

## **14** **Trattamento adiuvante nel NSCLC: l'inizio di una nuova era**

L. Della Gravara, N. Franzese, R. Cantile, M. Gilli,  
C. Battiloro, D. Rocco

## **25** **Anticoagulanti orali diretti: alcune informazioni per lo pneumologo**

A. Melani, S. Croce, M. Messina, E. Bargagli, R. Metella Refini

## **31** **Timing, indicazione e gestione della tracheotomia nel paziente respiratorio**

A. Cennamo

## **48** **Angolo di fase e patologie polmonari**

B. Castellucci, M. Mancinelli, P. Torelli

## **53** **La terapia educativa a supporto della riabilitazione respiratoria**

M. Genco



## CORSI FAD di **ECOGRAFIA MUSCOLOSCELETRICA (MSK)**

*Riconoscere il normale per diagnosticare il patologico*

### **Serie di 3 corsi on line (FAD) anche ECM indispensabili per conoscere l'ecografia toracica**

A iscrizione effettuata tutti i Corsi possono essere fruiti per un periodo di 12 mesi, indipendentemente dall'ECM.

**Avrai la possibilità di rivedere e approfondire sempre meglio i video e le ecografie presenti nei Corsi.**

È previsto il Tutoraggio all'interno della piattaforma con possibilità di sottoporre argomenti e chiarimenti direttamente al Dr. Stefano Galletti.

Registrazione piattaforma e-learning **fad.sintexservizi.it** - Gratuita

#### **I Corso**

**Anatomia ecografica e biomeccanica muscoloscheletrica**

Durata: 8 ore

#### **II Corso**

**Patologia ecografica muscoloscheletrica**

Durata: 10 ore

#### **III Corso**

**Interventistica ecoguidata muscoloscheletrica e terapia del dolore**

Durata: 11 ore

**Scadenza ECM 2022 - 19 Dicembre**

Professione: Medico Chirurgo | Discipline: Tutte le discipline

**ISCRIVITI ADESSO: FAD.SINTEXSERVIZI.IT**

PROVIDER ECM

**sintex**

*Un modo nuovo di comunicare in Sanità*

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

+39 02 66790460 - info@sintexservizi.it

SEGUICI SU

# Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 108 | Autunno 2022

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

**Redazione** | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Gianluca Botto (Garbagnate Milanese - MI), Filippo Bove (Monte di Procida - NA), Antonella Caminati (MI), Enrica Capelletto (Orbassano - TO), 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), Amir Eslami (PG), Paola Faverio (MB), Giovanni Maria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Chiara Finotti (MI), Stefano Galletti (BO), Maddalena Genco (BA), Noemi Grassi (Garbagnate Milanese - MI), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Andrea Melani (SI), Giandomenico Nollo (TN), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Massimo Domenico Torre (MI), Rocco Trisolini (RM), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zucattosta (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**

© 2022 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 77199, via Buonarroti 22  
IBAN: IT89 Y030 6901 7891 0000 0010 883  
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 settembre 2022

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



**sintex**

Un modo nuovo di comunicare in Sanità



## LA CURA DELLA BPCO ATTRAVERSO IL TELEMONITORAGGIO

L'impegno di AIPO-ITS: la tecnologia al servizio del medico per la prevenzione delle riacutizzazioni e riduzione delle ospedalizzazioni

### TELEMONITORAGGIO

Tecnologia basata su intelligenza artificiale che migliora la gestione e l'aderenza del paziente alla malattia.



Dispositivo medico certificato\*  
specifico per la BPCO

**VISITA IL SITO**  
[www.telemonitoraggio.aiponet.it](http://www.telemonitoraggio.aiponet.it)

### I VANTAGGI PER IL MEDICO E LA STRUTTURA

prevenzione  
controllo  
aderenza



Follow-up costante del paziente in modalità remota integrata al patient management complessivo.



Miglioramento della programmazione sanitaria con riduzione di accessi alle urgenze e riduzione dei ricoveri ospedalieri.

Approvato da



\* Ministero della Salute. Certificato CE 0477 dispositivo medico di classe IIa n. 0477\_MDD\_19\_3188\_1 Identificativo di registrazione BD/RDM 1830076

<b>EDITORIALE</b>	Ci sono stagioni che valgono anni G. Insalaco .....	5
<b>PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA</b>	LungVision™, un nuovo sistema di guida per il campionamento dei noduli polmonari: integrazione e sinergia tra tradizione e innovazione L. Zuccatosta, S. Gasparini .....	7
<b>MEDICINA INTERNA</b>	Obesità e malattie respiratorie: la <i>very low calories ketogenic diet</i> P. Favretto .....	11
<b>ONCOLOGIA</b>	Trattamento adiuvante nel NSCLC: l'inizio di una nuova era L. Della Grava, N. Franzese, R. Cantile, M. Gilli, C. Battiloro, D. Rocco .....	14
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	La modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo ( <i>Seconda parte</i> ) V. Patruno .....	17
<b>MALATTIE RARE DEL POLMONE</b>	Sindrome di Birt-Hogg-Dubé D. Piloni, F. Mariani, I. Ferrarotti .....	21
<b>MALATTIE OSTRUTTIVE DEL POLMONE</b>	Anticoagulanti orali diretti: alcune informazioni per lo pneumologo A. Melani, S. Croce, M. Messina, E. Bargagli, R. Metella Refini .....	25
<b>INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b>	<i>Timing</i> , indicazione e gestione della tracheotomia nel paziente respiratorio A. Cennamo .....	31
<b>PEDIATRIA</b>	Telemedicina: applicazioni in Pneumologia pediatrica A. Onofri, N. Ullmann, R. Cutrera .....	35
<b>ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA</b>	Reazioni avverse al vaccino anti-SARS-CoV-2: il ruolo delle cutireazioni con polietilenglicole e polisorbato L. Borronovo, M. Piantanida .....	40
<b>GERIATRIA</b>	Il concetto di fragilità nel paziente anziano pneumopatico G. Forcina, P. Finamore, S. Scarlata .....	43
<b>ARGOMENTI DI... BIOIMPEDENZIMETRIA</b>	Angolo di fase e patologie polmonari B. Castellucci, M. Mancinelli, P. Torelli .....	48
<b>LA VOCE DEL FISIOTERAPISTA</b>	La terapia educativa a supporto della riabilitazione respiratoria M. Genco .....	53
<b>NOTE DI BIOETICA</b>	La comunicazione: la teoria dell'agire comunicativo secondo Habermas ( <i>Quarta parte</i> ) F.M. Zambotto .....	58
<b>OLTRE IL RESPIRO</b>	La guerra in Ucraina e il grido di Cassandra S. Lo Bue .....	62

# Esplorate la nostra ampia gamma di cateteri per drenaggio pleurico.



Set standard  
con catetere per  
pneumotorace  
Wayne

Set con tubo toracico  
Thal-Quick

Il catetere per pneumotorace Wayne è indicato per la distensione dello pneumotorace semplice, spontaneo, iatrogeno e iperteso. Il prodotto deve essere utilizzato solo da medici competenti ed esperti nel trattamento dello pneumotorace. L'inserimento dei cateteri per pneumotorace prevede l'impiego di tecniche standard.

Il tubo toracico Thal-Quick è indicato per l'introduzione percutanea di un tubo toracico per il drenaggio del fluido pleurico. Il prodotto deve essere utilizzato solo da medici competenti ed esperti nelle tecniche di drenaggio pleurico percutaneo. Il posizionamento dei tubi toracici prevede l'impiego di tecniche standard. La manipolazione dei prodotti richiede il controllo mediante fluoroscopia, scansione TC o ultrasuoni.



# Ci sono stagioni che valgono anni

**Giuseppe Insalaco**

---

*Penso che l'autunno  
sia più uno stato d'animo, che una stagione.*

F. NIETZSCHE

L'autunno è un tempo particolare.

La fine dell'estate, con la ripresa della *routine*, porta da sempre con sé, sin da quando eravamo sui banchi di scuola, una naturale riflessione e una nuova energia.

È la stagione degli inizi, della progettazione, della programmazione; nel silenzio autunnale si prepara ciò che fiorirà nei mesi più caldi.

Finalmente, in questo autunno, ci sono i presupposti per tornare a una "nuova normalità" che tenga conto del cambiamento avvenuto, che possa fare tesoro delle risposte avute dal disorientamento che ha costretto l'umanità a interrogarsi sui valori e sui veri bisogni.

Non perdiamo questa occasione.

Abbiamo bisogno di ogni stagione.

Vi invito a leggere, così, il numero di autunno di *Pneumorama*.

Nell'ambito della *Pneumologia Interventistica* tratteremo l'innovazione del nuovo sistema di guida per il campionamento dei noduli polmonari.

Altri argomenti di grande interesse sono i molteplici campi di applicazione del trattamento dietetico, la sindrome di Birt-Hogg-Dubé nell'ambito delle *Malattie rare del polmone* e le novità sul *setting* adiuvante del trattamento per tumore polmonare non a piccole cellule.

Interessanti i contributi dedicati agli anticoagulanti orali diretti, alla indicazione e gestione della tracheotomia nel paziente respiratorio, alle reazioni avverse agli eccipienti del vaccino anti-SARS-CoV-2.

Nell'ambito pediatrico verrà fatta luce sulle applicazioni della telemedicina in *Pneumologia pediatrica*.

Avremo, poi, la seconda parte sulla modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo. Ancora, interessanti i contributi sul ruolo della bioimpedenziometria, sul concetto di fragilità nel paziente anziano pneumopatico e sulla terapia educativa a supporto della riabilitazione respiratoria.

Continuiamo poi il viaggio nella “co-

municazione” attraverso le *Note di bioetica* con l’approfondimento sulla teoria dell’agire comunicativo secondo Habermas.

La guerra in Ucraina, nello spazio di *Oltre il respiro*, ci riporta a pensare all’autunno, in un’altra lettura possibile, quella di ungherese memoria: *si sta come d’autunno sugli alberi le foglie*.

Buona lettura!



# LungVision™, un nuovo sistema di guida per il campionamento dei noduli polmonari: integrazione e sinergia tra tradizione e innovazione

Lina Zuccatosta<sup>1</sup>  
Stefano Gasparini<sup>1,2</sup>

## Introduzione

Il riscontro occasionale di noduli polmonari è divenuto negli ultimi anni sempre più frequente nella pratica clinica. La tomografia computerizzata (TC) del torace è richiesta pressoché di *routine* alla comparsa di sintomi respiratori ed è compresa nel protocollo di studio di molte condizioni patologiche (inserimento in lista per trapianto d'organo, traumi, connettivopatie). Inoltre, deve essere considerato l'aumentato rilievo di noduli polmonari conseguente alla diffusione dei programmi di *screening* per il tumore del polmone.

La corretta gestione del nodulo polmonare rappresenta spesso una sfida per lo pneumologo.

Le linee guida<sup>1,2</sup> suggeriscono, in base a criteri dimensionali, morforadiologici e fattori di rischio, la sorveglianza radiologica o l'approfondimento diagnostico

mediante tecniche biottiche. Il fine ultimo è quello di evitare il ricorso a una inutile chirurgia nel caso di un nodulo benigno e, per converso, evitare il ritardo diagnostico in caso di neoplasia. La diagnosi precoce è fondamentale nelle neoplasie e per il tumore del polmone lo *screening* ha dimostrato una riduzione di mortalità del 20%<sup>3</sup>.

Una lesione polmonare periferica può essere approcciata per via transbronchiale o percutanea. L'approccio percutaneo TC-guidato ha una accuratezza diagnostica riportata in letteratura superiore al 90%, migliore rispetto a quella ottenuta con le metodiche broncoscopiche, ma è gravato da un rischio maggiore di pneumotorace e quindi spesso non proponibile in soggetti con severa compromissione della funzione respiratoria<sup>4,5</sup>.

Strumenti endoscopici sempre più performanti e sottili, in grado di raggiungere l'estrema periferia del polmone unitamente a sistemi di guida che consentano un preciso centraggio della lesione, hanno migliorato la resa diagnostica dell'approccio transbronchiale, avvicinandola a quella del

<sup>1</sup> S.O.D. Pneumologia, Dipartimento di Medicina Interna, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona  
linazuccatosta@tiscali.it

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche

prelievo percutaneo con un miglior profilo di sicurezza.

### Guida fluoroscopica

La fluoroscopia è tutt'oggi il sistema di guida più utilizzato per le biopsie delle lesioni polmonari periferiche ed è presente nella maggior parte delle sale di Pneumologia Interventistica. L'apparecchio è composto da un arco a "C" che, ruotando, permette la visualizzazione dell'immagine sia nella proiezione postero-anteriore che laterale. Il punto di forza della fluoroscopia è dato dalla visione "in tempo reale", consentendo in tale modo la visualizzazione del broncoscopio e dello strumento di prelievo che raggiunge la lesione. La sensibilità per malignità della fluoroscopia è riportata in letteratura dal 19 all'83%. L'ampia variabilità è legata a numerosi fattori: dimensioni del nodulo, presenza del bronco tributario (*bronchus sign*), strumenti di prelievo utilizzati (l'uso dell'ago flessibile da solo o in aggiunta alle pinze biottiche ha una sensibilità maggiore rispetto all'uso della sola pinza), esperienza dell'operatore, utilizzo della *rapid on-site evaluation* (ROSE)<sup>6,7</sup>. Le dimensioni della lesione condizionano in modo significativo la resa diagnostica dell'approccio transbronchiale sotto guida fluoroscopica. I noduli piccoli sono spesso di difficile visualizzazione con conseguente difficoltà di centraggio al momento del prelievo. Per lesioni superiori ai 20 mm la sensibilità è circa il 78%, ma si riduce significativamente a poco più del 30% per lesioni con diametro inferiore<sup>8</sup>. L'uso combinato di minisonde radiali (rEBUS) ha migliorato la resa diagnostica della fluoroscopia nella diagnosi delle lesioni periferiche anche piccole<sup>9</sup>, pur se risente anch'essa di fattori influenzanti quali l'esperienza dell'operatore e l'uso di uno o più sistemi di prelievo.

### LungVision™

La piattaforma LungVision™ (Body Vision Medical LTD, Ramat Ha Sharon, Israel), basata su un sistema di intelligenza artificiale, è stata concepita con la finalità di fornire una fluoroscopia aumentata *real time* per migliorare il campionamento dei noduli polmonari.

Prima dell'inizio della broncoscopia il sistema pianifica la procedura individuando la posizione della lesione e il percorso per raggiungerla sulla base della TC precedentemente acquisita. In pratica "segmenta" i *dataset* delle scansioni TC 3D e sovrappone i *dataset* 3D segmentati alle immagini ottenute con il fluoroscopio bipiano in tempo reale, consentendo la navigazione e il controllo degli strumenti di prelievo nel *target* (nodulo). Gli elementi di cui si compone il sistema sono:

- ▶ tavola diagnostica collocata sotto il materassino del lettino radiologico, posizionata all'altezza del tronco del paziente, dotata di marcatori fluoroscopici visibili che consentono di eseguire i calcoli geometrici;
- ▶ componenti *hardware*
  - ▷ unità principale con tastiera, *mouse*, pulsante e tappi copriconnettori;
  - ▷ *tablet* completo di lettore DVD;
  - ▷ *router* collegato via cavo all'unità principale;
- ▶ cavo di trasmissione dei segnali da collegare al fluoroscopio e ai *monitor* della sala endoscopica.

### Planning

La fase preparatoria prevede il caricamento della TC nel lettore DVD; le immagini devono comprendere preferenzialmente solo il polmone, con incremento degli strati (intervallo di scansione) compreso tra 0,8 e 1,5 mm. Una volta caricata

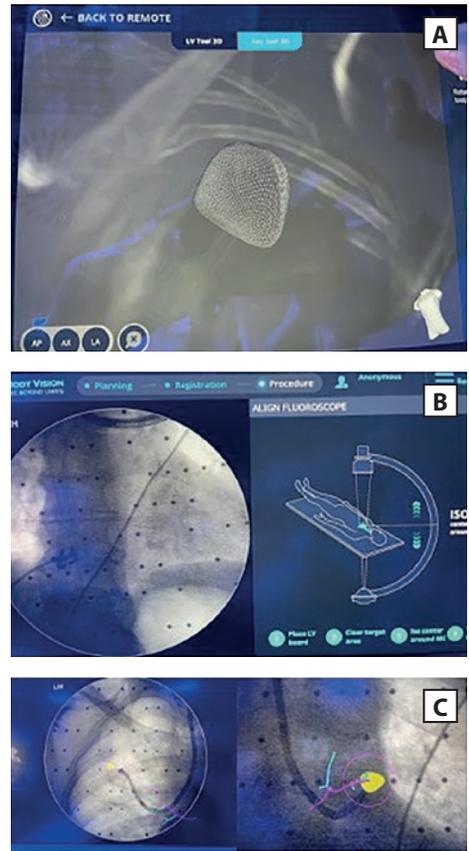
la scansione, si individua la lesione nell'immagine che appare sul *display* e si contrassegna il suo centro (il centro deve essere siglato in tutte le immagini visualizzate). Si evidenziano quindi i contorni della lesione su ogni immagine, toccando lo schermo per aggiungere i punti di confine. Il sistema consente l'identificazione tridimensionale del percorso dalla diramazione bronchiale più vicina alla lesione.

