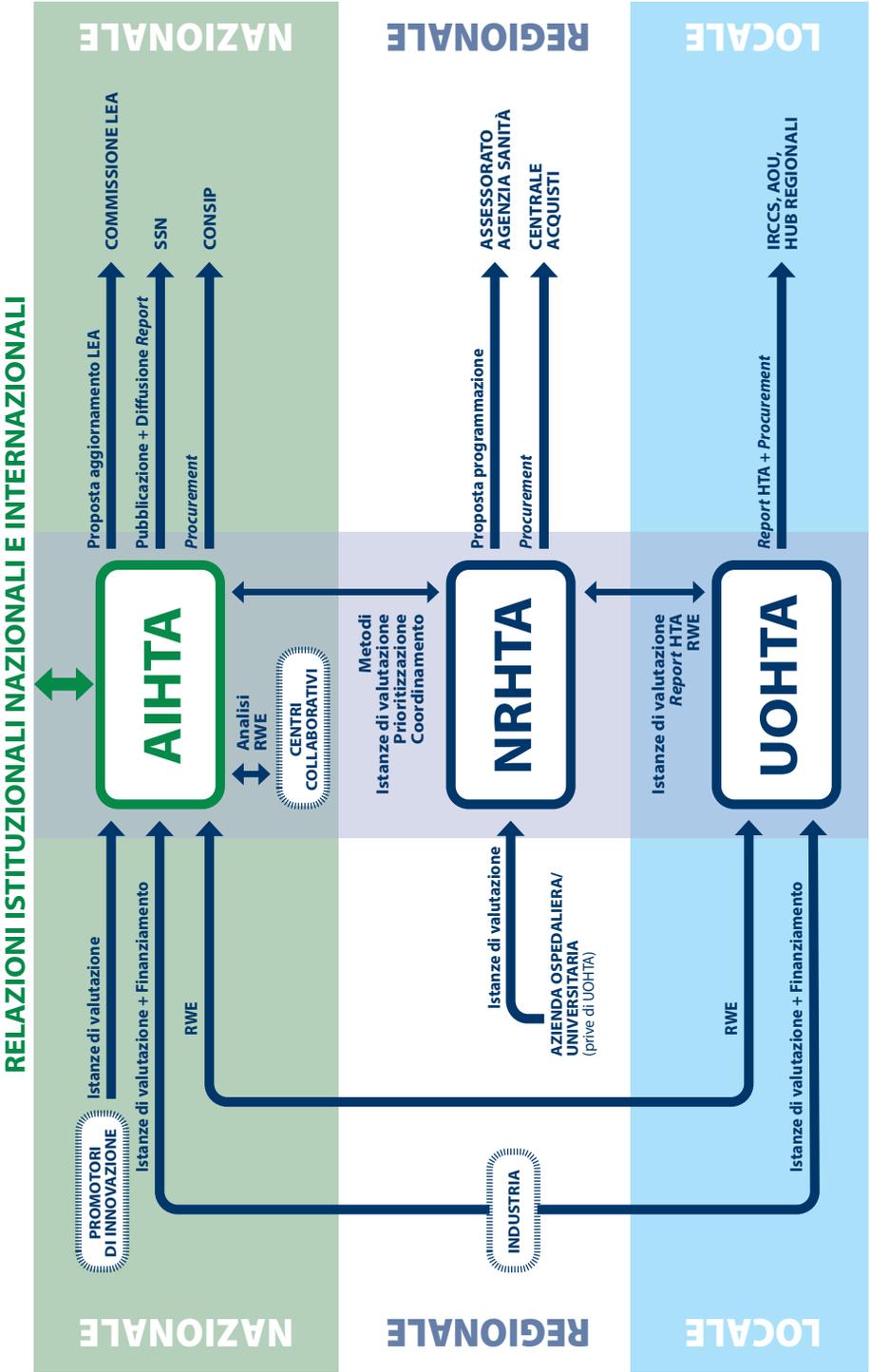
Il progetto di istituire un'agenzia nazionale, si iscrive nel disegno più ampio, di un ecosistema di HTA che, al pari di quanto avviene in altri contesti internazionali, vede innanzitutto una chiara filiera di produzione e utilizzo dei *report*, fondata sul livello centrale (adeguatamente dotato delle competenze e dei metodi necessari), che poi si ramifica, con responsabilità e attività chiaramente delineate, fino a quello locale ospedaliero. Ciò per il bene dei pazienti, che devono poter beneficiare dell'innovazione per la loro salute, dei professionisti sanitari, in quanto quotidianamente coinvolti nei processi di valutazione, dei cittadini, che con maggiore consapevolezza sanno di dover destinare parte della fi-

scialità per uno scopo fondamentale di un Paese civile e moderno, delle imprese della filiera della salute, che investono seriamente sull'innovazione. L'agenzia proposta rappresenterebbe il fulcro di un nuovo sistema nazionale di HTA che, finalmente, porterebbe a una vera operatività dello "strumento HTA" a vantaggio del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La proposta, inoltre, prevede che l'Agenzia Italiana di HTA (AIHTA) abbia una competenza sull'intero mondo delle tecnologie sanitarie: da quelle fisiche (per esempio, dispositivi medici, apparecchiature biomediche, farmaci) a quelle intangibili (per esempio, strumenti di ICT e AI, procedure, modelli organizzativi, LEA e PDTA).

L'agenzia, così, sarebbe il fulcro di un sistema che, attraverso i Nuclei regionali di HTA (NRHTA), è capace di "raccolgere e valorizzare le competenze e le esigenze delle diverse strutture di eccellenza del proprio territorio", utilizzando soprattutto le Unità Ospedaliere di HTA (UOHTA) negli IRCCS, nelle Aziende Ospedaliere Universitarie pubbliche e private e negli ospedali *hub* regionali (Figura 1).

Ma quali sarebbero i compiti più specifici di un'Agenzia di HTA, oltre a quello di coordinare i Nuclei regionali e convalidare e diffondere *report*? Tra le funzioni principali dell'AIHTA è bene sottolineare: la valutazione su tecnologie particolarmente innovative, soprattutto a impatto nazionale; le analisi delle tecnologie sanitarie già esistenti per una politica di disinvestimento seria e rigorosa; la proposta ai *decision maker* istituzionali di schemi di *appraisal* diversificati per tecnologia, ma anche la definizione della proposta di aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), avendone misurato il reale impatto, attuale e prospettico, in termini di benefici, di co-



**Figura 1.** Modello di coordinamento proposto dalla SIHTA per un ecosistema di HTA in Italia.<sup>2</sup>

sti emergenti e di costi evitati sul SSN.