### Fase procedurale

Nella fase procedurale il *monitor* della sala diventa lo schermo principale mentre il *tablet* funge da comando remoto.

La tomografia computerizzata con braccio di scansione a "C" mobile (*C-arm based tomography* - CABT) permette di ottenere una ricostruzione visiva tridimensionale (Figura 1A), simile all'*imaging* che si ha con la *cone beam computed tomography* (CBCT). La CABT viene generata a partire da una serie di immagini acquisite dallo scanner mobile, erogando in continuo raggi X durante la lenta rotazione dell'arco a "C" intorno all'area *target* identificata. Elemento importante è l'allineamento del fluoroscopio al *target* (lesione; Figura 1 - B e C). Per facilitare questa fase, sul *monitor* compare una barra di colore rosso, giallo o verde, che equivale ad allineamento impreciso, sufficiente o perfetto. Per raggiungere la corretta posizione il fluoroscopio può essere mosso in tre direzioni (alto/basso, testa/piedi, destra/sinistra), secondo le misure espresse in centimetri che appaiono sul *monitor*. Una volta effettuato il corretto allineamento, il punto di partenza della navigazione bronchiale è dato dalla marcatura della carina tracheale: nel *monitor* compare la broncoscopia virtuale con la traccia del percorso, similare ad altri sistemi di navigazione. La broncoscopia viene effettuata con

le stesse modalità della fluoroscopia tradizionale; il raggiungimento della lesione e il corretto posizionamento dello strumento di prelievo sono dati da una immagine tridimensionale con il *target* rappresentato da un'area colorata. La verifica del centraggio della lesione può essere confermata con minisonda radiale (rEBUS).



**Figura 1.** A, Visualizzazione 3D (post-elaborazione CABT della lesione); B, allineamento del fluoroscopio al *target*. A destra le frecce indicano di quanto e in che verso deve essere spostato l'arco a "C". A sinistra i marcatori fluoroscopici visibili che consentono l'esecuzione dei calcoli geometrici; C, immagini fluoroscopiche dell'approccio biottico elaborate dal sistema LungVision™, con evidenziazione della lesione e del broncoscopio.

La piattaforma LungVision™, approvata dalla Food and Drug Administration è già in uso in molti centri degli U.S.A. ed è definita come elemento che unisce l'intelligenza artificiale della navigazione alla semplicità d'uso della fluoroscopia. È arrivata di recente in Europa e abbiamo avuto la possibilità di utilizzarla tra i primi in Italia presso il nostro Servizio di Pneumologia Interventistica.

Pertzov e coll. hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico su 63 pazienti con noduli polmonari (diametro medio di 25 mm, min 18 max 28), ottenendo una resa diagnostica complessiva dell'81,8% e del 72,2% nel caso di noduli con diametro inferiore ai 20 mm. In 50 procedure (79,4%) è stata utilizzata la criobiopsia, unico sistema di prelievo che ha permesso la diagnosi in 9 procedure<sup>10</sup>. Per quanto concerne la nostra esperienza, abbiamo effettuato 8 procedure (diametro medio dei noduli 20 mm), utilizzando un broncoscopio ultrasottile con canale operativo di 1,7 mm, ago e pinza per il campionamento bioptico. La diagnosi di malignità è stata ottenuta in 5 su 8 pazienti, con una sensibilità del 62,5%, superiore a quella ottenuta con la fluoroscopia tradizionale per lesioni di quelle dimensioni.

Sebbene il sistema di guida con la maggiore accuratezza diagnostica e precisione per la diagnosi dei noduli polmonari periferici possa essere considerata oggi la CBCT, l'elevato costo del sistema ne limita la diffusione e l'utilizzo.

La LungVision™, potenziando la qualità d'immagine della fluoroscopia tradizionale e consentendo l'individuazione di lesioni difficilmente visualizzabili con la sola fluoroscopia, fornisce una immagine in 3D che si avvicina a quella ottenibile dalla CBCT. Rispetto a quest'ultima ha un

costo inferiore, viene connessa all'amplificatore di brillantezza già in uso e non richiede adeguamenti strutturali della sala. In uno scenario in cui i noduli "difficili" sono sempre più frequenti da campionare, la piattaforma si presenta molto promettente, anche se saranno necessari studi randomizzati che confrontino questo sistema di guida con altri disponibili per validarne l'effettiva accuratezza diagnostica.

## Bibliografia

- 1) MACMAHON H, NAIDICH DP, GOO JM, ET AL. *Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017*. Radiology 2017;284:228-43.
- 2) GOULD MK, DONINGTON J, LYNCH WR, ET AL. *Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2013;143: e93S-120S.
- 3) PASTORINO U, SILVA M, SESTINI S, ET AL. *Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. New confirmation of lung cancer screening efficacy*. Ann Oncol 2019;30:1162-9.
- 4) LISSAVALID E, KHALIL A, SOUSSI G, ET AL. *Transthoracic lung biopsy for pulmonary nodules ≤ 20 mm in routine clinical care*. ERJ Open Res 2022;8:00562-2021.
- 5) VACHANI A, ZHOU M, GHOSH S, ET AL. *Complication after transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules: a population level retrospective cohort analysis*. J Am Coll Radiol 2022;S1546-1440(22)00416-1.
- 6) GASPARINI S, FERRETTI M, SECCHI EB, ET AL. *Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or mass. Experience with 1,027 consecutive cases*. Chest 1995;108:131-7.
- 7) MONDONI M, SOTGIU G, BONIFAZI M, ET AL. *Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2016;48:196-204.
- 8) GASPARINI S, MEI F, BONIFAZI M, ZUCCATOSTA L. *Bronchoscopy diagnosis of peripheral pulmonary lesions*. Curr Opin Pulm Med 2022;28:31-3.
- 9) SÁNCHEZ-FONT A, GIRALT L, ALCÁNTARA R, ET AL. *Endobronchial ultrasound and fluoroscopy in the study of peripheral lung lesions*. Eur Respir J 2011;38:1983.
- 10) PERTZOV B, GERSHMAN E, IZHAKIAN S, ET AL. *The LungVision navigational platform for peripheral lung nodule biopsy and the added value of cryobiopsy*. Thoracic Cancer 2021;12:2007-12.

# Obesità e malattie respiratorie: la *very low calories ketogenic diet*

**Paolo Favretto**

L'obesità è una patologia e come ha affermato il dr. Lee M. Kaplan, Direttore dell'Obesity, Metabolism and Nutrition Institute presso il Massachusetts General Hospital di Boston, deve essere interpretata e trattata attraverso processi fisiopatologici, proprio come il diabete di tipo 2 e altre malattie croniche.

Come il diabete, l'obesità non è mai "curata", sebbene l'indice di massa corporea (BMI) di un paziente possa essere sotto eccellente controllo. I pazienti hanno ancora la malattia dell'obesità, anche se non soddisfano più la definizione di obesità con le misurazioni. Quindi se l'obesità è una malattia cronica, dobbiamo trattarla come tale.

Nello specifico, la presenza di obesità è un fattore di rischio indipendente per le malattie respiratorie, principalmente per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e l'asma. La connessione tra OSAS e obesità è molto complessa e rappresenta probabilmente un'interazione tra fattori biologici e stile di vita. Lo stress ossidativo, l'infiammazione e la disrego-

lazione metabolica sono attori coinvolti nella patogenesi dell'OSAS e dell'obesità; inoltre, l'evidenza attuale suggerisce che anche il microbiota intestinale svolge un ruolo significativo nella causalità e nella progressione di alcuni disturbi metabolici.

Il tessuto adiposo viene ormai riconosciuto come una ghiandola endocrina (secerne ormoni e mediatori chimici), che invia segnali (ormonali e infiammatori) al nostro organismo e riceve segnali (dalla nostra alimentazione e stili di vita), che interpreta in modo differente per aumentare o diminuire la propria massa. L'intervento quindi sul peso dovrà prendere in considerazione tutti questi aspetti per poter avere successo.

Purtroppo le solite diete, magari fatte per due o tre mesi, incentrate solo sui grammi e le calorie hanno da tempo dimostrato la loro inefficacia e l'esito sul medio/lungo termine purtroppo è fallimentare.

## **Quali nuove strategie terapeutiche ci sono?**

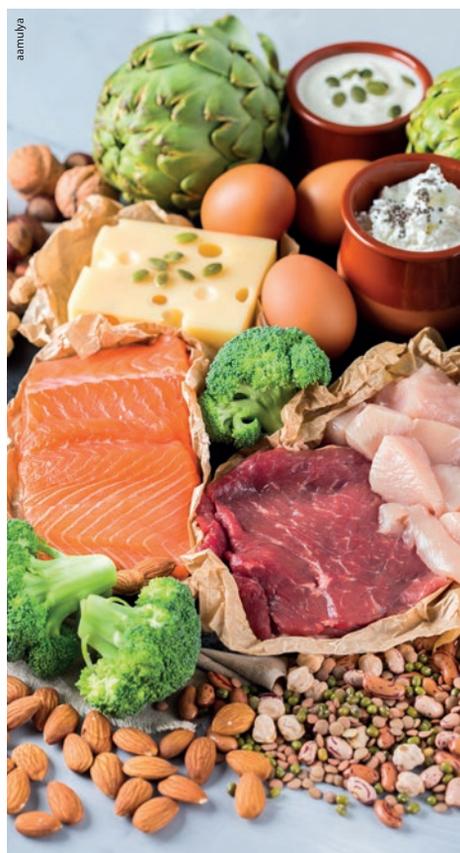
Nel caso di obesità refrattaria, con magari molti insuccessi alle spalle e spesso con patologie associate, il dietologo può

anche valutare se attuare un trattamento dietetico “terapeutico” come una *very low calories ketogenic diet* (VLCKD): un regime alimentare basato su una estremamente ridotta introduzione calorica, con una assunzione molto limitata di carboidrati, qualitativamente mirata di grassi e un apporto quantitativamente normoproteico, da non confondere quindi con le diete iperproteiche. Tale protocollo dietetico può indurre cali di peso importanti in tempi relativamente brevi, sicuramente più rapidi e qualitativamente migliori delle comuni diete, dato che la massa magra viene preservata.

Le diete VLCKD, sono un modo di alimentarsi in condizione controllata con un

introito calorico che va dalle 500 alle 800 Kcal/die. Questo tipo di dieta permette il raggiungimento del peso desiderabile in tempi più brevi rispetto alle diete ipocaloriche tradizionali, senza che venga compromessa la massa muscolare. L’apporto giornaliero di proteine è rigorosamente rapportato alle esigenze di ogni singolo individuo: è quindi una dieta normoproteica, con l’introduzione di proteine ad alto valore biologico. La dieta si basa su un meccanismo fondamentale presente nel ciclo di metabolizzazione e genesi energetica che è presente nel nostro corpo: la chetosi. La chetosi è il nostro “farmaco” brucia grassi che ci permette di utilizzare i nostri grassi come fonte energetica sotto forma di corpi chetonici: acetone, acetoacetato e  $\beta$ -idrossibutirrato (BHB). Questi verranno utilizzati come fonte energetica per il cervello, i muscoli e i processi metabolici. La chetosi si riesce a ottenere quando l’apporto glucidico non supera i 40-50 g al giorno.

Altro aspetto terapeutico molto interessante della VLCKD riguarda i marcati effetti antinfiammatori. Questi in gran parte dovuti al BHB, il principale corpo chetonico. Esso ha un doppio effetto sul complesso inflammasoma NLRP3 (NIC). NIC è un complesso proteico coinvolto nell’infiammazione indotta dai monociti. Quando attivato, NIC funziona come un induttore della caspasi 1, che scinde pro-IL-1 $\beta$ . Dopo essere stata scissa, pro-IL-1 $\beta$  diventa funzionale IL-1 $\beta$ . L’attivazione di NIC richiede due passaggi: prima lo stimolo dal recettore *Toll-like 4* (TLR4) che promuove la sintesi delle proteine NIC e poi un secondo passaggio che è il loro assemblaggio. Il BHB sopprime lo stimolo TLR4 e l’assemblaggio delle singole proteine NIC. Inoltre, il BHB funge da ligando per i recettori dell’acido idrossicarbos-





# Trattamento adiuvante nel NSCLC: l'inizio di una nuova era

Luigi Della Gravara<sup>1</sup>, Nicola Franzese<sup>2</sup>,  
Rosa Cantile<sup>1</sup>, Marina Gilli<sup>1</sup>,  
Ciro Battiloro<sup>1</sup>, Danilo Rocco<sup>1</sup>

## Introduzione

Se da un lato le terapie disponibili per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer* - NSCLC) metastatico si sono drasticamente evolute negli ultimi dieci anni – grazie all'introduzione in pratica clinica della terapia *target* (2011), dell'immunoterapia (2015) e delle combinazioni chemio-immunoterapiche (2017) – purtroppo lo stesso non si può affermare per quanto riguarda il trattamento del NSCLC nel *setting* adiuvante. Infatti, l'unico trattamento disponibile per i pazienti operati di stadio IB-IIIa, dal 1995 – anno di pubblicazione della metanalisi LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) – sino al 2020, è stato rappresentato dalle doppiette a base di cisplatino<sup>1</sup>.

## Metanalisi LACE:

### “storico” *standard of care*

Il ruolo di *standard of care* di queste combinazioni è stato appunto stabilito grazie ai risultati derivanti dalla metanalisi summen-

zionata, che prendeva in considerazione i dati dei cinque più estesi *trial* clinici che comparavano la terapia adiuvante alla BSC disponibili fino ad allora (JBR.10, ALPI, ANITA, IALT, BLT), per un totale di 4.584 pazienti operati. Dopo un *follow-up* medio di 5,2 anni, i risultati si sono dimostrati in favore della chemioterapia adiuvante, con un beneficio in termini di *overall survival* (OS; *hazard ratio* - HR = 0,89) e di riduzione assoluta del rischio di morte a tre anni (riduzione del 3,9%) e a cinque anni (riduzione del 5,4%); nessuna combinazione si è dimostrata statisticamente superiore alle altre, anche se un *trend* favorevole in termini di OS è stato riportato in favore della combinazione cisplatino + vinorelbina (HR = 0,80; p = 0,11). I benefici in termini di OS associati alla chemioterapia adiuvante, tuttavia, variavano significativamente in base allo stadio del paziente: IA (HR = 1,40), IB (HR = 0,93), II (HR = 0,83), III (HR = 0,83)<sup>2</sup>.

## Dati a supporto dell'introduzione della terapia molecolare e dell'immunoterapia nel *setting* adiuvante

Questo *status quo* durato 25 anni, tuttavia, è venuto meno nel 2020, quando la Food and Drug Administration (FDA)

<sup>1</sup> U.O.C. Pneumologia a Indirizzo Oncologico, A.O.R.N. - Ospedali dei Colli, P.O. Monaldi [danilorocco@yahoo.it](mailto:danilorocco@yahoo.it)

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

ha approvato l'osimertinib in monoterapia nel trattamento dei pazienti operati affetti da NSCLC stadio IB-IIIa, grazie ai dati derivanti del *trial* clinico ADAURA. In questo *trial* clinico in doppio cieco randomizzato di fase III, 682 pazienti operati affetti da NSCLC stadio IB-IIIa EGFR+ (del 19 o L858R) che avevano ricevuto o meno una chemioterapia adiuvante sono stati randomizzati (1:1) a ricevere osimertinib o placebo.

Al *cut-off* prestabilito di 24 mesi, i dati raccolti hanno sottolineato una chiara superiorità del braccio sperimentale su quello di controllo: % di *disease-free survival* (DFS) 89% vs 52% (HR = 0,20), mDFS non raggiunta vs 27,5 mesi. Inoltre, questo chiaro beneficio si è dimostrato costante in tutti i sottogruppi di pazienti: stadio IB (%DFS 88% vs 71%; HR = 0,39), stadio II (%DFS 91% vs 56%; HR = 0,17), stadio IIIa (%DFS 88% vs 32%; HR = 0,12). Infine, un miglior *trend* di OS si è rilevato per i pazienti trattati con chemioterapia adiuvante seguita da osimertinib, rispetto a quelli che avevano ricevuto solo osimertinib (HR = 0,16 vs 0,23)<sup>3</sup>.

Similmente, nel 2021 la FDA ha approvato l'atezolizumab in monoterapia nel trattamento dei pazienti operati e trattati con chemioterapia adiuvante affetti da NSCLC stadio II-IIIa con espressione di PD-L1  $\geq$  1% in seguito agli ottimi risultati del *trial* IMpower010. In questo studio *open-label* randomizzato di fase III, 1.005 pazienti operati e sottoposti a trattamento con chemioterapia adiuvante affetti da NSCLC stadio IB-IIIa sono stati randomizzati (1:1) a ricevere atezolizumab o BSC.

Dopo un *follow-up* medio di 32,2 mesi, i risultati riportati hanno messo in luce le migliori prestazioni del braccio sperimentale sia nel sottogruppo di pazienti di stadio II-IIIa con espressione di PD-L1  $\geq$

1% (HR = 0,66), in quelli di stadio II-IIIa indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (HR = 0,79); tuttavia, ciò non si è verificato in maniera statisticamente significativa nella popolazione IB-IIIa indipendentemente dall'espressione di PD-L1<sup>4</sup>.

### Conclusione e prospettive future

Per la prima volta da 25 anni, il *setting* adiuvante del NSCLC sta vivendo una vera e propria rivoluzione, l'utilizzo degli immunoterapici e delle terapie *target* infatti ci sta consentendo e ci consentirà ancor di più in futuro di razionalizzare l'uso di trattamenti più tossici come la chemioterapia tradizionale e di offrire terapie più efficaci, riducendo finalmente di più del 5% il rischio di morte nei pazienti in stadio IB-IIIa.

A oggi, infatti, disponiamo ancora di un armamentario limitato a un unico immunoterapico (atezolizumab) e a un solo farmaco a bersaglio molecolare (osimertinib); tuttavia, l'interesse nei confronti di nuovi farmaci è sempre crescente, così come l'obbiettivo di ampliare la platea dei pazienti eleggibili. In tal senso, è significativo ed esemplificativo riportare alcuni tra i più avanzati e promettenti *trial* clinici di fase III attualmente in corso in questo *setting* (Tabella 1).

Nello studio ALINA, 255 pazienti operati ALK+ di stadio IB-IIIa saranno randomizzati (1:1) a ricevere alectinib in monoterapia o una chemioterapia a base di cisplatino, l'*endpoint* primario è rappresentato dalla DFS, il termine stimato dello studio è fissato a novembre 2026.

Nello studio BR.31, 1.360 pazienti operati trattati o meno con chemioterapia adiuvante di stadio IB-IIIa saranno randomizzati (1:1) a ricevere durvalumab o placebo, gli *endpoint* primari sono la DFS

Nome studio	Stadio pazienti	Braccio sperimentale	Braccio di controllo	Endpoint primario	Termine stimato
ALINA	IB-III A	alectinib	chemioterapia	DFS	novembre 2026
BR.31	IB-III A	durvalumab	placebo	DFS DFS nei PD-L1 $\geq$ 1%	gennaio 2023
PEARLS	IB-III A	pembrolizumab	placebo	DFS	febbraio 2024
ANVIL	IB-III A	nivolumab	bsc	DFS, OS	luglio 2024
MERMAID-1	II-III A	durvalumab + chemioterapia	chemioterapia + placebo	DFS	settembre 2026
MERMAID-2	II-III A	durvalumab	placebo	DFS nei PD-L1 $\geq$ 1%	ottobre 2027

**Tabella 1.** Studi di fase III con immunoterapici o farmaci *target* attualmente in corso nel *setting* adiuvante del NSCLC.

e la DFS nei pazienti con PD-L1  $\geq$  1%, il termine stimato dello studio è gennaio 2023; similmente nello studio PEARLS 1.177 pazienti operati trattati o meno con chemioterapia adiuvante di stadio IB-III A saranno randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab o placebo, l'*endpoint* primario è la DFS e il termine stimato del *trial* è febbraio 2024; analogamente, nel *trial* ANVIL, 903 pazienti operati e trattati con chemioterapia adiuvante di stadio IB-III A verranno randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab o BSC, gli *endpoint* primari sono la DFS e l'OS, il termine stimato dello studio è luglio 2024.

Infine, nello studio MERMAID-1 332 pazienti operati di stadio II-III saranno randomizzati (1:1) a ricevere durvalumab + chemioterapia adiuvante o chemioterapia adiuvante + placebo, l'*endpoint* primario è rappresentato dalla DFS e la conclusione del *trial* è stimata per settembre 2026; nello studio gemello MERMAID-2, invece,

284 pazienti operati e trattati o meno con chemioterapia adiuvante di stadio II-III saranno randomizzati (1:1) a ricevere durvalumab o placebo, l'*endpoint* primario è la DFS nei pazienti con PD-L1  $\geq$  1% e il termine atteso dello studio è ottobre 2027<sup>5</sup>.

## Bibliografia

- 1) ARTAL CORTÉS Á, CALERA URQUIZU L, HERNAN-DO CUBERO J. *Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art*. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:191-7.
- 2) PIGNON JP, TRIBODET H, SCAGLIOTTI GV ET AL.; LACE Collaborative Group. *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
- 3) WU YL, TSUBOI M, HE J, ET AL.; ADAURA Investigators. *Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med* 2020;383:1711-23.
- 4) FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C, ET AL.; for the IMpower010 Investigators. *Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet* 2021;398:1344-57.
- 5) LIM JU, YEO CD. *Update on adjuvant therapy in completely resected NSCLC patients*. *Thorac Cancer* 2022;13:277-83.

# La modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo

## (Seconda parte)

**Vincenzo Patruno**

### L'influenza del ritmo cardiaco sul respiro: il *coupling* cardiorespiratorio

Il *coupling* cardioventilatorio è un termine molto specifico che viene utilizzato per riferirsi alla influenza del battito cardiaco sulla attività respiratoria ed è la caratteristica della inspirazione a iniziare a una definita latenza dopo l'ultimo battito cardiaco in espirazione; l'importanza di questo fenomeno è cruciale tanto da essere alla base della strategia rianimatoria (nota come BLS) per la quale non esiste la possibilità di un atto respiratorio "immediatamente dopo" l'arresto cardiaco.

Studi di Galletly e Larsen sulla distribuzione dell'intervallo di tempo fra la transizione di fase respiratoria e l'attività cardiaca precedente e successiva hanno permesso di comprendere che l'inizio della inspirazione si manifesta dopo una predefinita (e costante) latenza dopo un battito cardiaco precedente. Il meccanismo

proposto è che il picco sistolico pressorio che si manifesta nella fase tardiva della espirazione sia il segnale di innesco della inspirazione a una predefinita latenza; in realtà l'impulso barocettivo sembrerebbe attivare i motoneuroni espiratori e post-inspiratori agendo come fattore di ritardo più che di *trigger* inspiratorio. A ogni modo l'accoppiamento cardioventilatorio, che fissa nel *pacings* respiratorio un segnale che deve obbligatoriamente arrivare dalla attività cardiaca, dipenderebbe *in primis* dalla attività barocettiva (a livello dei seni carotidi) e non da un semplice *feedback* elettrico cardiaco (infatti è presente anche nei trapiantati di cuore).

### La "coerenza" cardiaca

Poiché la frequenza respiratoria è in grado di dominare gli altri ritmi autonomi, la capacità di controllarla volontariamente è di particolare valore. Gli esseri umani, infatti, possono respirare più velocemente o più lentamente o non respirare affatto, influenzando così un sistema, quello autonomo, che per definizione è consi-

derato sostanzialmente indipendente dalle influenze corticali.

Una recente revisione sistematica delle tecniche di respirazione lenta, condotta da Zaccaro e coll. e focalizzata sull'analisi dei risultati di 15 studi, ha permesso di concludere che, nonostante alcune disparità, il controllo del respiro alle basse frequenze (<10 respiri/minuto) sembra suscitare caratteristiche risonanti e coerenti nelle interazioni neuro-meccaniche in grado di ottimizzare la funzione fisiologica e traducendosi in termini generali in una significativa diminuzione dell'ansia e in un aumento del rilassamento.

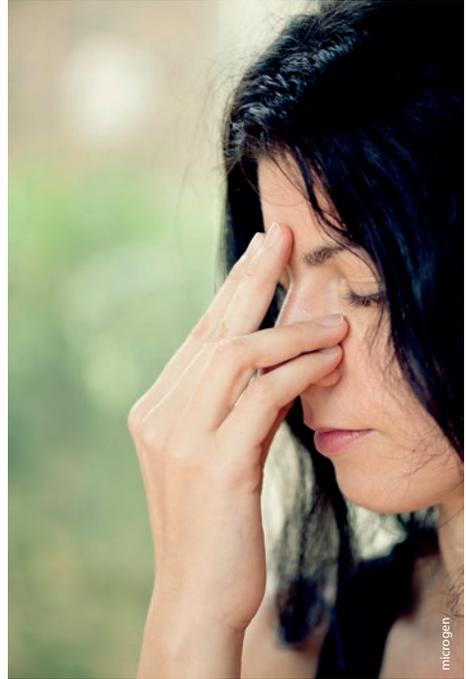
In particolare, due studi, rispettivamente di Cysarz e Büssing e Peng e coll., hanno scoperto che alcune pratiche meditative (zen e *prāṇāyāma*) inducono la sincronizzazione cardiorespiratoria riuscendo a trascinare le frequenze cardiorespiratorie in armoniche sincrone intorno a 0,1 Hz. Il fatto che alcune pratiche religiose e artistiche facilitino la sincronizzazione cardiorespiratoria intorno a 0,1 Hz ha portato a ipotizzare che queste potrebbero essersi evolute per promuovere esattamente la sensazione di benessere che i praticanti associano a tali esercizi. Per esempio, a differenza dei tempi di ripetizione dell'*Ave Maria*, i mantra tibetani (OM) ciclando intorno ai 6 atti

al minuto riescono a produrre effetti di sincronizzazione cardiorespiratoria. Anche alcune forme di recitazione ritmica della poesia, come i versi esametrici della letteratura greca antica, portano a questo blocco di fase e così alcuni fraseggi musicali specifici di famose arie di Giuseppe Verdi. In sintesi, sembrerebbe che la frequenza e la profondità della respirazione riescano a promuovere un emergente stato di benessere attraverso la generazione di frequenze cardiorespiratorie "coerenti" capaci di sincronizzare l'intero sistema autonomico.

Sono peraltro pochi gli studi che hanno cercato di fare luce sui meccanismi fisiopatologici sottostanti o sui substrati neurali che siano in grado di giustificare questi risultati.

Un ruolo importante è assegnato al reclutamento preferenziale di afferenze polmonari (SAR) che si adattano lentamente durante le inspirazioni prolungate. Queste afferenze si proiettano su aree discrete nel tronco cerebrale all'interno del nucleo del tratto solitario (NTS) e avviano azioni inibitorie sui bersagli ortosimpatici a valle. Al contrario, le espirazioni profonde terminano l'attività SAR e attivano i barocettori arteriosi attraverso aumenti della pressione sanguigna per stimolare, attraverso proiezioni sul NTS, il deflusso parasimpatico verso il cuore. Le azioni recipro-





che evocate dalle SAR e dai barorecettori sull'afferenza NTS si combinerebbero per aumentare l'attività simpatica durante l'inspirazione e l'attività parasimpatica durante l'espirazione, rispettivamente. Ciò porta a una pronunciata variabilità della frequenza cardiaca in fase con il ciclo respiratorio (aritmia del seno respiratorio) e (probabilmente) a migliorare il *mismatch* ventilo-perfusorio. I neuroni relè del NTS proiettano ampiamente verso aree della rete autonoma centrale attraverso percorsi ippocampali ed è stato ipotizzato che questo potrebbe essere in grado di reclutare ritmi corticali lenti e così modulare l'ansia, ridurre l'eccitazione e promuovere lo stato di attenzione.

Il *coupling* cardiorespiratorio ha molti potenziali benefici poiché crea sinergie che promuovono meccanismi fisiologici di protezione dell'omeostasi generale. Tuttavia, quando tale accoppiamento si deteriora

può verificarsi disautonomia autonoma.

È un dato presente in letteratura che diversi approcci mirati a promuovere la sincronizzazione cardiorespiratoria durante la respirazione a 0,1 Hz (che vanno da sensori, sistemi a *biofeedback* alle *app* per *smartphone*) si siano dimostrati efficaci in disturbi diversi come asma, disturbi post-traumatici e depressione.

### Conclusioni

Il respiro è probabilmente il più importante modulatore volontario della attività autonoma, sia direttamente attraverso un *gate* centrale che indirettamente attraverso il *gain* barocettivo.

L'attività cardiaca d'altra parte è in grado di modulare la frequenza respiratoria in termini soprattutto di *trigger* inspiratorio che lega l'inizio dell'atto respiratorio alla presenza di un precedente battito cardiaco in fase costante.

Questo “accoppiamento” di entrambi i ritmi, cardiaco e respiratorio, produce effetti sulla bilancia simpato-vagale non solo sui normali *output* periferici ma anche su circuiti autonomici centrali legati ad attività complesse come comportamento attentivo, rilassamento e memoria.

Quando i ritmi cardiorespiratori entrano in “stato coerente” (sincronizzandosi intorno a 0,1 Hz) l’ampiezza dell’effetto modulatorio sul sistema autonomico sembra essere massimale e potrebbe giustificare la sensazione di profondo benessere associata ad alcune pratiche meditative incentrate sulla respirazione lenta e profonda.

### Bibliografia di riferimento

- BERNARDI L, KELLER F, SANDERS M, ET AL. *Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart*. J Appl Physiol 1989;67:1447-55.
- BERNARDI L, PORTA C, CASUCCI C, ET AL. *Dynamic interactions between musical, cardiovascular, and cerebral rhythms in humans*. Circulation 2009;119:3171-80.
- BERNARDI L, PORTA C, SPICUZZA L, ET AL. *Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure*. Circulation 2002;105:143-5.
- BERNARDI L, SLEIGHT P, G BANDINELLI, ET AL. *Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study*. BMJ 2001;323:1446-9.
- BETTERMANN H, VON BONIN D, FRÜHWIRTH M, ET AL. *Effects of speech therapy with poetry on heart rate rhythmicity and cardiorespiratory coordination*. Int J Cardiol 2002;84:77-88.
- CRITCHLEY HD, NICOTRA A, CHIESA PA, ET AL. *Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates*. PLoS One 2015;10:e0127082.
- CYSARZ D, VON BONIN D, LACKNER H, ET AL. *Oscillations of heart rate and respiration synchronize during poetry recitation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287:H579-87
- CYSARZ D, BÜSSING A. *Cardiorespiratory synchronization during Zen meditation*. Eur J Appl Physiol 2005;95:88-95.
- DICK TE, BAEKEY DM, PATON JFR, ET AL. *Cardio-respiratory coupling depends on the pons*. Respir Physiol Neurobiol 2009;168:76-85.
- ECKBERG DL. *Adaptation of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex*. J Physiol 1977;268:579-89.
- ECKBERG DL. *The human respiratory gate*. J Physiol 2003;548:339-52.
- ECKBERG DL, NERHED C, WALLINET BG. *Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man*. J Physiol 1985;365:181-96.
- GALLETLY DC, LARSEN PD. *The determination of cardioventilatory coupling from heart rate and ventilatory time series*. Res Exp Med (Berl) 1999;199:95-9.
- GILBEY MP, JORDAN D, RICHTER DW, SPYER KM. *Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurons in the cat*. J Physiol 1984;356:65-78.
- KARAVIDAS MK, LEHRER PM, VASCHILLO E, ET AL. *Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression*. Appl Psychophysiol Biofeedback 2007;32:19-30.
- KAREMAKER JM. *Last word on point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism*. J Appl Physiol 2009;106:1750.
- LARSEN PD, BOOTH P, GALLETLY DC. *Cardioventilatory coupling in atrial fibrillation*. Br J Anaesth 1999;82:685-90.
- LEHRER PM, VASCHILLO E, VASCHILLO B, ET AL. *Biofeedback treatment for asthma*. Chest 2004;126:352-61.
- LOPES OU, PALMER JF. *Proposed respiratory ‘gating’ mechanism for cardiac slowing*. Nature 1976;264:454-6.
- PENG CK, HENRY IC, MIETUS JE, ET AL. *Heart rate dynamics during three forms of meditation*. Int J Cardiol 2004;95:19-27.
- ROTHLSBERGER BW, BADRA LJ, HOAG JB, ET AL. *Spontaneous ‘baroreflex sequences’ are deterministic functions of breathing phase*. Clin Physiol Funct Imaging 2003;23:307-13.
- STÖCKIGT B, JESERICHT F, WALACH H, ET AL. *Experiences and perceived effects of rosary praying: a qualitative study*. J Relig Health 2021;60:3886-906.
- VANOLI E, DE FERRARI GM, STRAMBA-BADIALE M, ET AL. *Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction*. Circ Res 1991;68:1471-81.
- ZACCARO A, PIARULLI A, LAURINO M, ET AL. *How breath-control can change your life: a systematic review on psycho-physiological correlates of slow breathing*. Front Hum Neurosci 2018;12:353.
- ZUCKER T, SAMUELSON K, MUENCH F, ET AL. *The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms: a pilot study*. Appl Psychophysiol Biofeedback 2009;34:135-43.