Essendo un documento di indirizzo, il *position paper* è certamente imperfetto (sono omessi i meccanismi di funzionamento, le attribuzioni delle competenze e delle responsabilità, i modelli di finanziamento, etc.), ma la SIHTA ritiene che possa essere in egual modo uno strumento utile per proseguire un dialogo costruttivo tra tutti gli attori interessati, *in primis* i decisori politici, e giungere a un disegno istituzionale condiviso ed efficace per essere realmente fruibile dalle centrali di acquisto, dai *manager* delle strutture sanitarie, dai professionisti, dai cittadini e dalle imprese della filiera della salute.

La speranza che ci sostiene per l'auspicata "svolta" che possa allontanare la temuta "eutanasia" del sistema risiede nella possibilità che AIHTA faccia parte delle riforme strutturali previste dal Governo

e che, quindi, possa contribuire alla valutazione per un'ottimale allocazione delle risorse UE del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) in sanità, naturalmente possibile se adeguatamente finanziata dal SSN almeno in forma simile alle agenzie di altri Paesi.

### Bibliografia

- 1) Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). *Risultati Indagine AGENAS - SIHTA su diffusione attività HTA in Italia. 18 dicembre 2020.* <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1050-risultati-indagine-agenas-sihta-su-diffusione-attivita-hta-in-italia>
- 2) Società Italiana di Health Technology Assessment (SIHTA). *Per un sistema italiano di Health Technology Assessment (HTA).* <https://www.sihta.it/web/position-paper-sihta/>
- 3) Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. *Documento della Conferenza delle Regioni del 18 dicembre: Patto per la salute 2019-2021.* <http://www.regioni.it/newsletter/n-3750/del-07-01-2020/patto-per-la-salute-2019-2021-il-testo-20616/>



**UN TEAM PREZIOSO  
PER IL SUCCESSO DI QUALITÀ'**

**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ [gestyweb@sintexservizi.it](mailto:gestyweb@sintexservizi.it)

**gestYweb**

La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in  
piena trasparenza dei processi di investimento

# SARS-CoV-2: *staffing e ratio infermieri/pazienti*

## Una revisione della letteratura

**Andrea Toccaceli**

### Introduzione

L'epidemia da SARS-CoV-2 ha generato uno stress senza precedenti in tutti i sistemi sanitari mondiali. Nel giro di poche settimane tutte le Istituzioni sanitarie hanno dovuto urgentemente e rapidamente riorganizzare i loro processi al fine di garantire la cura alle persone affette dal virus (con speciale riferimento ai *setting* di Terapia Intensiva) tenendo conto: delle risorse umane, tecnologiche, materiali e logistiche a disposizione (3 S - *space, staff e stuff*)<sup>1</sup>; della salute e sicurezza del personale sanitario dedicato.<sup>2</sup>

È stata realizzata una revisione della letteratura focalizzata su due aspetti organizzativi principali relativi alla presa in carico delle persone affette da SARS-CoV-2:

- ▶ *ratio* infermieri/pazienti;
- ▶ determinazione dei turni di lavoro.

La recente insorgenza dell'evento pandemico concentra attualmente l'attenzione maggiormente sulla gestione clinica del paziente infetto.

L'appropriatezza organizzativa identifica la situazione in cui l'intervento viene erogato in condizioni tali (ambito assistenziale, professionisti coinvolti) da "consumare" un'appropriatezza quantità di risorse (efficienza operativa), prendendo in considerazione la relazione costi-efficacia. L'appropriatezza organizzativa valuta "se il tipo di assistenza teoricamente richiesta dalle caratteristiche cliniche del paziente corrisponda al tipo di assistenza concretamente offerta". Secondo l'approccio originariamente proposto da David Lawrence Sackett, gli interventi sanitari sono fortemente raccomandabili (o fortemente controindicati) quando la superiorità dei benefici rispetto ai rischi e rispetto a terapie alternative è dimostrata da *trial* clinici randomizzati (RCT) conclusivi o replicati, considerati il più alto livello di evidenza raggiungibile.

Gli studi relativi alla parte organizzativa sono ancora collegati a evidenze basate sull'esperienza concreta, sull'opinione di esperti; negli ultimi mesi stanno iniziando a essere prodotti studi di revisione e di li-

nee guida. Gli *end point hard* di salute derivanti dalle scelte organizzative sono infatti misurabili in un orizzonte di medio-lungo periodo e successivamente alle nuove conoscenze in ambito clinico, che ne definiscono il percorso di cura.

### Materiali e metodi

È stata realizzata una revisione della letteratura internazionale al fine di reperire documenti e contributi scientifici che descrivessero la presa in carico dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 in *setting* ospedalieri con riferimento il *ratio* infermieri/pazienti e alla organizzazione dei turni di lavoro.

È stato consultato PubMed considerando come parole chiave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "inohospital", "staffing", "ratio nurse/patient".

### Risultati

I maggiori risultati ottenuti dall'analisi dei contributi scientifici reperiti sono consultabili in Tabella 1.

### Discussione

Nel corso del 2020 i sistemi sanitari U.S.A., UK e Canadese hanno prodotto documenti che, considerando le risorse a disposizione dei rispettivi sistemi sanitari, indicano modelli di presa in carico "auspicabili". L'attenzione internazionale è chiaramente maggiormente concentrata sulla gestione dei pazienti in ambito intensivo (sia ICU che HDU).

I documenti che sono stati prodotti, sono il frutto della comune riflessione tra tutte le professionalità coinvolte nella gestione dell'evento pandemico, nel pieno rispetto delle reciproche competenze, finalità e in un contesto di fiducia e dialogo.

Non sono stati reperiti a oggi documenti di riferimento nazionale che indicassero modalità "auspicabili" di organizzazione

delle aree COVID.

Sono tre i modelli maggiormente presi a riferimento dalla letteratura:

- ▶ *Care team model* (Canada), 2 infermieri di area critica + 3 infermieri/modulo di 5 pazienti, *ratio* 1:1;<sup>3</sup>
- ▶ *Tiered staffing strategy* (U.S.A.), 4 infermieri di area critica + 12 infermieri/24 pazienti, *ratio* 1:1.5;<sup>4-5</sup>
- ▶ *Tiered step-down of interventional services* (UK), *ratio* modificati al superamento della capacità di presa in carico del sistema (*baseline*) creando un mix di competenze.<sup>6</sup>

Le tre strategie proposte fanno leva sulla possibilità di integrare i professionisti con competenze specifiche dei *setting* considerati (TCCN-HDUN), che diventano *trainer* e *supervisor*, con infermieri provenienti da altri *setting*.