# Sindrome di Birt-Hogg-Dubé

**Davide Piloni**  
**Francesca Mariani**  
**Ilaria Ferrarotti**

La sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHDs) è una genodermatosi autosomica dominante, che di solito si manifesta nella terza decade di vita con fibrofollicolomi multipli, trico-discomi e acrocordoni. I pazienti con questa sindrome presentano una maggiore suscettibilità allo sviluppo di carcinoma a cellule renali (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare), cisti polmonari e pneumotorace spontaneo.

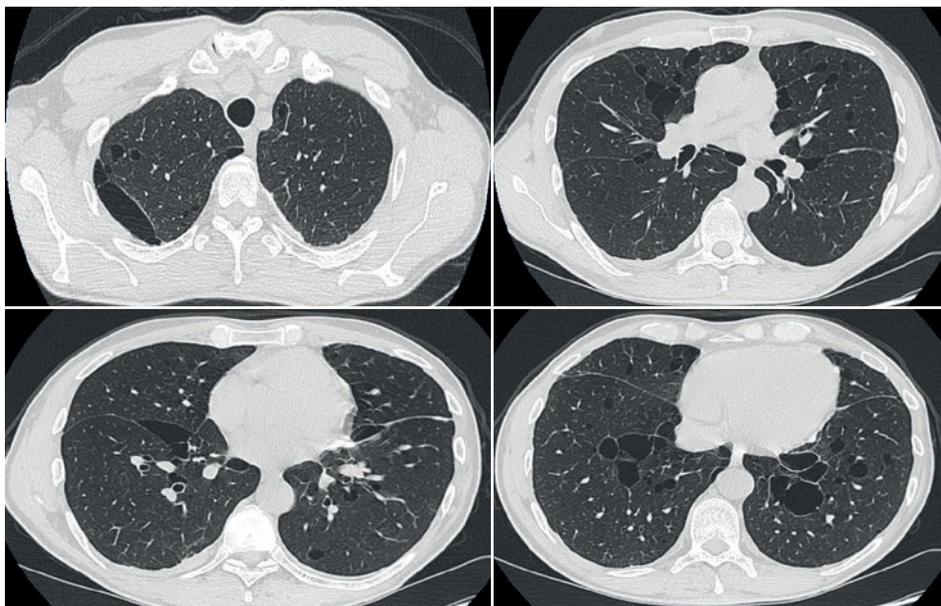
La BHDs rientra nel novero delle malattie rare, descritta per la prima volta nel 1977 da tre medici canadesi che danno il nome alla sindrome<sup>1</sup>. Si manifesta indifferentemente nei soggetti di sesso maschile e femminile. La prevalenza è stimata intorno a 1/200.000, anche se sembrerebbe essere una malattia ampiamente sottodiagnosticata<sup>2</sup>.

È dovuta a una mutazione germinale del gene *FLCN* che si trova sul cromosoma 17p11.2. Sono state identificate più mutazioni distinte. Questo gene codifica per la follicolina e, sebbene non sia ancora nota la funzione del suo prodotto, si ritiene che sia una componente della via mTOR (come altre proteine correlate all'amartoma) e che

S.C. Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, [d.piloni@smatteo.pv.it](mailto:d.piloni@smatteo.pv.it)

abbia un ruolo nello sviluppo dei tumori e delle altre lesioni. Si ipotizza anche che possa avere un ruolo importante a livello del parenchima polmonare e in particolar modo negli pneumociti di tipo I. Le mutazioni portano alla perdita della funzione della follicolina, causando la comparsa di tumori in organi sensibili come pelle e reni<sup>3,4</sup>.

Le cisti polmonari bilaterali, multiple, piccole e di forma irregolare nel parenchima polmonare periferico hanno un'incidenza del 77-89% e insorgono prevalentemente tra la quarta e quinta decade di vita. Le cisti nella BHDs sono più comuni alle basi polmonari, a differenza delle bolle enfisematose (Figura 1). Queste cisti crescono gradualmente e sono amartomatose e, in tutti i casi, la colorazione della parete cistica è positiva per FLCN. Le cisti polmonari predispongono alla comparsa di pneumotorace spontaneo. Un lavoro di Toro e coll. che prendeva in considerazione 198 pazienti (appartenenti a 89 famiglie) ha mostrato come il 24% dei pazienti affetti da BHDs aveva una storia di pneumotorace. Sempre nello stesso studio si mostrava come non solo la presenza di cisti polmonari ma anche le loro dimensioni erano significativamente associate a sviluppo di



**Figura 1.** TC ad alta risoluzione del torace (HRCT) di paziente affetto da sindrome di Birt-Hogg-Dubé.

pneumotorace spontaneo ( $p = 0,006$ ). Dei 48 pazienti che avevano una storia di pneumotorace il 14% ha sviluppato uno pneumotorace spontaneo entro i 40 anni di età. La recidiva di pneumotorace in questi pazienti sembra essere altrettanto frequente<sup>5</sup>.

Le lesioni cutanee si manifestano con un'incidenza intorno al 98% dei pazienti affetti da BHDs. Si manifestano intorno alla terza-quarta decade di vita e generalmente aumentano in dimensioni e numero con l'avanzare dell'età. Le lesioni caratteristiche della BHDs (da poche lesioni fino a diverse centinaia) sono descritte come papule multiple, da due a quattro millimetri, cerosi, bianche, a forma di cupola che si trovano più frequentemente sul naso e sulle guance ma possono localizzarsi anche a livello di orecchie, collo e tronco. Dal punto di vista istopatologico, sono tumori benigni del follicolo pilifero noti come tricodiscomi o fibrofolliculomi o acrocordoni. I tricodiscomi e i fibrofolliculomi sono indistinguibili

all'esame clinico. Gli acrocordoni, noti anche come etichette della pelle, sono comuni anche nella popolazione generale. Altre manifestazioni cutanee di BHDs includono papule molli delle labbra, gengiva e mucosa buccale, nevi del tessuto connettivo, lipomi, angioliipomi e angiofibromi facciali<sup>1</sup>.

La caratteristica più preoccupante della BHDs è l'associazione con le lesioni renali, in particolare i tumori renali. La prevalenza di tumori renali (oncocitoma cromofobo, carcinoma cromofobo, carcinoma a cellule chiare) nelle persone con questa sindrome è più elevata rispetto alla popolazione generale. Nel 49% di soggetti con BHDs si riscontrano tumori renali e il *range* di insorgenza dei tumori in questa sede è compreso all'incirca tra i 25 e i 75 anni.

La diagnosi precoce di BHDs è fondamentale per ridurre al minimo il rischio di tumore del rene attraverso scansioni renali regolari per monitorare la crescita del tumore. Tuttavia, la rarità e l'ampio spettro delle

manifestazioni cliniche della BHDs possono rendere difficile la sua diagnosi; essa è probabilmente sottodiagnosticata.

La diagnosi di BHDs si basa su una combinazione di valutazione clinica, storia familiare e test genetici. Il test genetico per le mutazioni nel gene follicolina (*FLCN*) dovrebbe essere eseguito ove possibile e può confermare oltre il 90% dei casi che soddisfano i criteri diagnostici per BHDs. Tuttavia, va notato che un test genetico *FLCN* negativo non esclude necessariamente la diagnosi di BHDs, a seconda dei criteri utilizzati. Sebbene siano stati proposti più criteri diagnostici, attualmente non ci sono linee guida ufficiali. I primi criteri, proposti da Menko e coll., nel 2009 includono criteri maggiori e minori. I pazienti devono soddisfare un criterio maggiore o due criteri minori per la diagnosi. I criteri maggiori includono almeno cinque fibrofolliculomi o tricodiscomi o almeno una mutazione germinale *FLCN*. I criteri minori includono cisti multiple polmonari (cisti polmonari bilaterali basali, senza causa apparente, con o senza pneumotorace spontaneo), tumore renale (prima insorgenza (< 50 anni) o cancro renale multifocale o bilaterale, oppure cancro renale con istologia mista cromofobo e oncocitico) o un parente di primo grado con BHDs<sup>6</sup>.

Gupta e coll. nel 2013 proponevano alcuni criteri diagnostici, in cui la TC ad alta risoluzione del torace (HRCT) assumeva un grosso significato.

► BHDs polmonare *definite* (HRCT polmonare caratteristica o compatibile e biopsia cutanea positiva per fibrofolliculoma o tricodiscoma oppure HRCT polmonare caratteristica o compatibile e storia familiare confermata di BHDs in un familiare di primo o secondo grado oppure HRCT caratteristica o compatibile e conferma tissutale di adenoma od oncocitoma cromofobo renale oppure HRCT caratteri-

stica o compatibile e conferma tissutale di test genetici positivi per BHDs).

- BHDs polmonare *probable* (HRCT caratteristico, esclusione di sclerosi tuberosa (*tuberous sclerosis complex* - TSC) e linfangioleiomiomatosi (LAM) e storia personale o familiare di pneumotorace oppure HRCT compatibile, esclusione di TSC e LAM e uno qualsiasi dei seguenti: storia familiare o personale di tumori renali, angiofibroma cutaneo, angiomiolipoma renale).
- BHDs polmonare *possible* (HRCT compatibile o caratteristica). Per HRCT polmonare caratteristica vengono rilevate le seguenti caratteristiche: cisti multiple a parete sottile rotonde, ellittiche o lentiformi ben definite, piene d'aria, senza struttura interna, in una distribuzione predominante basilare, mediale e subpleurica, con volume polmonare conservato o aumentato e nessun altro coinvolgimento polmonare significativo (in particolare nessuna malattia polmonare interstiziale). Mentre per la HRCT compatibile si rilevano cisti a parete sottile senza la più tipica forma ellittica o distribuzione subpleurica.<sup>7</sup>

Le ultime linee guida diagnostiche sono state proposte nel 2015 da Schmidt e Linehan e propongono che i seguenti criteri diagnostici siano indicativi della BHDs, associati a una mutazione germinale di *FLNC*: almeno 2 papule cutanee clinicamente coerenti con fibrofolliculoma/tricodiscoma e almeno 1 fibrofolliculoma istologicamente confermato; cisti polmonari bilaterali multiple localizzate principalmente nelle regioni basilari del polmone con o senza una storia di pneumotorace spontaneo che si sviluppa prima dei 40 anni, ma soprattutto con una storia familiare di queste manifestazioni polmonari; carcinomi renali cromofobici bilaterali e multifocali o tumori oncocitici ibridi, in

particolare con una storia familiare di tumori renali o diagnosticati a un'età < 50 anni; una combinazione di queste manifestazioni cutanee, polmonari o renali che si manifestano nel paziente o nei suoi familiari<sup>8</sup>.

Un corretto inquadramento multidisciplinare e genetico risulta mandatorio in questi pazienti. La diagnosi differenziale deve tenere in conto diverse sindromi ed entità patologiche per ogni organo coinvolto. Dal punto di vista dermatologico simili manifestazioni si riscontrano anche nelle sindromi da amartoma multiplo, nella sindrome di Hornstein-Knickenberg (HKS), nella TSC e nella sindrome di Brooke-Spiegler. Cisti polmonari e pneumotorace possono verificarsi anche nella LAM, nell'enfisema e nell'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans. I tumori renali sono caratteristiche della sindrome di von Hippel-Lindau e della leiomiomatosi ereditaria.

Così come non esistono linee guida internazionali per la diagnosi di BHDs, allo stesso modo non esistono raccomandazioni per la gestione e il *follow-up* di questi pazienti. Le indagini genetiche volte a riscontrare le mutazioni germinali del gene *FLCN* devono essere estese a tutti i familiari di primo grado del caso indice.

Dal punto di vista pneumologico i pazienti dovrebbero essere valutati da uno pneumologo per la presenza di cisti polmonari multiple e la valutazione del rischio di pneumotorace recidivante. I pazienti devono essere informati circa il rischio di sviluppare pneumotorace e un *follow-up* radiologico delle cisti polmonari dovrebbe essere impostato per seguirne l'evoluzione nel tempo. La TC torace ad alta risoluzione è utile per la diagnosi di cisti polmonari, ma non esistono protocolli universali per monitorare queste lesioni e il trattamento è simile a quello dei pazienti con pneumotora-

ce spontaneo non associato alla sindrome. Tutti i pazienti fumatori affetti da BHDs dovrebbero essere indirizzati verso un percorso di disassuefazione dal fumo di sigaretta.

Per quanto riguarda le lesioni cutanee il trattamento comprende la distruzione mediante elettrocauterizzazione, *curettage* e ablazione laser, ma è spesso seguito da recidive. Inoltre, dovrebbe essere implementato un esame cutaneo di tutto il corpo di *routine* per valutare e prevenire l'eventuale evoluzione maligna di lesioni pigmentate.

I pazienti con BHDs sono ad aumentato rischio di sviluppare tumori renali per tutta la vita, con un'età media di insorgenza intorno ai 50 anni. Secondo alcuni autori la sorveglianza renale con ecografia renale e/o TC addominale e/o RM addominale dovrebbe iniziare all'età di vent'anni, ma anche in questo caso non ci sono linee guida prestabilite.

## Bibliografia

- 1) BIRT AR, HOGG GR, DUBÉ WJ. *Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons*. Arch Dermatol 1977;113:1674-7.
- 2) Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: bibliographic data*. January 2022. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
- 3) NICKERSON ML, WARREN MB, TORO JR, ET AL. *Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Cancer Cell 2002;2:157-64.
- 4) SHAH RR, LAMBERT WC, SCHWARTZ RA. *Birt-Hogg-Dubé syndrome: another mTOR phenomenon*. Clin Dermatol 2022;S0738-081X(22)00104-3.
- 5) TORO JR, PAUTLER SE, STEWART L, ET AL. *Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1044-53.
- 6) MENKO FH, VAN STEENSEL MA, GIRAUD S, ET AL.; European BHD Consortium. *Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management*. Lancet Oncol 2009;10:1199-206.
- 7) GUPTA N, SEYAMA K, MCCORMACK FX. *Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Fam Cancer 2013;12:387-96.
- 8) SCHMIDT LS, LINEHAN WM. *Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome*. Nat Rev Urol 2015;12:558-69.

# Anticoagulanti orali diretti: alcune informazioni per lo pneumologo

**Andrea Melani, Sara Croce,  
Maddalena Messina, Elena Bargagli,  
Rosa Metella Refini**

## Introduzione

I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno visto una crescita esponenziale di uso dalla loro introduzione sul mercato, spodestando per la loro maneggevolezza il warfarin e gli altri antagonisti della vitamina K, usati in clinica per decenni. Alcune conoscenze sulle loro caratteristiche non possono non essere incluse nel bagaglio degli pneumologi. Per questo abbiamo fatto una breve revisione narrativa su alcune loro caratteristiche.

Al momento questa classe di farmaci include quattro principi attivi le cui caratteristiche e dosaggi sono riassunti in Tabella 1. Per lo pneumologo il principale significato dei DOAC occorre per prevenire e trattare la tromboembolia polmonare (TEP) e l'ictus in soggetti con fibrillazione atriale (FA)<sup>1-5</sup>.

## Perché i DOAC sono importanti per lo pneumologo

Molte malattie broncopolmonari sono associate a uno stato protrombotico e in

U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare,  
A.O.U. Senese, Siena, [s.croce@student.unisi.it](mailto:s.croce@student.unisi.it)

particolar modo la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Le cause sono molte: la flogosi sistemica, lo stress ossidativo associato all'ipossiemia, la scarsa mobilità, il concomitante tabagismo. Fatto sta che la BPCO è fortemente associata ad aumentato rischio di TEP, FA e *stroke*. Questo rischio si accentua durante le riacutizzazioni bronchitiche. Recenti dati suggeriscono una prevalenza di TEP attorno al 10% nei soggetti con riacutizzazione di BPCO. Le neoplasie, e fra queste anche quella polmonare, sono altresì fattori di rischio per TEP. La BPCO è inoltre una frequente causa, associata in modo indipendente, di comparsa e ricorrenza di FA, rilevabile in oltre il 10% dei casi con peggioramento della prognosi e qualità di vita.

## Alcune caratteristiche e interazioni dei DOAC

- Dabigatran etexilato è un profarmaco, che viene rapidamente idrolizzato da esterasi plasmatiche al composto attivo dabigatran dopo somministrazione orale. Le capsule di dabigatran vanno ingerite intatte e non masticate; non può

Farmaco	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
<b>Eliminazione</b>	renale 80% epatica 20%	renale 65% epatica 35%	renale 30% epatica 70%	renale 50% epatica 50%
<b>Biodisponibilità in % dose</b>	6-7%	80-100% 66% a digiuno	50%	60%
<b>Volume di distribuzione in litri</b>	60	60	25	105
<b>Schema posologico</b>	bid	oid	bid	oid
<b>Dosaggi disponibili in mg</b>	75 <sup>1</sup> -110 <sup>2</sup> -150 <sup>3</sup>	2,5 <sup>4</sup> -10-15 <sup>5</sup> -20	2,5-5-10 <sup>6</sup>	30-60 <sup>7</sup>

**Tabella 1.** Alcune caratteristiche degli anticoagulanti orali diretti (DOAC). Legenda: bid = due volte al giorno; oid = una volta al giorno; CrCl = *clearance* della creatinina; <sup>1</sup> = FDA ha approvato il dosaggio di 75 mg bid se CrCl < 30 ml/min, mentre è sconsigliato se CrCl < 15 ml/min; in Europa è sconsigliato se CrCl < 30 ml/min; <sup>2</sup> = il dosaggio da 110 mg bid è approvato in FA con età > 80 anni o > 75 anni se conomita almeno un fattore di rischio per sanguinamento; <sup>3</sup> = indicato se CrCl > 30 ml/min; <sup>4</sup> = il dosaggio pari a 2,5 mg viene di solito associato ad antiaggreganti; <sup>5</sup> = è consigliato a dose di 15 mg oid se CrCl < 50 ml/min; è sconsigliato < 30 ml/min; <sup>6</sup> = è consigliato a dose di 2,5 mg bid se CrCl < 30 ml/min; FDA ha approvato lo stesso dosaggio anche se CrCl < 15 ml/min, mentre l'utilizzo è sconsigliato in Europa; si raccomanda una riduzione della dose anche quando sono soddisfatti due dei tre criteri che prevedono età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg e creatinemia ≥ 1,5 mg/d; <sup>7</sup> = è consigliato a dose di 30 mg oid se CrCl < 50 ml/min o peso < 60Kg; è da notare un *black warning* di FDA se CrCl > 95 ml/min, come può per esempio occorrere negli obesi, visto il discreto incremento in questa popolazione di *stroke* ischemico.

essere somministrato tramite sondini nasogastrici o in portatori di PEG. Dabigatran richiede un ambiente acido per l'assorbimento e la somministrazione concomitante di antiacidi ne riduce circa del 20% la biodisponibilità, cosa che peraltro non sembra avere rilevanza clinica. Dabigatran è l'unico DOAC che non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450. Viene eliminato principalmente dai reni ed è l'unico DOAC che può essere rimosso almeno in parte mediante emodialisi. Inibitore diretto della trombina, esiste un antidoto, idarucizumab, un frammento di anticorpo monoclonale che si lega direttamente a dabigatran e in 15 minuti dalla somministrazione ripristina l'emostasi; è raccomandato per emorragie pericolose per la vita.

► Rivaroxaban è un farmaco attivo abitualmente assunto con il cibo specie per la minore variabilità interindividuale di assorbimento a stomaco pieno. Non ha controindicazione a frantumare le com-

presse e mescolarle con acqua per facilitarne la somministrazione, come anche apixaban ed edoxaban, con cui condivide anche il meccanismo di azione, inibitorio verso il fattore Xa della coagulazione. È anche approvato il suo uso per prevenire eventi cardiovascolari dopo sindrome coronarica acuta, in vasculopatie arteriose periferiche e nella profilassi della trombosi venosa profonda in interventi di sostituzione di anca e ginocchio (quest'ultima indicazione esiste anche per apixaban e per la sola anca per dabigatran).

► Apixaban è assorbito principalmente nel tratto gastrointestinale superiore e l'uso va evitato in soggetti con resezioni intestinali o/e colectomie. Andexanet alfa è una variante del fattore Xa geneticamente modificato che lega e sequestra rivaroxaban e apixaban e può essere usato come antidoto in emorragie pericolose per la vita da questi farmaci.

► Edoxaban viene assorbito prevalentemente dal tratto gastrointestinale supe-

riore e il cibo non ne pregiudica l'assorbimento; può essere erogato tramite un sondino nasogastrico.

Sebbene i DOAC abbiano meno interazioni rispetto ai dicumarolici, alcune di esse, riportate in Tabella 2, sono importanti e coinvolgono specialmente inibitori e induttori della glicoproteina-P (pgp) e del CYP3A4, un isoenzima della famiglia del citocromo P450 che metabolizza i farmaci. La pgp è una proteina di trasporto usata per estromettere molecole attraverso la membrana cellulare, un meccanismo protettivo contro la potenziale tossicità di sostanze esogene, farmaci inclusi. Evidenze suggeriscono che la glicoproteina-P e il CYP3A4 operino in maniera coordinata relativamente alle interazioni farmacologiche, dal momento che molti farmaci substrati della glicoproteina-P lo sono anche del CYP3A4. Così, l'assunzione contemporanea di un farmaco inibitore della glicoproteina-P e del CYP3A4 porterà a un incremento delle concentrazioni del DOAC e viceversa per gli induttori.

### Clinica

Esistono ormai dati clinici robusti a supportare che i DOAC sono efficaci e sicuri almeno quanto gli anticoagulanti dicumarolici. Le esperienze dal mondo reale sembrano confermare risultati degli studi controllati. Questi aspetti sono stati recepiti dalle principali linee guida del settore che considerano i DOAC agenti di prima scelta per il trattamento della TEP e per la prevenzione dell'ictus in soggetti con FA non valvolare. I DOAC sono sicuri ed efficaci anche in soggetti con età molto avanzata. L'American Society of Hematology (ASH) ha valutato anche l'aspetto costo-beneficio rilevando come il trattamento con DOAC risulti più conveniente di quello con dicumarolici. Gli antagonisti della vitamina K restano raccomandati per i pazienti

#### Principali farmaci inibitori glicoproteina-P e/o CYP3A4

dronedarone  
verapamil  
amiodarone  
chinidina  
macrolidi  
tacrolimus  
ritonavir  
ketoconazolo  
ciclosporina  
imatinib  
crizotinib  
antidepressivi del tipo SSRI  
iperico (erba di S. Giovanni)

#### Principali farmaci induttori glicoproteina-P e/o CYP3A4

rifampicina  
desametasone  
carbamazepina  
fenobarbital  
fenitoina  
levetiracetam  
acido valproico  
doxorubicina  
vinblastina  
sunitinib  
vandetanib

**Tabella 2.** Principali interazioni farmacologiche degli anticoagulanti orali diretti (DOAC): a) l'uso concomitante di macrolidi, chinidina, verapamil, amiodarone suggerisce un dosaggio ridotto di dabigatran, che è controindicato utilizzando dronedarone e ketoconazolo; b) l'uso concomitante di amiodarone e verapamil suggerisce cautela con rivaroxaban, che è controindicato utilizzando ketoconazolo; c) l'uso concomitante di chinidina, verapamil, amiodarone non richiede aggiustamento nella dose di apixaban, mentre maggiore cautela va posta con dronedarone; non raccomandato uso associato di apixaban con ketoconazolo, macrolidi e rifampicina; d) l'uso concomitante di verapamil, amiodarone e chinidina non richiede aggiustamento nella dose di edoxaban, mentre con ketoconazolo, itraconazolo, macrolidi e dronedarone la dose deve essere ridotta a 30 mg/die. Evitare uso di edoxaban con rifampicina; e) l'uso di DOAC non è indicato o richiede grande cautela nel concomitante utilizzo di antivirali anti-epatite C; f) l'uso concomitante di DOAC con antiinfiammatori non steroidei e antiaggreganti aumenta il rischio di sanguinamento.

con valvole meccaniche e fibrillazione atriale valvolare. Abitualmente i DOAC non sono usati in soggetti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, in gravidanza, allattamento e assorbimento ridotto come nei casi di chirurgia bariatrica. I dati di utilizzo con DOAC sono meno robusti in soggetti con un peso corporeo >120 kg o <50 Kg e probabilmente il dosaggio dovrebbe essere individualizzato.

Rispetto ai dicumarolici, i DOAC hanno un dosaggio fisso, non richiedono il periodico monitoraggio ematico del rapporto internazionale normalizzato (INR, che ha *range* ottimale di lavoro con i dicumarolici fra 2 e 3), hanno minori interazioni farmaco-cibo e una maggiore rapidità dell'azione terapeutica.

L'eparina rimane la prima scelta in soggetti con TEP acuta e instabilità emodinamica, ma i DOAC possono essere usati *ab initio* per trattare anche ambulatorialmente trombosi venose profonda e alcune forme meno gravi di embolia polmonare secondo valutazione con *score* di rischio, come il *simplified-pesi-pulmonary-embolism-severity-index* (PESI semplificato)<sup>6</sup>.

Al contrario, il trattamento tradizionale dell'episodio acuto di TEP prevede l'uso sottocutaneo di eparina non frazionata a basso peso molecolare per un minimo di cinque giorni, e poi il tempo necessario di embricazione con il dicumarolico fino a ottenere e mantenere per un minimo di 24 ore il *range* terapeutico utile con l'anticoagulante orale. Se il primo episodio di TEP è legato a circostanze non ripetibili, come un intervento di chirurgia o altro fattore reversibile, il trattamento anticoagulante è mantenuto circa 3-6 mesi; se non reversibile e il rischio di sanguinamento è basso o medio, anche per tempi più lunghi con controlli annuali.

L'eparina a basso peso molecolare continua a essere usata nel trattamento dei sogget-

ti con TEP e tumore attivo, ma vi è crescente evidenza di efficacia e sicurezza per l'uso di DOAC in questa popolazione. In particolare edoxaban, rivaroxaban e apixaban sono stati confrontati agli eparinici in vari studi clinici. Le linee guida ASH raccomandano i DOAC come trattamento di prima scelta in basso rischio di sanguinamento, funzionalità renale normale e non usando farmaci antitumorali con note interazioni farmacologiche, ma con attenzione nei soggetti ad alto rischio di sanguinamento nei tumori del sistema gastrointestinale o genitourinario. Con rivaroxaban e apixaban il trattamento è quello convenzionale, l'impiego di edoxaban richiede 5 giorni di anticoagulante parenterale, prima di iniziare il trattamento con la dose giornaliera standard di 60 mg. A ogni visita dovrebbero essere eseguite valutazioni del rischio di sanguinamento; la terapia deve essere continuata a tempo indeterminato nei pazienti con tumore attivo, in chemioterapia e molteplici fattori di rischio di TEP.

In FA l'anticoagulazione è raccomandata nei soggetti a rischio di ictus, valutato con *score* come il CHADS<sub>2</sub><sup>7</sup>. L'American Academy of Family Physicians raccomanda l'uso di anticoagulanti con punteggio CHADS<sub>2</sub> superiore a 1. Rispetto ai dicumarolici i DOAC garantiscono una riduzione dell'incidenza di ictus dal 21 al 35% e una riduzione dell'incidenza di emorragia intracranica di dal 33 al 60%. Il rischio di altri sanguinamenti è comparabile (non superiore). Per valutare il rischio di sanguinamento nei soggetti con FA possono essere usati punteggi come HAS-BLED<sup>8</sup>.

Non ci sono studi comparativi randomizzati dei quattro DOAC in uso. Le linee guida non fanno differenze e la scelta dovrebbe avvenire sulla base della preferenza del paziente (per esempio frequenza di somministrazione una o due volte al giorno), i dati clinici e l'esperienza del clinico.

In generale, i DOAC non vengono utilizzati nei casi di grave insufficienza epatica; dabigatran è il farmaco della classe in cui meno importante è l'eliminazione dal fegato. In particolare apixaban non deve essere somministrato nei casi in cui i livelli sierici di transaminasi sono più del doppio del limite superiore, mentre rivaroxaban ed edoxaban non sono raccomandati quando i livelli di transaminasi sono tre volte il limite superiore. Nei pazienti con insufficienza renale avanzata, l'uso del DOAC appare meno sicuro, dato il numero limitato di studi clinici che ne hanno testato l'efficacia e la sicurezza. Alcune indicazioni sono date in Tabella 1. Alcuni studi suggeriscono che la stima della *clearance* della creatinina eseguita dai clinici con l'equazione di Cockcroft-Gault possa sovrastimare la funzione renale, in particolare nell'insufficienza renale cronica avanzata e nei pazienti di peso >100 kg. D'altronde la terapia anticoagulante orale con dicumarolici è associata a un aumento della nefropatia e della calcificazione renale-vascolare e in alcuni casi con insufficienza renale la terapia con DOAC potrebbe risultare più vantaggiosa. Usando i DOAC un approccio prudente è controllare la funzione epato-renale all'inizio del trattamento, almeno dopo 3 mesi, e poi ogni anno. Qualsiasi condizione che peggiori la funzionalità renale (infezioni, insufficienza cardiaca acuta, uso di farmaci potenzialmente nefrotossico) richiede valutazioni aggiuntive. Alcuni test della coagulazione possono essere utili a confermare un sovradosaggio per alcuni DOAC. Il test relativo al tempo di protrombina (PT) può essere usato per rivaroxaban ed edoxaban e quando normale esclude concentrazioni sopraterapeutiche; il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) può essere usato per dabigatran ed edoxaban e se normale esclude abitualmente concentrazioni ematiche sopraterapeutiche.

Effetti avversi sono relativamente rari con DOAC e il sanguinamento è il principale. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale è risultato maggiore con rivaroxaban, dabigatran ed edoxaban ad alta dose, ma non con apixaban ed edoxaban a bassa dose. In procedure invasive minori come estrazioni dentarie, cataratta, applicazione di *pacemaker*, infiltrazione intrarticolari non si richiedono interruzioni del DOAC, invece indicate per anestesia spinale, neurochirurgia, cardiocirurgia e anche *by-pass* coronarici dove la sospensione deve avvenire 48 ore prima dell'intervento e riprese dopo 2 giorni (6-12 ore per procedure meno invasive).

## Bibliografia

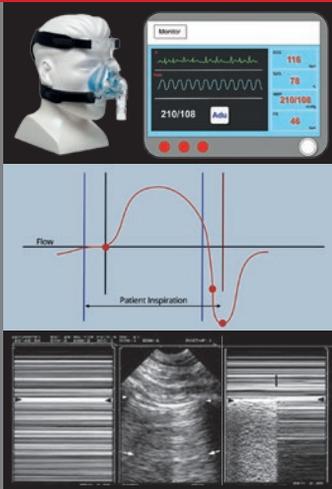
- 1) JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, ET AL. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-51.
- 2) KONSTANTINIDES SV, MEYER G, BECATTINI C, ET AL.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- 3) ORTEL TL, NEUMANN I, AGENO W, ET AL. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
- 4) KAKKOS SK, GOHEL M, BAEKGAARD N, ET AL. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
- 5) FARGE D, FRERE C, CONNORS JM, ET AL.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23:e334-47.
- 6) MDCalc. Simplified PESI (Pulmonary Embolism Severity Index). <https://www.mdcalc.com/calc/1247/>
- 7) MDCalc. CHADS<sub>2</sub> Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk. <https://www.mdcalc.com/calc/40/chads2-score-atrial-fibrillation-stroke-risk>
- 8) MDCalc. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk. <https://www.mdcalc.com/has-bleed-score-major-bleeding-risk>

## 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

sintex  
EDITORIA



# NUOVA EDIZIONE

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: broccatura

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)

# Timing, indicazione e gestione della tracheotomia nel paziente respiratorio

**Antonio Cennamo**

## Terminologia

Per tracheotomia si intende un'apertura temporanea della parete tracheale e della cute, con conseguente comunicazione tra la trachea e l'ambiente esterno, che consenta passaggio di aria ed efficace respirazione. L'apertura viene mantenuta pervia dal posizionamento di una cannula.

La tracheostomia è la creazione di un'apertura permanente della trachea, tramite abboccamento della breccia tracheale alla cute degli anelli tracheali (mediante sutura), con conseguente contatto diretto con l'ambiente esterno.

## Tecniche

Per la tracheotomia esiste la tecnica chirurgica o percutanea.

La tracheotomia chirurgica prevede un'incisione a forma di H o di U a livello dei primi anelli tracheali al di sopra (tracheotomia sopraistmica), al di sotto (sottoistmica), o attraverso (transistmica) l'istmo della tiroide.

Per la tecnica percutanea, esistono due approcci: anteriore e translaringeo. Nel primo caso è prevista una puntura percutanea tra il secondo e il terzo anello tracheale con un ago 14G e l'avanzamento di una guida metallica attraverso il lume dell'ago. Sulla guida viene effettuata o una dilatazione con apposita pinza curva (tecnica Griggs) oppure vengono inseriti dei dilatatori di calibro crescente (tecnica Ciaglia)<sup>1</sup>.

La tecnica di Frova (*PercuTwist*) prevede l'uso di un dilatatore con parte conica a vite autofilettante che penetra in trachea seguendo la guida metallica.

La minitracheostomia o cricotiroideotomia, usata in emergenza, consiste in un'incisione a livello della membrana cricotiroidea con posizionamento di cannula scuffiata di piccolo diametro.

L'approccio translaringeo secondo Fantoni, invece, comporta l'inserimento di una guida metallica in trachea per via percutanea spinta fino alla bocca a cui si ancora una particolare cannula munita di dilatatore che poi viene trascinato fino alla parete tracheale anteriore dilatandola fino al posizionamento della cannula.