Un contributo scientifico è espressamente dedicato alla costituzione di una Terapia Sub-intensiva Respiratoria: modulazione dello *staff* a seconda delle condizioni cliniche. *Ratio*: da 1:1 a 1:4.<sup>7</sup>

Per quanto riguarda il secondo aspetto della presente relazione cioè i turni di lavoro, è possibile codificare le seguenti maggiori indicazioni:

- ▶ l'uso di dispositivi di protezione individuale (DPI) aumenta la temperatura corporea e sono quindi tollerabili solo per poche ore;<sup>8</sup>
- ▶ il carico di lavoro è molto aumentato a causa del fisiologico rallentamento dovuto all'utilizzo dei DPI e alla necessità di aumentare il livello di attenzione per evitare al massimo la contaminazione dal virus;<sup>9</sup>
- ▶ la gestione del turno all'interno delle aree contaminate connesso all'utilizzo di DPI produce quanto segue
  - ▷ il DPI ostacola il trasferimento di ca-

Autore	Anno	Titolo	Tipologia	Risultati principali	
				Ratio	Turni di lavoro
LIANG T <sup>2</sup>	2020	<i>Handbook of COVID-19 prevention and treatment.</i>	<i>Handbook</i>		<p>⇒ Ogni squadra di lavoratori dovrebbe essere limitata ad un massimo di 4 ore di lavoro in un reparto di isolamento COVID-19.</p> <p>⇒ Le diverse squadre devono lavorare nelle zone di isolamento in momenti diversi.</p>
AL MUTAIR A E COLL. <sup>3</sup>	2020	<i>Nursing surge capacity strategies for management of critically ill adults with COVID-19.</i>	<i>Review</i>	<p>Raccomandazione 1</p> <p>⇒ Assicurare un <i>ratio</i> di 1:1/1:2 per una gestione sicura dei pazienti critici nelle Terapie Intensive (ICU). In U.S.A. e Canada è mantenuto un <i>ratio</i> immodificato rispetto alla situazione pre-pandemica di 1:1,5.</p> <p>Raccomandazione 3</p> <p>⇒ Implementare un approccio <i>team-based</i> per la gestione dei pazienti critici. Sono proposti 2 modelli principali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>Care team model</i>, 2 infermieri di area critica + 3 infermieri/modulo di 5 pazienti, <i>ratio</i> 1:1;</li> <li>▶ <i>Tiered staffing strategy</i>, 4 infermieri di area critica + 12 infermieri/24 pazienti, <i>ratio</i> 1:1,5.</li> </ul>	<p>⇒ Prevedere pause ogni 4 ore all'interno del team per verifica delle condizioni e modulazione dell'assistenza</p>
HALPERN NA <sup>4</sup>	2020	<i>Society of critical care medicine-United States resource availability for covid-19 (version 3).</i>	<i>Research Report</i>	<p>⇒ È raccomandata l'implementazione del <i>tiered staffing strategy</i>: 4 infermieri di area critica + 12 infermieri/ 24 pazienti, <i>ratio</i> 1:1,5.</p>	
UK-Critical Care nursing Alliance <sup>5</sup>	2021	<i>UKCCNA position statement: nurse staffing during COVID-19.</i>	<i>Position Statement</i>	<p>⇒ Prevedere un <i>ratio</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1 infermiere di area critica (TCCN) + 1 infermiere/3 pazienti intensivi;</li> <li>▶ 1 infermiere di area critica (TCCN) + 1 infermiere/4 pazienti semi-intensivi.</li> </ul>	

(Continua)

Autore	Anno	Titolo	Tipologia	Risultati principali	
				Ratio	Turni di lavoro
NHS HEALTH CAREERS <sup>6</sup>	2020	<i>Advice on acute sector workforce models during COVID-19.</i>	Guidelines	<p>⇒ Staffing infermieristico in ICU-level 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Baseline, ratio 1 infermiere di area critica (TCCN)/1 pazienti;</li> <li>▶ Baseline + 25% incremento posti letto, ratio 1 infermiere di area critica (TCCN)/1,5 pazienti + 1 registered nurse (RN)/ 6 pazienti;</li> <li>▶ Baseline + 50% incremento posti letto, ratio 1 infermiere di area critica (TCCN)/1,75 pazienti + 1 registred nurse/ 3,5 pazienti.</li> </ul> <p>⇒ Staffing infermieristico in High Dependency Unit-level 2: ratio 1 infermiere di area sub-intensiva (HDI)/3 pazienti (fino a ratio 1:4) + RN supplementari fino a ratio 1:2 connesso ad aumento dei ricoveri over baseline.</p>	<p>⇒ Creazione di una UTR di 24 posti letto</p> <p>⇒ Modulazione dello staff a seconda delle condizioni cliniche, ratio: da 1:1 a 1:4.</p>
HENCHI S E COLL. <sup>7</sup>	2020	<i>First COVID-19 sub-intensive respiratory unit in Europe: the italian experience.</i>	Letter to Editor	<p>⇒ Il NAS score ha avuto un aumento medio (= carico di lavoro) del 33% nella gestione dei pazienti COVID-19.</p> <p>⇒ In ICU il ratio ottimale è di 1 infermiere per 1,5 pazienti.</p>	<p>⇒ L'uso di DPI aumenta la temperatura corporea; quindi i DPI sono tollerabili solo per poche ore: questo determina la necessità di riorganizzare i turni di lavoro garantendo una rotazione ogni 2-3 ore per operatore dedicato ai pazienti isolati.</p>
LUCCHINI A E COLL. <sup>8</sup>	2020	<i>Nursing activities score in increased in COVID-19 patients.</i>	Letter to Editor	<p>⇒ In ICU è auspicabile un ratio di 1 infermiere con skill ICU/ 1 paziente.</p>	<p>⇒ Il carico di lavoro è molto aumentato a causa del fisiologico rallentamento dovuto all'utilizzo dei DPI e alla necessità di aumentare il livello di attenzione per evitare al massimo la contaminazione dal virus.</p> <p>⇒ Organizzare i turni di lavoro in modo che ci sia sempre la contemporanea presenza di infermieri nell'area pulita al fine di supportare i colleghi impegnati nell'area contaminata.</p> <p>⇒ Organizzare i turni di servizio in modo che un infermiere resti nell'area contaminata per un massimo di 3-4 ore.</p>
SCELSI <sup>9</sup>	2020	<i>The EFCCNa newsletter edition on corona care-letter from the ANIARTI President.</i>	Letter to Editor		

(Continua)

(Continua)

(Continua)