U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli  
antonio.cennamo@aocardarelli.it

### Indicazioni alla tracheotomia<sup>2</sup>

- ▶ Mantenere pervia la via respiratoria bypassando ostruzioni delle vie respiratorie alte.
- ▶ Rimozione di secrezioni.
- ▶ Ventilazione a pressione positiva a lungo termine.
- ▶ Prevenire aspirazioni gastriche.
- ▶ Anomalie congenite del tratto laringotracheo-bronchiale e dei centri del respiro.
- ▶ In pazienti intubati che necessitano di ventilazione assistita prolungata.
- ▶ Diminuzione dello spazio morto tracheale.

### Timing

La tracheotomia può essere effettuata in emergenza o in elezione in pazienti già intubati. Una tracheotomia d'emergenza è necessaria quando risulti impossibile l'intubazione o accedere in alcun altro modo alle prime vie aeree in paziente affetto da insufficienza respiratoria acuta.

In elezione la tracheotomia viene solitamente effettuata nel momento in cui l'intubazione tracheale si protrae per troppo tempo. La *Consensus conference on artificial*

*airways in patients receiving mechanical ventilation* del 1989<sup>3</sup> suggerisce di non superare i 7 giorni. La tracheotomia precoce faciliterebbe lo svezzamento ventilatorio, la riduzione della sedazione e le infezioni. Tuttavia, in letteratura c'è discordanza circa l'individuazione del *timing* giusto per tracheotomizzare il paziente intubato. Sicuramente è stato dimostrato che possono beneficiare di una tracheotomia precoce pazienti con alta probabilità di ventilazione meccanica prolungata: pazienti con trauma cranico, lesioni del midollo spinale, patologie neurochirurgiche e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) in ventilazione meccanica. Sono necessari strumenti per prevedere con precisione quali pazienti andranno incontro a intubazione prolungata<sup>4</sup>.

### Complicanze

Le complicanze della tracheotomia si manifestano in tempi diversi (Tabella 1)<sup>5</sup>:

#### Cannule tracheali

La cannula tracheale è costituita da tre parti: una cannula esterna che mantiene pervia la tracheotomia dotata di una flan-

Complicanza immediate (intra-operatorie)	Complicanze tardive (post-operatorie)	Complicanze a lungo termine
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ emorragia</li> <li>▶ pneumotorace</li> <li>▶ pneumomediastino</li> <li>▶ enfisema sottocutaneo</li> <li>▶ lesioni esofagee</li> <li>▶ dislocazione della cannula</li> <li>▶ collasso respiratorio e cardiocircolatorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ostruzione della via respiratoria</li> <li>▶ emorragia</li> <li>▶ infezioni stomali</li> <li>▶ infezioni polmonari</li> <li>▶ lesioni tracheali con formazione di tessuto cicatriziale da pressione, infezioni o sfregamento</li> <li>▶ dislocazione della cannula</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ assottigliamento ed erosione tracheale</li> <li>▶ fistole tracheo-esofagee</li> <li>▶ granulomi</li> <li>▶ riduzione di calibro, stenosi delle vie aeree</li> <li>▶ mancata richiusura spontanea dello stoma dopo decannulazione</li> </ul>

**Tabella 1.** Complicanze della tracheotomia.

gia ancorata a fascette di stoffa, una controcannulla che si inserisce al suo interno e un mandrino a punta smussa che ne guida l'inserzione. I materiali impiegati nella loro costruzione sono il nylon, il polivinilcloruro (PVC), teflon, silicone e argento. Il PVC è tra i materiali più utilizzati, essendo atossico, termosensibile e radiopaco. Anche le cannule in silicone sono molto comuni in quanto ben tollerate e sterilizzabili ma sono costose, con elevato attrito di superficie ed elevata tendenza a riassumere la forma originale

#### *Classificazione cannule*

Le cannule tracheali si possono distinguere in cuffiata, non cuffiata, fenestrata o con il lume di aspirazione addizionale.

Le cannule cuffiate (Figura 1 - A e B) sono provviste di un manicotto esterno (o cuffia), gonfiabile a bassa pressione (non superiore ai 20/25 cmH<sub>2</sub>O) che permette la tenuta sulla parete tracheale. La cuffia può causare ulcere da pressione alla parete tracheale che si possono evitare utilizzando cannule a doppia cuffiatura o cuffiature a bassa pressione, oppure sgonfiando pe-

riodicamente la cuffia. La cuffia garantisce volumi costanti durante la ventilazione meccanica e previene inalazioni di materiale refluito dallo stomaco quando la tosse e deglutizione sono inefficaci.

Le cannule non cuffiate sono sprovviste di cuffia. Vengono utilizzate in pazienti con respiro spontaneo che non necessitano di ventilazione assistita, con deglutizione efficace e che necessitano di aspirazioni frequenti, durante il *training* di svezzamento della tracheotomia. Presentano ridotto rischio di ulcere da pressioni, permettono fonazione a cannula chiusa e facilitano il *nursing* gestionale.

Le cannule fenestrato sono dotate di un'apertura ovale. Possono essere utilizzate quando tosse e deglutizione sono integre durante lo svezzamento ventilatorio. Sono dotate di controcannulla e possono essere cuffiate o non cuffiate (Figura 2). Quelle cuffiate permettono sia la ventilazione meccanica sia la fonazione.

Infine, ci sono le cannule con lume d'aspirazione addizionale che consentono l'aspirazione delle secrezioni subglottiche prima della scuffiatura.



**Figura 1.** Cannule tracheali cuffiate: con controcannulla (A), senza controcannulla (B).



**Figura 2.** Cannula tracheale fenestrata non cuffiata.

### Gestione della tracheotomia

#### *Sostituzione della cannula tracheale*

La sostituzione della cannula tracheale è un momento delicato soprattutto al primo cambio cannula, in quanto il “tunnel” tracheotomico non è ancora ben stabilizzato. Generalmente si raccomanda di non sostituire la cannula prima di 4 giorni dal suo posizionamento. Se ciò non fosse possibile, è opportuno utilizzare un catetere da aspirazione come guida per la reincannulazione. Procedimento di sostituzione della cannula: si posiziona il paziente col capo in iperestensione, si detende la cuffia (se presente), vengono eliminati i lacci, si rimuove la cannula, si deterge e poi si asciuga la cute peristomale, quindi viene inserita la cannula con la punta nello stoma partendo da “ore 9” e una volta sicuri di essere in trachea si ruota di 90° spingendola inferiormente. Si toglie il mandrino e si fissa la cannula alle fettucce. Si inserisce infine la controcannula. Si monitora il paziente per 24h.

#### *L’aspirazione tracheale*

La tracheotomia favorisce l’ipersecrezione tracheo-bronchiale per scarsa umidificazione dell’aria a causa del *by-pass* delle vie aeree superiori con aumentato rischio di infezioni e ostruzioni del lume tracheale o della cannula. È necessario, quindi, aspi-

rare frequentemente le secrezioni e medicare lo stoma.

L’aspirazione necessita di un catetere di aspirazione da 10F-16F con bassa pressione (80-120 mmHg). Il catetere deve essere sempre in movimento evitando di introdurlo troppo in profondità.

#### *Rimozione della cannula tracheostomica*

La decannulazione dovrebbe essere precoce, quando il paziente abbia tosse e deglutizione efficace, basso fabbisogno di aspirazione e non necessita di ventilazione meccanica da 24-36h<sup>6</sup>. Sono disponibili diversi metodi: la graduale riduzione del calibro della cannula tracheostomica, o la chiusura progressiva di cannula tracheostomica fenestrata con tappo o valvola fonatoria fino a quando non viene tollerata per 48h. È necessario monitoraggio pre e post-decannulazione. A meno di complicazioni si procede semplicemente alla rimozione della cannula, lo stoma tenderà a chiudersi spontaneamente.

### Bibliografia

- 1) CIAGLIA P, FIRSHING R, SYNIEK C. *Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report.* Chest 1985; 87:715-9.
- 2) COLOMBO E. *Quaderni monografici di aggiornamento. Le tracheotomie.* Roma: Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani (AOOI), 2001.
- 3) PLUMMER AL, GRACEY DR. *Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation.* Chest 1989;96:178-80.
- 4) CHEUNG NH, NAPOLITANO LM. *Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes.* Respir Care 2014;59:895-919.
- 5) CORBETTA L. *Complicazioni e gestione delle tracheotomie.* Traduzione autorizzata da: Johns Hopkins Medicine Website, 2019.
- 6) MEHTA C, MEHTA Y. *Percutaneous tracheostomy.* Ann Card Anaesth 2017;20:S19-25.

# Telemedicina: applicazioni in Pneumologia pediatrica

**Alessandro Onofri**  
**Nicola Ullmann**  
**Renato Cutrera**

I progressi tecnologici hanno guidato la rapida evoluzione della telemedicina, un campo in espansione della Medicina che utilizza le telecomunicazioni per connettere paziente e clinico a distanza. Il termine “telemedicina”, è in uso dagli anni Sessanta quando cominciarono a diffondersi sistemi di telecomunicazione, come telegrafo, radio e telefono, per trasmettere i dati dei pazienti.

Con il diffondersi dell'uso delle telecomunicazioni finalizzate allo scambio di informazioni cliniche, parallelamente al progresso tecnologico in tale ambito, si delineò l'ambito applicativo della telemedicina che fu definita come: “l'uso delle tecnologie di informazione e comunicazione elettronica per fornire e supportare l'assistenza sanitaria quando i partecipanti sono distanti”.

La telemedicina negli ultimi anni, in particolare con i progressi tecnologici costanti nonché dopo la diffusione della pandemia da SARS-CoV-2, è in progressiva espansione nella sua applicazione. La tecnologia

informatica è sempre più affidabile e meno costosa e vi è sempre un maggior utilizzo di videoconferenze o scambio di *file*, immagini e video tramite *e-mail* o messaggi.

Il servizio di telemedicina si può esprimere in forma:

- ▶ asincrona, quando non c'è un'interazione in tempo reale (scambio di informazioni, immagini, video, con interpretazione differibile nel tempo);
- ▶ sincrona, sottintende un'interazione in tempo reale tra i partecipanti come il teleconsulto tramite videoconferenza.

I diversi tipi di servizi erogabili con l'uso di sistemi di telemedicina in ambito pediatrico sono riassunti in Tabella 1.

In Pediatria la telemedicina ha lo scopo di migliorare l'assistenza al paziente e la qualità della stessa. Uno dei benefici maggiori è la capacità di aumentare l'accesso alle cure ovunque il paziente si trovi. È uno strumento che consente ai pazienti che vivono in zone geografiche spesso lontane dal centro ospedaliero di riferimento di poter mantenere un contatto costante.

Un altro vantaggio è la riduzione dei tempi di attesa per visite specialistiche di

SERVIZIO	MODALITÀ	FUNZIONAMENTO
<b>Televisita</b>	Interazione a distanza in tempo reale con comunicazione audio-video (con possibilità di scambiare documenti clinici in formato digitale e integrazione con altre modalità di comunicazione)	È un'alternativa valida alla visita in presenza. Costituisce un atto medico ed è seguita dalla formulazione di un referto clinico. È appropriata, sicura e utile soprattutto per pazienti conosciuti e in <i>follow-up</i>
<b>Telemonitoraggio</b>	Monitoraggio di parametri clinici del paziente eseguito mediante l'utilizzo di dispositivi medici indossati dal paziente o collocati in prossimità dello stesso	Utile per il monitoraggio a lungo termine del paziente cronico. Può essere utilizzato anche a fini di prevenzione
<b>Teleconsulto</b>	Consiste nell'interazione tra professionisti sanitari da remoto. Può essere condotta in assenza o meno del paziente ed è seguita dalla formulazione di un referto clinico	Strumento importante per il coordinamento tra diversi professionisti nel percorso di cura del paziente. In particolare tra il Pediatra di Libera Scelta e gli specialisti ospedalieri
<b>Teleriabilitazione</b>	Utilizzo della telemedicina per le attività di riabilitazione	Strumento utile per proseguire a domicilio attività riabilitative e per monitoraggio della corretta esecuzione delle manovre
<b>Coaching a distanza</b>	Attività di tutoraggio per conferire specifiche abilità al paziente, alla famiglia e/o al <i>caregiver</i> , in operazioni utili per la salute del paziente stesso	Ampio spettro di applicazione (manovre su dispositivi, medicazioni, utilizzo di <i>device</i> , etc.)

**Tabella 1.** Servizi erogabili in ambito pediatrico.

*follow-up* e rappresenta uno strumento rapido ed efficace per le famiglie per poter ottenere supporto dai clinici di riferimento.

La telemedicina ha avuto un aumento esponenziale del suo utilizzo in Pediatria negli ultimi dieci anni. È stata utilizzata con successo in Neonatologia, Terapia Intensiva, Oftalmologia, nello *screening* e nel *follow-up* del paziente prematuro, per le malattie croniche come il diabete e la fibrosi cistica, in Psicologia e Dermatologia.

In ambito pneumologico pediatrico sono già descritte diverse esperienze di successo nell'utilizzo della telemedicina. Di seguito riportiamo le applicazioni più

consolidate e utilizzate all'interno della nostra U.O.C. di Broncopneumologia presso l'Ospedale "Bambino Gesù" di Roma.

### **Televisita nei pazienti affetti da patologia respiratoria cronica**

Durante il periodo di *lockdown* imposto per l'epidemia da coronavirus i pazienti regolarmente seguiti, perché affetti da patologie croniche, si sono ritrovati soli e senza il supporto medico che normalmente ricevevano. Alla luce del disagio che i nostri pazienti pediatrici potevano vivere, è nato il nostro approccio verso una Medicina più moderna, informatizzata e che potesse

in qualche modo cercare di seguire ugualmente i nostri pazienti, nonostante le distanze. È iniziata così l'attività di televisita rivolta ai pazienti affetti da discinesia ciliare primaria, asma grave o insufficienza respiratoria cronica in ventilazione domiciliare.

Le televisite non sono, nel nostro caso, finalizzate alla diagnosi, ma si tratta di un supporto di carattere medico-sanitario, non sostitutivo ma integrativo delle attività cliniche tradizionali. Sono stati inclusi nel nostro programma tutti i pazienti noti all'Unità operativa che non necessitavano di ricovero ospedaliero, in condizioni cliniche stabili e con adeguate possibilità di utilizzo dei supporti tecnologici necessari.

Il *team* presente al momento della televisita è composto da personale medico, infermieristico e dai fisioterapisti respiratori.

Il momento della televisita è rappresentato dal colloquio con i genitori in presenza del paziente. Si compila un questionario che verte sullo stato di salute del piccolo paziente, indagando su eventuali riacutizzazioni respiratorie, necessità di effettuare cicli di antibiotico-terapia, frequenza di utiliz-

zo e aderenza alla fisioterapia respiratoria, aumento delle secrezioni, qualità di vita del paziente, continuità nell'assistenza domiciliare, nella fornitura del materiale di consumo e nell'assistenza tecnica sui dispositivi in utilizzo a casa dal paziente (ventilatore, ausili per fisioterapia respiratoria, etc.).

Con il personale infermieristico e con i fisioterapisti viene effettuato eventuale addestramento a manovre riabilitative poco chiare al *caregiver*/familiari e si fornisce assistenza su eventuali problematiche di approvvigionamento di materiale di consumo.

La tempistica di necessità di una nuova televisita viene stabilita in base alle problematiche emergenti al momento della visita.

### **Telemonitoraggio e ventilazione domiciliare**

La ventilazione meccanica domiciliare è diventata un trattamento consolidato per i bambini con insufficienza respiratoria cronica. Il numero dei pazienti pediatrici in ventilazione domiciliare è in costante crescita così come le indicazioni all'utilizzo della protesi ventilatoria, soprattutto



to in modalità non invasiva (NIV). I dati provenienti dal ventilatore possono essere raccolti manualmente tramite mezzi fisici (*memory card*, chiave USB) ovvero tramite piattaforme *cloud* che evitano laboriosi trasferimenti manuali e consentono un monitoraggio più frequente dei pazienti. I dati vengono generalmente trasmessi alla piattaforma *cloud* una volta al giorno. È previsto un riepilogo dei dati pre-analizzati oltre che la possibilità di visualizzare i grafici di dettaglio della ventilazione.

Una volta che i dati sono stati caricati sulla piattaforma *cloud*, possono essere consultati dai medici utilizzando codici di accesso protetti.

Diversi studi in letteratura hanno riportato l'uso e l'efficacia dell'utilizzo della telemedicina per il *follow-up* dei bambini in ventilazione meccanica domiciliare, con un crescente interesse per questa tipologia di monitoraggio da remoto. Alcuni studi in letteratura hanno dimostrato anche l'utilità dell'aggiunta ai dati del ventilatore anche del monitoraggio di SpO<sub>2</sub> e/o della misurazione continua della CO<sub>2</sub> per via transcutanea e dei valori della spirometria.