Autore	Anno	Titolo	Tipologia	Risultati principali	
				Ratio	Turni di lavoro
VAN ZUINDERT T E COLL. <sup>10</sup>	2020	<i>Operating 12-hour staff shifts on coronavirus disease-2019 patients: a harmful and unwanted proposal.</i>	<i>Letter to Editor</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>⇨ La gestione del turno all'interno delle aree contaminate connesso all'utilizzo di DPI produce:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Il DPI ostacola il trasferimento di calore e umidità tra uomo e ambiente; lo stress da calore è associato a una diminuzione prestazioni cognitive e psicomotorie in più attività;</li> <li>▶ L'uso efficace dei DPI costituisce un processo laborioso che richiede guida e formazione e, sebbene essenziale, limita la mobilità, che può ostacolare le azioni durante le procedure di salvataggio, come la rianimazione cardiopolmonare.</li> </ul> </li> <li>⇨ Turni di lavoro eccessivi, considerati i carichi di lavoro fisicamente e psicologicamente impegnativi, possono contribuire al deterioramento della funzione cognitiva. A sua volta, ciò potrebbe comportare perdite di attenzione, giudizio clinico alterato e processi decisionali imprecisi e potrebbe contribuire all'affaticamento e al <i>burnout</i> del personale sanitario.</li> <li>⇨ Auspicabili e consigliabili turni di 4 ore in area contaminata intervallati da 4 ore di pausa.</li> </ul>
TANG L E COLL. <sup>11</sup>	2020	<i>Team management in critical care units for patients with COVID-19: an experience from Hunan Province, China.</i>	<i>Letter to Editor</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>⇨ Un carico pesante e un lungo turno potrebbero aumentare il rischio di infezione.</li> <li>⇨ Il tempo di turno dell'infermiere è stato ridotto a 4 ore.</li> </ul>
CAO J E COLL. <sup>12</sup>	2020	<i>A study of basic needs and psychological well-being of medical workers in the fever clinic of a tertiary general hospital in Beijing during the COVID-19 outbreak.</i>	<i>Letter to Editor</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>⇨ Per gli infermieri il programma è passato da un turno completo consecutivo a turni di 4 ore con una pausa di 4 ore.</li> <li>⇨ La concentrazione diminuisce dopo aver lavorato per un periodo eccessivo di ore all'interno dell'area contaminata.</li> </ul>
RAULLER-TORREDA M <sup>13</sup>	2020	<i>Management of ICU nursing teams during the COVID-19 pandemic.</i>	<i>Letter to Editor</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>⇨ Gli infermieri nell'esperienza cinese hanno modificato la turnazione giornaliera frazionandola in turni di 4 ore.</li> </ul>

**Tabella 1.** Sintesi dei contributi di letteratura scientifica.

- lore e umidità tra uomo e ambiente; lo stress da calore è associato a una diminuzione di prestazioni cognitive e psicomotorie in più attività;
- ▷ l'uso efficace dei DPI costituisce un processo laborioso che richiede guida e formazione e, sebbene essenziale, limita la mobilità, che può ostacolare le azioni durante le procedure di salvataggio, come la rianimazione cardiopolmonare;
  - ▷ turni di lavoro eccessivi, considerati i carichi di lavoro fisicamente e psicologicamente impegnativi, possono contribuire al deterioramento della funzione cognitiva. A sua volta, ciò potrebbe comportare perdite di attenzione, giudizio clinico alterato e processi decisionali imprecisi e potrebbe contribuire all'affaticamento e al *burnout* del personale sanitario;<sup>10</sup>
  - ▷ un carico pesante e un lungo turno potrebbero aumentare il rischio di infezione;<sup>11</sup>
  - ▷ la concentrazione diminuisce dopo aver lavorato per un periodo eccessivo di ore all'interno dell'area contaminata;<sup>12</sup>
  - ▷ auspicabili e consigliabili turni di 4 ore in area contaminata intervallati da 4 ore di pausa; organizzare i turni di servizio in modo che un infermiere resti nell'area contaminata per un massimo di 3-4 ore;<sup>2,3,8,10-13</sup>
  - ▷ organizzare i turni di lavoro in modo che ci sia sempre la contemporanea presenza di infermieri nell'area pulita al fine di supportare i colleghi impegnati nell'area contaminata.<sup>9</sup>

### Conclusione

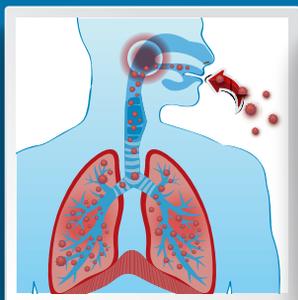
L'assistenza infermieristica alle persone affette da SARS-CoV-2 all'interno di un

*setting* ospedaliero richiedere una rivalutazione e rideterminazione dei rapporti assistenziali e l'applicazione di modelli di presa in carico innovativi al fine di rendere snella e flessibile l'organizzazione, con particolare riferimento al *setting* delle terapie intensive e sub intensive.

### Bibliografia

- 1) ABIR M, NELSON C, CHAN EW, ET AL. *Critical care surge response strategies for the 2020 COVID-19 outbreak in the United States*. Santa Monica: RAND corporation, 2020.
- 2) LIANG T. *Handbook of COVID-19 prevention and treatment*. Hangzhou: First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020.
- 3) AL MUTAIR A, AMR A, AMBANI Z, ET AL. *Nursing surge capacity strategies for management of critically ill adults with COVID-19*. *Nurs Rep* 2020;10:23-32.
- 4) HALPERN NA, TAN KS. *United States resource availability for COVID-19 (version 3)*. Mount Prospect: Society of Critical Care Medicine, 2020.
- 5) UK Critical Care nursing Alliance. *UKCCNA position statement: nurse staffing during COVID-19*. January 2021.
- 6) NHS Health Careers. *Advice on acute sector workforce models during COVID-19*. 10 December 2020.
- 7) HENCHI S, CONTI BC, VANONI N, ET AL. *First COVID-19 sub-intensive respiratory unit in Europe: the italian experience*. *Multidiscip Respir Med* 2020;15:682.
- 8) LUCCHINI A, GIANI M, ELLI S, ET AL. *Nursing activities score in increased in COVID-19 patients*. *Intensive Crit Care Nurs* 2020;59:102876.
- 9) SCELISI S. *Letter from the ANIARTI President*. European Federation of Critical Care Nursing Associations and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), newsletter 1/2020.
- 10) VAN ZUNDERT T, VAN OVERLOOP J, TRAN DE Q, VAN ZUNDERT AAJ. *Operating 12-hour staff shifts on coronavirus disease-2019 patients: a harmful and unwanted proposal*. *Anesth Analg* 2020;131:e257-8.
- 11) TANG L, ZHAO XM, YU XY. *Team management in critical care units for patients with COVID-19: an experience from Hunan Province, China*. *Crit Care* 2020;24:304.
- 12) CAO J, WEI J, ZHU H, ET AL. *A study of basic needs and psychological wellbeing of medical workers in the fever clinic of a tertiary general hospital in Beijing during the COVID-19 outbreak*. *Psychother Psychosom* 2020;89:252-4.
- 13) RAULLER-TORREDA M. *Management of ICU nursing teams during the COVID-19 pandemic*. *Enferm Intensiva*;31:49-51.