I dati provenienti dal ventilatore vengono scaricati e analizzati dal personale medico per poi confrontarli con i dati clinici riferiti dalla famiglia e/o dal paziente.

I vantaggi di tali approcci sono innumerevoli. Con lo sviluppo dei suddetti strumenti di monitoraggio avanzati, le variabili che precedentemente erano esclusivamente registrate nei laboratori del sonno possono essere monitorate a domicilio del paziente. Questo ovviamente si riflette su una migliore possibilità di monitoraggio e *follow-up* del paziente. Nelle famiglie la televisita e il telemonitoraggio determinano un impatto positivo in quanto aumentano la sicurezza rispetto alla gestione della ma-

lattia di base e all'utilizzo della ventilazione domiciliare a lungo termine ove prevista. Inoltre, l'utilizzo degli strumenti di telemedicina, come il teleconsulto, permette anche di avviare discussioni in tempo reale con il paziente o con i professionisti che lo seguono a domicilio e la famiglia; infine, permette la trasmissione dei dati clinici, il monitoraggio di SpO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> transcutaneo e, ove disponibile, perfino l'invio dei dati relativi alla spirometria.

Una delle principali limitazioni nell'utilizzo della telemedicina è la necessità di possedere una tecnologia adeguata da parte del paziente: tale esigenza determina l'esclusione dei ceti sociali più poveri e disagiati. Altre barriere significative sono rappresentate dalle necessità di rimborso dei costi, dalla necessità di protezione dei dati sensibili e della *privacy*, nonché di definire adeguatamente le responsabilità nell'utilizzo degli strumenti di telemedicina.

È essenziale, in conclusione, perseguire lo sviluppo di una telemedicina che sia il più inclusiva possibile sfruttando le sue immense potenzialità anche in ambito pneumologico pediatrico e in particolare sfruttando la sua capacità di superare le barriere della distanza e del tempo al fine di migliorare l'assistenza al paziente e alla sua famiglia.

### Bibliografia di riferimento

- CHUO J, WEBSTER KA. *Practical use of telemedicine in the chronically ventilated infant*. Semin Fetal Neonatal Med 2019;24:101036.
- ONOFRI A, PAVONE M, DE SANTIS S, ET AL. *Built-in software in children on long-term ventilation in real life practice*. Pediatr Pulmonol 2020;55:2697-705.
- UTIDJIAN L, ABRAMSON E. *Pediatric telehealth: opportunities and challenges*. Pediatr Clin North Am 2016;63:367-78.
- ZUNDEL KM. *Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship*. Bull Med Libr Assoc 1996;84:71-9.



# UN TEAM PREZIOSO PER IL SUCCESSO DI QUALITA'

**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

# Reazioni avverse al vaccino anti-SARS-CoV-2: il ruolo delle cutireazioni con polietilenglicole e polisorbato

**Linda Borgonovo**  
**Marta Piantanida**

Per far fronte all'emergenza pandemica dovuta al virus SARS-CoV-2, dall'inizio del 2021 sono stati resi disponibili 3 vaccini a vettore adenovirale (AstraZeneca, Janssen, Sputnik), 2 vaccini a mRNA (Pfizer, Moderna), 2 vaccini virali inattivati (Sinovac, Sinopharm) e 1 vaccino proteico (Novavax), approvati per uso di emergenza.

Globalmente, tali vaccini hanno dimostrato un'efficacia variabile dal 62 al 95% nel ridurre l'infezione sintomatica, ma > 95% nel ridurre infezioni gravi/critiche e le ospedalizzazioni.

Il 9 dicembre 2020 venivano rese note dalle agenzie di stampa due reazioni anafilattiche occorse dopo somministrazione delle prime 500 dosi di vaccino Pfizer nel Regno Unito (incidenza 0,4%). Il giorno seguente la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ha rilasciato la seguente dichiarazione: *"People who have a history of a significant allergic reaction to a vaccine, medicine, or food or who have been advised to carry an adrenaline autoinjector,*

*should not receive the Pfizer/BioNtech COVID-19 vaccine"*. Fortunatamente, tale indicazione è stata modificata a gennaio 2021.

Successivamente l'incidenza di reazioni anafilattiche da vaccini anti-COVID-19 è risultata molto più bassa rispetto al dato riportato inizialmente, con un rischio di anafilassi globalmente molto basso. Dai dati di letteratura, il rischio di anafilassi da vaccino anti-SARS-CoV-2 è molto raro: 4,5-7,9 casi per milione di dosi somministrate a seconda delle casistiche, con l'89% dei casi avvenuto entro i primi 15-30 minuti dalla somministrazione. Tale rischio risulta maggiore rispetto ad alcuni tipi di vaccinazioni anti-infettive (influenza inattivata 1,4 casi per milione, pneumococco 2,5 casi per milione), ma inferiore rispetto ad altre (varicella-zoster 9,6 casi per milione).

A dicembre 2020 la dr.ssa Beatriz Cabanillas, ricercatrice presso il Research Institute Hospital Doce de Octubre di Madrid, ipotizza per la prima volta come il polietilenglicole (PEG), eccipiente presente nei vaccini a mRNA e per il quale vi erano già riportati in letteratura alcuni *case report* di reazioni allergiche anche gravi, possa funge-

re da allergene e, legando le IgE sulla superficie dei mastociti e dei basofili, indurire la degranolazione con liberazione dei mediatori allergici (istamina, prostaglandine, proteasi) e la conseguente comparsa dei sintomi tipici della reazione da ipersensibilità.

Tale ipotesi veniva a breve rafforzata dalla pubblicazione da parte di Sellaturay e coll. del primo caso di anafilassi da vaccino anti-SARS-CoV-2 a mRNA in una paziente con anamnesi di reazioni allergiche a farmaci e prodotti contenenti PEG, risultata positiva alle cutireazioni con tale eccipiente e che aveva manifestato anche una reazione anafilattica poco dopo l'esecuzione del *prick test*.

A questo punto, l'interesse della comunità scientifica si è diretto nel valutare l'eventuale ruolo degli eccipienti dei vaccini in uso: PEG e polisorbato (PS) 80.

Il PEG è un polimero di ossido di etilene, commercialmente disponibile in svariati pesi molecolari, il cui stato fisico dipende dal peso molecolare (p.m.; basso p.m. corrisponde a stato liquido, più p.m. è alto più lo stato è solido), e la cui nomenclatura prevede l'utilizzo del nome "PEG" seguito dal p.m. in Dalton (per esempio, PEG 2000). Il PEG è praticamente ubiquitario, sia in campo farmacologico (unguenti, emulsioni, granuli, compresse, formulazioni parenterali *pegylate*, lassativi osmotici) sia in campo industriale (cosmetici, dentifrici, lubrificanti, inchiostro per la stampa, vernici, propellenti, etc.).

Il PS è un copolimero derivato dall'esterificazione di un acido grasso con sorbitano etossilato; tutti i polisorbati presentano 20 gruppi ossietilenici all'interno della molecola e il numero che segue il nome della molecola si riferisce all'acido grasso esterificato (per esempio, il PS80 contenuto nei vaccini contiene il sorbitan monooleato). Anche i polisorbati sono diffusi ubiquitariamen-

te (numerosi farmaci, creme, detergenti, shampoo, profumi, trucchi, come additivo alimentare con i codici dall'E432 all'E436).

In gennaio 2021 le Società Scientifiche italiane di Allergologia hanno prodotto il primo documento di consenso indicando la necessità di eseguire una valutazione allergologica con eventuali cutireazioni per PEG/PS in una ampia fetta di pazienti allergici: nei pazienti con anamnesi di anafilassi da varie cause (non solo farmacologiche), fattori di rischio (asma bronchiale, mastocitosi), reazioni anafilattiche a vaccini in genere e con reazioni dopo PEG/PS.

La diagnosi di allergia al PEG è impegnativa e non è chiaro se tutte le reazioni anafilattiche da vaccini siano correlabili al PEG. Infatti, da vari studi europei sono via via emerse intere casistiche di pazienti positivi alle cutireazioni per PEG che hanno successivamente tollerato i vaccini anti-COVID-19 e di pazienti con cutireazioni negative per PEG che hanno invece al contrario avuto reazioni allergiche al vaccino.

A fronte di questi dati via via emergenti e a fronte del grande impegno e impiego di risorse economiche è stato prodotto in aprile 2022 un nuovo e aggiornato documento di consenso italiano, in cui veniva ridimensionato il ruolo del PEG nell'indurre le reazioni allergiche al vaccino, e venivano ristrette le categorie di pazienti in cui sospettare un'allergia al PEG e da sottoporre quindi ad approfondimento allergologico con cutireazioni.

In Tabella 1 vi sono indicate le caratteristiche cliniche dei pazienti in cui sospettare un'allergia al PEG/PS e in Tabella 2 le categorie di pazienti effettivamente da sottoporre a valutazione allergologica con cutireazioni.

Inoltre, è stato recentemente dimostrato da Radice e coll. come alla base delle

Argomento di indagine	Caratteristiche
Anamnesi	Reazioni multiple a farmaci non correlati categoricamente fra loro, con reazioni sistemiche gravi o anafilassi
Sintomi	Esordio immediato, con prurito cutaneo, eritema, orticaria, angioedema, rinite, broncospasmo, dispnea, ipotensione
Farmaci più frequentemente coinvolti	Lassativi osmotici, alginati, steroidi o altri farmaci in formulazione <i>depot</i>
Importanza del <i>brand</i>	Variabilità degli eccipienti a seconda del <i>brand</i> di farmaco (il PEG viene anche nominato "macrogol")
Peso molecolare del PEG	I PEG ad alto p.m. sembrano più allergenici, conta anche la quantità assunta di PEG (maggiore la quantità, più facile la reazione)
Prodotti topici	Reazioni muco-cutanee lievi (prurito, rinocongiuntivite) dopo l'utilizzo di cosmetici, dentifrici, colluttori, gel per doccia, shampoo, saponi, creme idratanti, che solitamente contengono PEG a basso p.m.
Reazioni a vaccini	Esordio immediato (minuti) con sintomi gravi dopo vaccini anti-SARS-CoV-2 del tipo mRNA

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei pazienti in cui sospettare allergia a PEG/PS.

Pazienti con reazioni da ipersensibilità a lassativi o preparazioni per colonscopia (contenenti PEG a elevato p.m. e in forma di principio attivo)
Pazienti con reazioni da ipersensibilità al mezzo di contrasto ecocardiografico (contenenti PEG a elevato p.m.)
Pazienti con storia di reazione a farmaci ad uso endovenoso contenenti PEG, soprattutto in forma PEGylata

**Tabella 2.** Categorie di pazienti da sottoporre a valutazione allergologica con cutireazioni.

reazioni da ipersensibilità ai vaccini in questione non vi siano solo meccanismi IgE-mediati, ma anche l'attivazione mastocitaria diretta (tramite complemento, recettore MRGPRX2, o *Toll-like receptor*), e come oltre al PEG vi sia un altro componente della nanoparticella lipidica (1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina o DSPC) che contenendo ammonio quaternario potrebbe fungere da epitopo reattivo.

In conclusione, esistono diversi meccanismi potenzialmente causa delle reazioni allergiche ai vaccini anti-SARS-CoV-2 e ulteriori ricerche su questo argomento sono fondamentali; al momento non c'è chiara evidenza che fattori preesistenti o test cutanei con i vaccini o loro eccipienti possano predire il rischio di reazione allergica.

### Bibliografia di riferimento

- Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO), Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC). *Linee di indirizzo per l'inquadramento e la gestione dei pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini per COVID-19*. Versione del 3 aprile 2022.
- CABANILLAS B, AKDIS CA, NOVAK N. *Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of polyethylene glycol?* Allergy 2021;76:1617-8.
- GREENHAWT M, ABRAMS EM, SHAKER M, ET AL. *The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, grade assessment, and international consensus approach*. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:3546-67.
- RADICE A, FASSIO F, MEUCCI E, ET AL. *Potential culprits for immediate hypersensitivity reactions to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: not just PEG*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021;53:240-2.
- SELLATURAY P, NASSER S, ISLAM S, ET AL. *Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine*. Clin Exp Allergy 2021;51:861-3.

# Il concetto di fragilità nel paziente anziano pneumopatico

**Gianmario Forcina<sup>1</sup>**  
**Panaiotis Finamore<sup>1</sup>**  
**Simone Scarlata<sup>2</sup>**

La fragilità è uno “stato biologico caratterizzato da una ridotta resistenza a fattori di stress esterni, secondaria al declino di molteplici sistemi fisiologici” ed è il risultato sia di processi involutivi fisiologici, quali l’invecchiamento, sia di malattie croniche degenerative, quali sono per esempio, in ambito pneumologico, la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e le pneumopatie restrittive. Da ciò deriva che il soggetto fragile presenti una maggiore vulnerabilità nei confronti dell’ambiente, elemento che rappresenta in sé un fattore di rischio critico per lo sviluppo di eventi avversi, tra cui ospedalizzazione, disabilità, istituzionalizzazione e morte, che sopraggiungono più frequentemente e rapidamente rispetto al soggetto con un invecchiamento di successo (Figura 1).

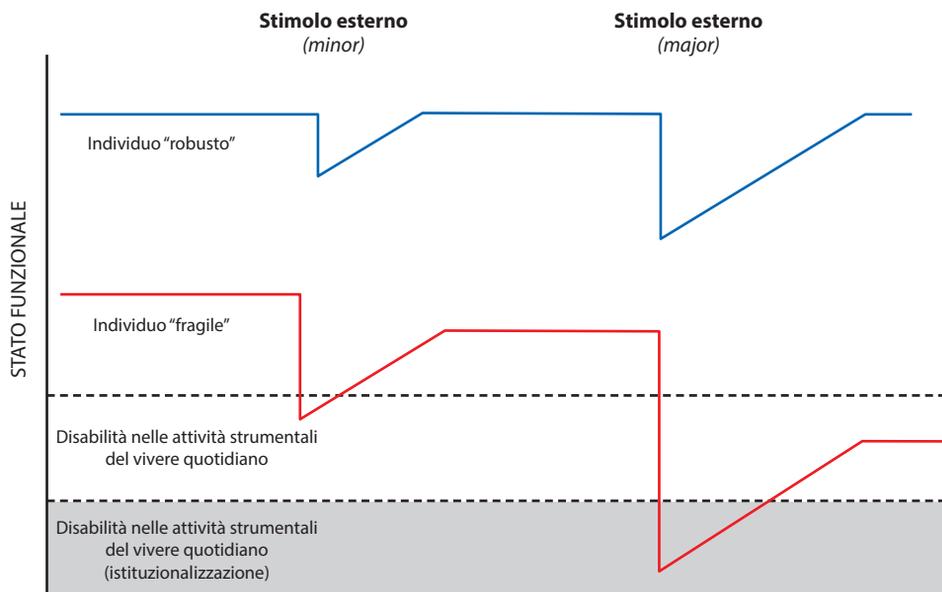
La fragilità, a un’analisi superficiale, potrebbe apparire come un concetto astratto, interpretabile solamente con un’accezione olistica e filosofica, e priva di implicazioni

reali sulla gestione del paziente. Tuttavia, in considerazione della marcata associazione con le patologie cronico-degenerative, essa ha una forte valenza pratica e rappresenta uno strumento prezioso per la presa in carico e la gestione multidimensionale del paziente anziano, consentendo di superare i limiti legati all’età anagrafica e favorendo una migliore stima dello stato funzionale e della suscettibilità dell’individuo allo sviluppo di eventi avversi.

È bene specificare come il concetto di fragilità e di disabilità non siano sinonimi. Sebbene infatti la fragilità possa preludere alla disabilità (intesa come incapacità a svolgere attività basilari e strumentali del vivere quotidiano), in quanto il paziente fragile, anche a fronte di una patologia acuta minima, può diventare dipendente e permanere in uno stato di disabilità per molto più tempo rispetto a un soggetto non fragile, non è detto che ciò avvenga, e l’individuo può permanere in uno stato di fragilità anche per lungo tempo. Allo stesso modo, fragilità non è sinonimo di multimorbilità, dal momento che la presenza di una o più patologie non è condizione sufficiente a determinare uno stato di vulnerabilità a eventi esterni.