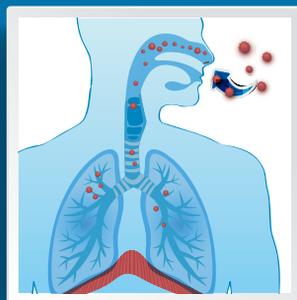
# Il naso è il primo filtro naturale che protegge da virus e batteri



Il ristagno di muco infetto, causa del naso chiuso, obbliga a respirare tramite la bocca rendendo ancora più facile l'ingresso di virus e batteri nei polmoni.



ATOMIX WAVE rimuove il muco infetto dal naso e le secrezioni accumulate nel rinofaringe, abbattendo la carica virale presente nel naso.



Il naso, libero dal muco infetto, svolge correttamente la sua funzione di filtro naturale proteggendo l'organismo da virus e batteri.

## ATOMIX® wave

È la soluzione **pratica e funzionale che elimina il muco infetto** e abbate **la carica virale** presente nel naso.



L'UNICO CON SISTEMA A PRESSIONE

### RICHIEDI UN CAMPIONE GRATUITO

compila la richiesta usando il qr code oppure manda una mail a [info@tredmedical.com](mailto:info@tredmedical.com)



# La verità nel pensiero moderno: Spinoza e Leibnitz

(Quarta parte)

**Franco M. Zambotto**

Con l'entrata di scena di **Baruch de Spinoza** (Amsterdam, 24 novembre 1632 - L'Aia, 21 febbraio 1677), conosciuto negli ambienti scolastici col solo cognome Spinoza, la nozione di verità\* viene descritta nel linguaggio popolare e nel linguaggio filosofico. Baruch in ebraico significa benedetto.

Nell'ambito popolare la verità viene descritta come adeguamento o non-adequamento della idea (mondo astratto) col suo ideato (mondo empirico).<sup>1</sup>

Nell'ambito filosofico vale a dire teoretico le cose non stanno proprio così. Nel mondo dei teoretici la verità ha la sua origine nella evidenza. Non possiamo non vedere in questa affermazione spinoziana il germe razionale della futura Medicina fondata sulle evidenze (EBM) che tanto spazio occupa ancora oggi nella decifrazione dei fenomeni patologici.

Questo modo spinoziano di concepire la verità però non va inteso come "i fatti esterni empirici che osserviamo o la rifles-

sione sul cogito cartesiano stanno alla origine della verità", ma come "la verità deriva direttamente dalla idea di Dio".

Per arrivare alla completa conoscenza della Idea di Dio non basta una regressione infinita dalle cose alla idea di Dio, perché per quanto l'essere umano si sforzi non può giungere alla totale conoscenza del vero.<sup>2</sup>

Cosa intendeva dire Spinoza? Intendeva dire che la natura della verità non si spiega con la sua conformità all'oggetto o al fenomeno osservato ma, al contrario, considerando che è la natura della verità stessa a mostrarci la conformità del reale a essa. Questa posizione di pensiero è riassunta nella frase "la verità è norma di se stessa e del falso".<sup>3</sup>

Ne consegue che un'idea, se è vera, è anche adeguata al reale e che, se è falsa, è perciò stesso inadeguata al reale.

Tale procedimento razionale è quello inconsapevolmente applicato dai medici discepoli della EBM i quali dal quadro

\* Il tema della verità è oggetto di studio della gnoseologia filosofica e la sua importanza in Medicina è data dalla natura del procedimento diagnostico.

anamnestico-clinico (il reale) formulano le ipotesi diagnostiche e poi con ulteriori atti di conoscenza e verifica stabiliscono se la idea che si erano fatti è adeguata ai dati della realtà. Se è adeguata dicono che la loro diagnosi è vera. Se non è adeguata dicono che la loro diagnosi è falsa.

Tuttavia, non è un errore avere o pensare idee false perché, sostiene Spinoza, anche le idee false appartengono alla mente di Dio: esse sono false perché sono inadeguate ossia non-conformi all'ordine razionale di cui fanno parte, esse sono false in quanto sono conseguenze senza premesse. La buona razionalità ci dovrebbe proteggere dal coltivare idee false.

Le idee false sono dunque anche idee oscure e confuse (nel significato etimologico di con-fuse, fuse-insieme, e pertanto non perfettamente distinte e chiaramente percepibili). L'essere umano spesso subisce questa realtà falsa senza avvedersene perché non la comprende o non si prende il tempo per comprenderla. Questa è da Spinoza etichettata come conoscenza di primo genere o pre-scientifica.

fogbird



Baruch de Spinoza

L'errore delle idee inadeguate non è una realtà positiva ma negativa perché l'errore è definito come *cognitionis privatio*. La *cognitionis privatio* – o assenza di conoscenza adeguata – non ci pone in grado di cogliere le cose e le singole parti nel loro ordine razionale. Se le cose che analizziamo sono poste in un ordine razionale sono perciò stesso intelligibili.

Questa definizione di conformità o non-conformità delle cose alla loro idea corrispondente è stata in epoche recenti assunta inconsapevolmente a paradigma di riferimento nei sistemi di qualità. Anche in essi infatti si parla di conformità o non-conformità allo standard di riferimento.

Ma cosa è uno standard di riferimento se non un surrogato, un *proxy* della Idea di Dio elaborata da Spinoza?

E cosa sono gli insiemi degli standard di riferimento se non la trama di un ordine naturale pre-costituito e pre-compreso dall'uomo razionale?

Fu un guaio per Spinoza aver proposto quell'idea di Dio-Natura perché la sua dottrina sfociò nel Panteismo. Nel 1656, accusato di "eresie pratiche e insegnate" venne scomunicato e oggetto di maledizione da parte della Comunità israelitica della sua città natale.

Oggi probabilmente verrebbe riabilitato, perché ebbe l'intuizione del profondo legame fra la metafisica-teologia e le Nuove Scienze.

Egli vedeva in Dio la sorgente dell'ordine geometrico del mondo, per dirla alla Cartesio.

Il pensiero filosofico di Spinoza è detto Spinozismo.

Successivamente **Gottfried Wilhelm von Leibniz** (Lipsia, 1 luglio 1646 - Hannover, 14 novembre 1716) fece rilevare due punti problematici.

Il primo punto riguarda le concezioni cartesiane e spinoziana della verità. Secondo Leibnitz tali concezioni non comportano alcun riferimento alla realtà ma solo all'ordine secondo cui le idee vere sono disposte.

Il secondo riguarda il come comprendere la verità, il modo per arrivarci.

Se la verità dipende dalla evidenza della "sostanza" per comprenderla appieno si deve dimostrare che essa appartiene al più esteso e semplice dei mondi possibili. Verità e sostanza sono due nozioni intimamente collegate.

Nella tradizione del pensiero greco-medioevale<sup>4</sup> col termine sostanza si intendeva sia la forma, ovvero la essenza necessaria di una cosa reale, sia il sinolo, ovvero la cosa concreta nella quale la forma si materializza. In questa tradizione il mondo del reale è un insieme di sostanze ordinate in un dato modo. Sostanza nella tradizione antica = forma + sinolo. Nel caso degli esseri umani la forma è la essenza umana, il sinolo è il corpo umano. La essenza umana si incorpora nella carne umana.

**René Descartes** (Francia 1596 - Stoccolma 11 febbraio 1650) aveva sovvertito questa visione affermando che la sostanza è autonoma ossia esiste di per se stessa e di questo passo era finito con l'attribuire la sostanza a Dio. Dio è la sostanza prima. Accanto a essa Cartesio aveva ammesso però l'esistenza di altre due sostanze dette sostanze seconde a Dio: la *res cogitans* e la *res extensa*, che per esistere hanno bisogno della esistenza di Dio. Dio è la sostanza prima e il creato con le creature la sostanza seconda.

A questo punto dobbiamo precisare la concezione di sostanza in Spinoza, il quale subì una grande influenza dalla dottrina di Cartesio.



marzolino

Gottfried Wilhelm von Leibniz

Per sostanza secondo Spinoza si intende "ciò che è in sé (realtà auto-sussistente) e per sé si concepisce (auto-sufficiente)". In parole povere, la sostanza è un *quid* che non ha bisogno di altre realtà per esistere e/o di altri concetti per comprendersi.<sup>5</sup> In parole dotte la sostanza ha due proprietà: autonomia ontologica e autonomia concettuale.

Sapere a quale realtà, tra le tante possibili, appartenga la verità è una forma di conoscenza contingente, relativa, non-assoluta. Per "sapere" tale realtà si dovrebbe operare una analisi tendente all'infinito della nozione di Dio.

Su questa base spinoziana Leibnitz distingue le verità di ragione dalle verità di fatto.

Scrive Leibnitz<sup>6</sup>: "le verità di ragione sono necessarie e il loro opposto è impossibile, le verità di fatto sono contingenti e il loro opposto è possibile".

Le verità di ragione<sup>7</sup> si fondano sul

principio di identità quando affermano e sul principio di non-contraddizione quando negano. Sono degli apriori virtuali che esprimono pure possibilità che si attuano con la mediazione della esperienza.

Le verità di fatto si basano sul principio di ragion sufficiente e concernono la realtà fattuale.

Le diagnosi nascono nella mente dei medici come verità di ragione e solo dopo la raccolta di dati clinici (regno della anamnesi e dell'esame fisico e del *follow-up*) e non-clinici (regno dei dati raccolti con mezzi tecnologici) diventano proposizioni *alias* teoremi codificabili nella classificazione internazionale delle malattie (*international*

*classification of diseases* - ICD), ossia verità fattuali. Essendo poi contingenti e relative le diagnosi non sono mai assolute ma sempre gravate dalla probabilità, dalla relatività.

### Bibliografia

- 1) SPINOZA B (DE). *Cogitata metaphysica*. 1663; I, 6.
- 2) SPINOZA B (DE). *Tractatus de intellectus emendatione*. 1677; II, 3.
- 3) SPINOZA B (DE). *Ethica ordine geometrico demonstrata*. 1677; II, prop. XLIII (scholium).
- 4) ABBAGNANO N, FORNERO G. *Protagonisti e testi della filosofia. Dall'umanesimo al criticismo*. Vol B, tomo 1. Torino: Paravia, 1999.
- 5) SPINOZA B (DE). *Ethica ordine geometrico demonstrata*. 1677; I, def. III.
- 6) LEIBNITZ GW. *Monadologia*. 1720; §33.
- 7) Enciclopedia Filosofica. Vol. 11, Se-Teol. Milano: Bompiani, 2006.

# Tabaccologia

The Journal of Tobacco Science



La Rivista  
ufficiale della  
Società Italiana  
di Tabaccologia  
(SITAB)  
da oggi  
disponibile online  
in open access

**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano  
☎ +39 02 66790460 - ✉ azienda@sintexservizi.it  
🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU  

[www.tabaccologiaonline.it](http://www.tabaccologiaonline.it)

# Immanuel Kant e il Dovero della vaccinazione

Salvatore Lo Bue

Riteniamo, invano, che la Libertà sia incondizionata. Riteniamo, inoltre, che secondo una formula del tutto insufficiente, abbia termine laddove inizi la libertà dell'Altro. Pensiamo che in fondo appartenga all'universo delle azioni, al mondo dei fenomeni e che sia serva di quell'obbligo all'agire che coinvolge tutti noi nella nostra dimensione puramente esistenziale. Rinunciare a una semplificazione così serenamente confortante della idea di Libertà è difficile: ci toglie il peso del dovere, riduce il nostro essere al nostro semplice fare senza alcun fine che non sia il limitato orizzonte dell'azione. Ma oggi, per salvarci da questa pandemia, credo sia necessario ritornare a Immanuel Kant, che nella parte prima, capitolo terzo, *Dei moventi della ragione pura pratica* definiti nella sua *Critica della ragione pratica* insegna come e perché oggi sia arrivato il momento in cui diventa essenziale ripensare il senso stesso della Libertà.

Ci sembra oggi distantissimo questo universo kantiano nel quale la Libertà si identi-

fica alla stessa Legge, a quella Essenza noumenica che è dentro di noi e che siamo noi e che governa l'anima verso la purezza della dimensione morale e verso il sommo bene. Ma niente è più vicino a noi che riscopriamo oggi in *I care* il nostro valore comune: "È cosa molto bella far del bene agli uomini per amore verso di essi e per affettuosa benevolenza, oppure esser giusti per amore dell'ordine; ma questa non è ancora la vera massima morale del nostro modo di procedere, conforme alla nostra condizione, tra esseri razionali, come uomini, quando pretendiamo, come soldati volontari, con superbia chimerica, di non curarci del pensiero del dovere e, come indipendenti dal comando, di voler fare soltanto per proprio piacere quello per cui non ci sarebbe necessario alcun comando. Noi stiamo sotto una disciplina della ragione, e in tutte le nostre massime dello assoggettamento ad essa non dobbiamo dimenticare di non toglierle niente, e di non diminuire con un errore egoistico l'autorità della Legge, ponendo il motivo determinante della nostra volontà, benché conforme al dovere, in qualche cosa di altro dalla legge stessa, e dal rispetto per questa legge. Dovero e obbligo



Immanuel Kant

sono le denominazioni che dobbiamo dare soltanto alla nostra relazione con la legge morale. Noi siamo bensì membri legislativi di un regno dei costumi, possibile mediante la Libertà, rappresentato a noi mediante la ragion pratica come oggetto di rispetto; ma nello stesso tempo ne siamo i sudditi, non il sovrano, e il disconoscere il nostro grado inferiore come creature, e il rifiuto presuntuoso dell'autorità della legge santa, è già una infedeltà alla legge secondo lo spirito, quand'anche se ne osservi lettera".<sup>1</sup>

Nella grande cattedrale interiore della sua opera somma, la Libertà assume essenza di fondamento. La Libertà non è una facoltà, una modalità, una conquista o un dono, ma è la stessa anima, o il suo stesso respiro, *pneuma* che dà vita, che eleva verso il Sommo Bene e presiede al raggiungimento di quella Idea, la Morale, che tanto somiglia al *Dharma* o a quello che Platone chiama Bene, l'idea più alta del suo iperuranio. Le braccia della Libertà hanno un nome: si chiamano Volontà. Ma una volontà autonoma, senza

condizionamenti esterni, senza vane influenze fattuali o fenomeniche: una Volontà che è energia infinitamente in movimento che conduce la Libertà stessa al suo compimento, alla sua identità col Dovere. Perché il Dovere è, kantianamente, la realizzazione della Libertà in atto attraverso l'autonomia assoluta della volontà.

“Dovere! Nome sublime grande, che non contieni niente di piacevole che implichi lusinga, ma chiedi la sottomissione; che, tuttavia, non minacci niente donde nasca nell'animo naturale ripugnanza e spavento che muova la volontà, ma esponi soltanto una legge che da sé trova adito nell'animo, e innanzi alla quale tutte le inclinazioni ammutoliscono, benché di nascosto reagiscano a essa. Qual è l'origine degna di te, e dove si trova la radice del tuo nobile lignaggio, che ricusa fieramente ogni parentela con le inclinazioni? Radice da cui deve di necessità derivare quel valore, che è il solo che gli uomini si possono dare se stessi. Non può essere niente di meno di quel che innalza l'uomo sopra se stesso (come parte del mondo sensibile), ciò che lo lega a un ordine delle cose che soltanto l'intelletto può pensare, e che contemporaneamente ha sotto di sé tutto il mondo sensibile e, con esso, l'esistenza empiricamente determinabile dell'uomo nel tempo e l'insieme di tutti i fini... Non è dunque da meravigliarsi se l'uomo, come appartenente a due mondi, non debba considerare la sua propria essenza, in relazione alla sua seconda e suprema determinazione, altrimenti che con venerazione, e le leggi di questa determinazione col più grande rispetto”.<sup>1</sup>

Oltre il banale esercizio di vita nell'ambito della realtà, la nostra struttura interiore tende ad altro: a raggiungere il Bene, a realizzare nel tempo ciò che tiene insieme il mondo, la legge interiore che pretende il perfetto compimento di sé nell'azione Morale.



IgorVetushko

Ed è azione morale, ineludibile, oggi, vaccinarsi.

Ce lo insegna Kant.

In questo tempo crudele, che ha confuso Libertà e libero arbitrio, che confonde opinione e Libertà, che invita e subdolamente costringe ogni essere umano a diventare strumento di potenze e di forze che chiedono una cosa soltanto, che ciascun essere umano rinunci alla sua Libertà vera per potere esercitare le sue libertà virtuali, come possiamo salvarci senza Kant? Come possiamo salvarci e salvare tutti coloro che soffrono se non ritorniamo a credere nella nostra vera destinazione, se non attingiamo alle energie noumeniche della nostra anima, se non riconosciamo che la Libertà è ciò che ci consente di attingere la luce del Bene, di ricongiungerci alla luce che come il fuoco eracleiteo arde nell'anima ed è l'anima stessa? Come salvarci se non riconosciamo che la vera Libertà è possibile attraverso una volontà non condizionata da nessuna paura, ma esercitata con la pura finalità di agire secondo la Legge che è scritta dentro di noi e che chiamiamo Legge Morale? Come guidare la nostra esistenza autentica verso il Bene se non riconoscendo che Libertà è Dover.

Per questo soltanto chi non sa che cosa davvero significhi Libertà decide di non vac-

cinarsi. Anche dinanzi ai rischi possibili, prevalga la cura dei deboli, l'amore per i fragili, il dono di una possibilità a chi ne può morire, mancando noi al nostro dovere. Oggi ritroviamo, in ogni luogo dove è possibile essere dono di sé per gli altri e sia inoculato il vaccino, quello che abbiamo da tempo dimenticato: che essere liberi significa con autonoma volontà realizzare quel che la Legge interiore pretende: quell'atto libero d'amore che si fa cura e custodia di quel prossimo che siamo noi stessi. "Perché di tale natura è il vero movente della ragion pura pratica: essa non è altro che la stessa legge morale pura, in quanto ci fa sentire la sublimità della nostra esistenza" e la dignità del Dover "non ha niente a che fare con godimento della vita; il Dover ha la sua legge speciale e anche il suo tribunale speciale. Perché se si volessero confondere l'una con l'altro per porgerli mescolati come una medicina all'anima ammalata, si separerebbero subito. Forse ne guadagnerebbe in forza la vita fisica, ma la Vita Morale scomparirebbe senza rimedio"<sup>1</sup>, precipitando l'essere umano in un universo privo del Bene.

### Bibliografia

1) KANT I. *Critica della ragione pratica*. Bari: Laterza, 1971.

# Terapia ad alto flusso nasale Optiflow™ e COVID-19

La terapia ad alto flusso nasale **Optiflow™** trova oggi impiego per il trattamento dei pazienti negli ospedali interessati dall'emergenza COVID-19.

Il duplice obiettivo primario per la gestione clinica di pazienti con COVID-19 è il seguente:

- migliorare gli *outcome* dei pazienti, per esempio ovviando alla necessità di utilizzo di tecniche più invasive (NIV, intubazione);
- mantenere la sicurezza degli operatori sanitari, per esempio evitando un aumento della diffusione della trasmissione nosocomiale.

Le linee guida basate sull'evidenza per la gestione del COVID-19, le osservazioni cliniche pubblicate sull'impiego della terapia ad alto flusso nasale<sup>1</sup> e sulle infezioni degli operatori sanitari, la ricerca sperimentale sulla dispersione delle particelle esalate e le raccomandazioni degli esperti indicano che:

- La terapia ad alto flusso nasale è raccomandata come supporto respiratorio nei pazienti con ipossiemia causata da polmonite virale, come COVID-19.<sup>2-5</sup>
- Oggi non si ritiene che la terapia ad alto flusso nasale comporti un aumentato del rischio di infezione degli operatori sanitari tramite contatto, goccioline o per trasmissione aerea.<sup>2-6</sup>
- Le raccomandazioni affinché gli ospedali siano sufficientemente preparati, invitano a sostenere l'impiego della terapia ad alto flusso nasale.<sup>1</sup>

“Amministratori e politici, sia a livello nazionale sia a livello delle singole strutture ospedaliere, dovrebbero incanalare gli sforzi verso un incremento della disponibilità della terapia ad alto flusso nasale e una sensibilizzazione a favore dell'utilizzo di questa terapia per il trattamento dell'insufficienza respiratoria associata a COVID-19”<sup>1</sup>



Ulteriori informazioni al nostro indirizzo:  
[www.fphcare.com/en-gb/covid-19/](http://www.fphcare.com/en-gb/covid-19/).

## Fisher & Paykel Healthcare SAS

[servizio.clienti@fphcare.it](mailto:servizio.clienti@fphcare.it)

Tel. 06 78392939

[www.fphcare.com](http://www.fphcare.com)

## Bibliografia

- 1) GERSHENGORN H, HU Y, CHEN JT, ET AL. *The impact of high-flow nasal cannula use on patient mortality and the availability of mechanical ventilators in COVID-19.* Ann Am Thorac Soc 2021;18:623-31.
- 2) DUAN J, CHEN B, LIU X, ET AL. *Use of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a multicenter observational study.* Am J Emerg Med 2020 (in press).
- 3) GUY T, CRÉAC'HCADEC A, RICORDEL C, ET AL. *High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU.* Eur Respir J 2020;56:2001154.
- 4) PATEL M, GANGEMI A, MARRON R, ET AL. *Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure.* BMJ Open Respir Res 2020;7:e000650.
- 5) VIANELLO A, ARCARO G, MOLENA B, ET AL. *High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection.* Thorax 2020;75:998-1000.
- 6) WESTAFER LM, SOARES WE 3RD, SALVADOR D, ET AL. *No evidence of increasing COVID-19 in health care workers after implementation of high flow nasal cannula: a safety evaluation.* Am J Emerg Med 2021;39:158-61.

## Tred Medical vicina agli Specialisti in Pneumologia e Allergologia



FISIOCHAMBER VISION PLUS

ATOMIX SPRAY

ATOMIX WAVE

**Tred S.r.l.**, azienda italiana produttrice e distributrice di dispositivi medici in ambito respiratorio, sin dall'inizio della sua attività (2012), si è caratterizzata per aver scelto i Medici Specialisti come soggetto centrale nella filiera decisionale che determina l'acquisto di un dispositivo medico. La valutazione diretta di un prodotto permette al Medico di poter consigliare in piena coscienza il dispositivo più consono alle esigenze terapeutiche del proprio paziente.

Abbiamo scelto di diventare inserzionisti della rivista *Pneumorama*, per iniziare a farci conoscere alla classe di Specialisti in Pneumologia e Allergologia, dopo esserci affermati come azienda leader in ambito pediatrico.

Siamo consapevoli di quanto gli Pneumologi siano stati e sono tuttora in prima linea nell'affrontare la complicata sfida alla pandemia da COVID-19, e rispettosi della loro attività, comprendiamo come in questo momento la visita di un Informatore Scientifico possa

non essere prioritaria o sia comunque più difficile prestare la dovuta attenzione; abbiamo così attivato un servizio di consegna diretta della campionatura dei nostri prodotti della linea **Igiene Nasale** e della linea **Spacers**. Sarà sufficiente inviare una mail a: [info@tredmedical.com](mailto:info@tredmedical.com), indicando l'indirizzo presso cui ricevere i prodotti indicati in figura, in modo da riceverli nel giro di pochi giorni lavorativi.

Vogliamo così poter essere a Voi VICINI nel far conoscere la validità dei prodotti... ma LONTANI dall'intralcio lo svolgimento delle Vostre attività, in un periodo in cui per tutti la *routine* lavorativa è complicata da tanti fattori.

### Francesco Capomagi

Amm.re delegato Tred S.r.l.

Mobile: +39 3348173977

[fcapomagi@tredmedical.com](mailto:fcapomagi@tredmedical.com)

[www.tredmedical.com](http://www.tredmedical.com)



# LA SALUTE RESPIRATORIA

LE RISPOSTE DELLA PNEUMOLOGIA DEL  
21° SECOLO DI FRONTE AI NUOVI SCENARI  
AMBIENTALI, TECNOLOGICI ED ORGANIZZATIVI

Endorsement



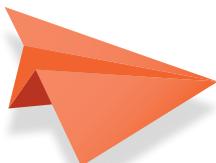
[WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT](http://WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT)



**INFORMAZIONI  
GENERALI & CLINICA**

FAD sincrona

**25 ottobre  
05 novembre**



**CORSI PRATICI  
& SESSIONE  
PLENARIA NAZIONALE**

Residenziale

**06-08 novembre  
Milano, MiCo**



**APPROFONDIMENTO**

FAD sincrona

**10 novembre  
27 novembre**

Un percorso innovativo per una diversa esperienza di formazione e di aggiornamento

**A I P O**  
RICERCHE 

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 | Fax +39 02 66790405  
[CONGRESSO@PNEUMOLOGIA2021.IT](mailto:CONGRESSO@PNEUMOLOGIA2021.IT)

seguici su 

La scienza e la vita di tutti i giorni non possono e non debbono essere separate

*Rosalind Elsie Franklin*



La conoscenza che la scienza produce è il fondamento delle nostre competenze e il fine ultimo delle nostre azioni future

Visita la sezione Editoria del sito [www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)

**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

☎ +39 02 66790460 - ✉ azienda@sintexservizi.it

🌐 [www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)

SEGUICI SU