<sup>1</sup> U.O.C. Geriatria, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma

<sup>2</sup> U.O.C. Medicina Interna, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma  
*s.scarlata@policlinicocampus.it*



**Figura 1.** Fragilità e stato funzionale.

Quantificare la fragilità associata a una determinata condizione cronica è quindi fondamentale per stimare correttamente il rischio di eventi avversi e stabilire modalità e tempistiche di intervento che contrastino la vulnerabilità di un soggetto, considerando che la fragilità è una condizione reversibile se riconosciuta e trattata. Esistono svariati modi per definire e quantificare la disabilità, sia mono che multidimensionali, ma per importanza e modalità di analisi qui ricor-

diamo: il fenotipo di fragilità (*frailty phenotype* - FP) e l'indice di fragilità (*frailty index* - FI). Tali approcci non sono alternativi tra loro, ma hanno diversi obiettivi e devono pertanto essere considerati complementari nella valutazione del paziente anziano<sup>1</sup>. Il fenotipo di fragilità stratifica la popolazione in "robusta", "pre-fragile" e "fragile" a seconda della presenza delle caratteristiche riportate in Tabella 1, permettendo un'immediata identificazione degli anziani fragili

#### CRITERI

- 1) Presenza di una ridotta forza (*handgrip* nel quintile inferiore)
- 2) Velocità del passo ridotta (*gait speed* nel quintile inferiore)
- 3) Perdita di peso non intenzionale  $\geq 4,5$  Kg nell'ultimo anno
- 4) Facile faticabilità
- 5) Livello di attività fisica nel quintile inferiore (per esempio, *minnesota leisure time*)

#### CALCOLO

I soggetti fragili sono quelli che hanno 3 o più criteri, i soggetti pre-fragili sono quelli che ne hanno 1 o 2 e i soggetti robusti sono quelli che non ne hanno nessuno

**Tabella 1.** Determinanti e calcolo del *frailty phenotype*.

e a rischio di eventi avversi. L'indice di fragilità, invece, concepisce la fragilità come un *continuum* che va dalla "robustezza" alla "fragilità" e fornisce uno *score* che va da 0 a 1 a seconda di quanto l'individuo si distacchi dal primo e tenda al secondo. Il punteggio del FI si calcola dividendo il numero di *deficit* dell'individuo rispetto al totale dei *deficit* esaminati, ove per *deficit* si intendano segni e sintomi, malattie e disabilità, anomalie di laboratorio, radiografiche o elettrocardio-

grafiche, nonché il contesto socioculturale, familiare ed economico del paziente. Le variabili più comunemente considerate nel calcolo dell'indice di fragilità sono riportate in Tabella 2. Ogni variabile della scala ha lo stesso peso specifico ed è la somma dei *deficit* che contribuirà al valore definitivo. Valori prossimi allo zero sono ovviamente più frequenti rispetto a quelli prossimi all'unità (distribuzione asimmetrica a sinistra) e valori superiori a 0,7 sono difficilmente com-

#### LISTA DI VARIABILI PIÙ FREQUENTEMENTE PRESE IN CONSIDERAZIONE

<b>Livello di autonomia</b>	<i>Katz basic activities of daily living (BADL)</i> <i>Lawton instrumental activities of daily living (IADL)</i> <i>Barthel index</i>
<b>Funzione cognitiva</b>	<i>Mini mental state examination (MMSE)</i>
<b>Tono dell'umore</b>	<i>Geriatric depression scale (GDS)</i>
<b>Comorbilità</b>	Malattia renale cronica Scompenso cardiaco Ipertensione arteriosa Diabete mellito Anemia Malattie muscolo-scheletriche o artrite Malattia vascolare Malattia respiratoria cronica Malattia epatica cronica
<b>Sintomi</b>	Dispnea Astenia
<b>Abitudine tabagica</b>	<i>Status (fumatore/non fumatore)</i>
<b>Composizione corporea</b>	<i>Fat free mass index (FFMI)</i>
<b>Esami di laboratorio</b>	Dosaggio della vitamina D Dosaggio dell'albumina Proteina C-reattiva Rapporto piastrine/linfociti Rapporto neutrofili/linfociti
<b>Capacità di esercizio</b>	Test del cammino in 6 minuti (6MWT)

**Tabella 2.** Variabili più frequentemente prese in considerazione nel calcolo del *frailty index*.

patibili con la vita. Tale indicatore ha una forte valenza biologica, conservando lo stesso comportamento anche in specie animali.

Il vantaggio del FI è rappresentato dalla stima puntuale del grado di fragilità e dalla definizione dei *deficit* del paziente esaminato, che permette di instaurare approcci terapeutici, di prevenzione e *follow-up* che siano “cuciti su misura” alla persona e che siano misurabili nel tempo applicando la stessa scala.

Considerando che la popolazione europea, e in particolare quella italiana, sta invecchiando, il numero di individui anziani affetti da pneumopatie ostruttive e restrittive croniche è destinato ad aumentare di conseguenza. Sebbene si assimili la pneumopatia dell'anziano a quella del giovane adulto, proponendo lo stesso modello di gestione diagnostica, terapeutica e prognostica, il paziente pneumopatico anziano richiede un approccio specifico. Non è infatti raro che il soggetto anziano, soprattutto se fragile, abbia una presentazione atipica di malattia che può portare a diagnosi errate e a una serie di esami laboratoristici e strumentali inutili, costosi e dannosi per il paziente. Per esempio, una polmonite comunitaria può manifestarsi solo con *delirium* o sincope, senza febbre, tosse e altri sintomi respiratori. Allo stesso modo, a parità di età e funzione respiratoria, un anziano fragile ha una prognosi peggiore di uno non fragile.

La superiorità dell'approccio multidimensionale rispetto al monodimensionale – in Pneumologia storicamente focalizzato sul *forced expiratory volume in the first second* (FEV<sub>1</sub>) – nel determinare la prognosi del paziente pneumopatico si è resa evidente nel corso degli anni, con lo sviluppo di *score* compositi in cui il FEV<sub>1</sub> è stato associato a variabili che permettono di

inquadrare in maniera multidimensionale l'individuo, come per esempio l'indice BODE, dove vengono presi in considerazione il BMI (B), il grado di ostruzione del flusso aereo (O), la dispnea (D) e la capacità di esercizio (E), attraverso la distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti. La valutazione della fragilità è dunque la naturale prosecuzione di questo percorso verso una valutazione multidimensionale che permetta una più accurata caratterizzazione del paziente; infatti, è stato dimostrato come soggetti fragili siano più sintomatici e più esposti a rapidi peggioramenti della malattia<sup>2</sup>. L'utilizzo del FI può quindi definire meglio l'aspettativa di vita del paziente, stimare in maniera più accurata il rischio pre-operatorio e predire con maggiore precisione lo sviluppo di complicanze o di effetti collaterali a farmaci durante la degenza e l'istituzionalizzazione.

La valutazione della fragilità può poi essere utile anche in prevenzione primaria, per favorire interventi che rendano gli individui fragili più “robusti” e meno suscettibili agli *stressor* esterni. Per esempio, soggetti fragili beneficiano più dei soggetti robusti della riabilitazione respiratoria, sebbene richiedano un *follow-up* più stretto per una più rapida perdita dei benefici ottenuti<sup>3</sup>.

L'applicazione della fragilità può poi fornire al clinico un affidabile mezzo per definire una migliore allocazione delle risorse economiche in ambito sanitario. Un esempio lungimirante è quello del Regno Unito, dove l'indice di fragilità viene calcolato automaticamente attraverso i dati raccolti di *routine* in sede di assistenza primaria e i pazienti anziani sono stratificati in base al grado di fragilità, individuando il rischio di andare incontro a eventi avversi<sup>4</sup>. Ciò consente di poter personalizzare il

percorso assistenziale del paziente, assegnandolo a specifici servizi di prevenzione o designandone l'ideoneità alla gestione da parte di Unità Cliniche Multidisciplinari.

Il futuro demografico del nostro continente non lascia adito a dubbi. L'invecchiamento della popolazione europea ci impone la sfida della gestione terapeutica di un immane bacino di pazienti sempre più anziani, spesso fragili, a cui bisogna offrire dei percorsi di cura personalizzati.

Non di meno una gestione ottimale delle malattie respiratorie è auspicabile al fine di prevenire l'impatto che queste possono avere sulla fragilità, intesa quindi come specchio della condizione di salute dell'individuo, come predittore a lungo

termine dei suoi *outcome* clinici e, dunque, come strumento di miglioramento della qualità di vita.

### Bibliografia

- 1) CESARI M, GAMBASSI G, VAN KAN GA, VELLAS B. *The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes*. Age Ageing 2014;43:10-2.
- 2) SCARLATA S, FINAMORE P, LAUDISIO A, ET AL. *Association between frailty index, lung function, and major clinical determinants in chronic obstructive pulmonary disease*. Aging Clin Exp Res 2021;33:2165-73.
- 3) FINAMORE P, SCARLATA S, DELUSSU AS, ET AL. *Frailty impact during and after pulmonary rehabilitation*. COPD 2021;18:518-24.
- 4) CLEGG A, BATES C, YOUNG J, ET AL. *Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data*. Age Ageing 2016;45:353-60.

# 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)

# Angolo di fase e patologie polmonari

**Bianca Castellucci<sup>1</sup>**  
**Mario Mancinelli<sup>1,2</sup>**  
**Pierpaolo Torelli<sup>1,2</sup>**

## Introduzione

L'applicazione in ambito clinico dell'analisi bioimpedenziometrica (BIA) è stata valutata a partire dall'inizio degli anni Ottanta con maggiori e sempre più solidi riscontri nei decenni successivi concludendo che tale tecnica – rapida, di facile applicazione, non invasiva, relativamente economica e *bedside* – potrebbe risultare uno strumento affidabile per determinare la composizione corporea dei pazienti, sia in contesti ambulatoriali che ospedalieri. Valutare la composizione corporea mediante l'uso della BIA, oltre che delle misure antropometriche, può essere utile per monitorare i cambiamenti nella composizione corporea che si verificano in corso

di malattia e per avere informazioni sulla prognosi.

Tra le variabili assolute rilevate dalla BIA, l'angolo di fase (*phase angle* - PhA) potrebbe rappresentare un interessante parametro per la valutazione dello stato di salute dei pazienti con patologie respiratorie. L'angolo di fase è una misura che si esprime in gradi ( $^{\circ}$ ) e viene calcolato tramite il rapporto tra i valori di resistenza e di reattanza. Fornisce informazioni sullo stato di idratazione, sulla massa cellulare e sull'integrità delle membrane cellulari, senza limitarsi semplicemente a essere un valore per la stima quantitativa dei compartimenti corporei<sup>1</sup>. Rappresenta quindi un indice della quantità e/o dello stato di salute cellulare. Nella popolazione sana, l'angolo di fase tipicamente oscilla tra i  $5^{\circ}$  e i  $7^{\circ}$  ed è influenzato dall'età (si riduce al crescere dell'età), genere (ridotto nelle femmine) e BMI (aumenta all'aumentare del BMI)<sup>1,2</sup>. Un valore superiore a  $7^{\circ}$  indica la presenza di un maggior numero di cellule e/o un miglior stato di salute cellulare, mentre valori più bassi di  $5^{\circ}$  indicano perdita di massa cellulare o una ridotta integrità delle membrane cellulari<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unità Funzionale di Pneumologia Riabilitativa, Casa di Cura Clinic Center S.p.A., Napoli  
paolotorelli@me.com

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Revisori: Francesco de Blasio, Unità Funzionale di Pneumologia Riabilitativa, Casa di Cura Clinic Center S.p.A., Napoli, e Stefania Montagnani, Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi "Federico II", Napoli



I primi studi di natura sperimentale che hanno ipotizzato l'utilità del PhA nella valutazione dei pazienti con patologie respiratorie risalgono agli anni Novanta e hanno riguardato lo studio dell'asincronia toraco-addominale nell'ostruzione delle vie aeree superiori dei bambini<sup>3</sup>. Sono stati tuttavia quelli in ambito clinico a fornire risultati più interessanti per la pratica. Per esempio, studi condotti su patologie quali neoplasie polmonari (in particolare *non-small cell lung cancer* - NSCLC) e sclerosi sistemica con interessamento polmonare<sup>4,5</sup> hanno evidenziato il ruolo del PhA come predittore di severità di malattia e mortalità. Questo ruolo è stato ulteriormente approfondito in numerose altre patologie<sup>2,6-8</sup>. Per esempio, in uno studio condotto da Krause e coll. su una popolazione di pazienti con sclerosi sistemica è stata evidenziata una correlazione positiva tra PhA e capacità vitale forzata (FVC)<sup>5</sup>. Tale risultato è stato successivamente confermato da un secondo studio condotto da Gigante e coll. su un campione di pazienti affetti dalla stessa patologia che,

attraverso un'analisi di regressione multipla, ha riscontrato un'associazione positiva non solo tra PhA e FVC, ma anche con il test di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), sottolineando il ruolo del PhA quale *marker* di ridotta funzione polmonare<sup>9</sup>.

In ambito pneumologico, un'altra patologia che può trarre vantaggio dall'analisi del valore di PhA è la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), nella quale generalmente la BIA è stata utilizzata più spesso per valutare la massa magra (FFM) attraverso l'utilizzo di equazioni predittive specifiche. Il contributo di autori quali Schols<sup>10</sup>, Maddocks<sup>11</sup>, Rutten e rispettivi coll. è stato fondamentale per iniziare a sottolineare l'utilità di questa variabile bioimpedimetrica come *marker* prognostico e funzionale per valutare lo stato di salute di questi pazienti.

### Angolo di fase e BPCO

La BPCO è una condizione patologica complessa, caratterizzata principalmente

da ostruzione del flusso nelle vie aeree e alterazioni strutturali del parenchima polmonare, indotte da uno stato infiammatorio persistente.

Allo stato infiammatorio possono contribuire anche altre patologie eventualmente esistenti nello stesso soggetto (comorbilità), influenzando in tale maniera la severità della BPCO in termini di sintomi, *performance* funzionale, stato di salute, rischio di ospedalizzazione e mortalità.

La BPCO è tuttavia caratterizzata anche da manifestazioni extrapolmonari che compaiono in ogni stadio della patologia, tra cui disfunzioni della muscolatura scheletrica e cambiamenti nella composizione corporea, elementi entrambi associati a un *outcome* sfavorevole<sup>12</sup>.

Le disfunzioni della muscolatura scheletrica e i cambiamenti della composizione corporea sono dovuti a diversi fattori eziologici, tra cui sedentarietà, basso livello di attività fisica, fumo, abuso di alcool, infiammazione sistemica, stress ossidativo sistemico, *deficit* ormonali, comorbilità, invecchiamento e dieta inappropriata. In particolare, quest'ultimo elemento è responsabile delle anomalie nutrizionali molto frequenti nei pazienti con malattie respiratorie croniche. L'apporto calorico in tali pazienti è infatti spesso insufficiente poiché si verifica una riduzione dell'assunzione dietetica causata da dispnea durante i pasti in associazione all'aumento del dispendio energetico a riposo dovuto all'aumentato sforzo respiratorio legato alla patologia<sup>13</sup>.

Perdita di FFM e ridotta forza muscolare sono molto frequenti in questi pazienti. Una FFM bassa può avere effetti avversi sullo stato di salute aumentando la frequenza o la severità delle esacerbazioni legate alla patologia e fungendo da forte predittore di mortalità<sup>10</sup>.

Tuttavia, il valore di FFM è il risultato dell'applicazione di equazioni predittive che necessitano delle variabili grezze BIA per essere calcolate. Tra queste, angolo di fase e l'indice multifrequenza (IR) hanno richiamato l'attenzione degli studiosi per la potenzialità di essere utilizzati in maniera assoluta per la valutazione dello stato di salute nei pazienti BPCO.

Maddocks e coll.<sup>11</sup> nel 2014 hanno indagato per primi circa una possibile associazione tra angolo di fase e *marker* di funzionalità polmonare, severità di malattia e prognosi nei pazienti con BPCO stabile. I risultati dello studio hanno evidenziato una correlazione positiva con gli indici di funzionalità polmonare FEV<sub>1</sub> (% del predetto), *quadriceps maximal isometric voluntary contraction* (QMVC), *incremental shuttle walk* (ISW) e *4 meter gait speed* (4MGS). Una correlazione negativa è stata invece trovata con gli indici di severità: Medical Research Council (MRC) *dyspnoea scale*, *age dyspnea obstruction score* (ADO), *body-mass index*, *airflow obstruction*, *dyspnea*, *exercise* (iBODE), *5 repetition sit to stand* (SSTS) e *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Infine, una correlazione moderatamente positiva è stata trovata con la FFM. Il dato interessante è che il PhA si è dimostrato essere correlato a tali variabili in maniera più solida della FFM. In merito alla sua utilità prognostica, è stato osservato che la mortalità è maggiore nei pazienti con un basso valore di PhA rispetto a quelli con un valore normale. Questo invece non è stato evidenziato considerando l'indice di FFM (FFMI), in cui la mortalità è simile tra pazienti con basso o normale FFMI.

De Blasio e coll.<sup>14</sup> nel 2017 hanno evidenziato una correlazione tra PhA e forza muscolare nei pazienti con BPCO, riscontrando che le variabili grezze BIA sono



predittori più affidabili di forza muscolare (solitamente valutata mediante *hand grip strength* - HGS) rispetto alle variabili antropometriche/demografiche e alla FFM stimata attraverso le equazioni predittive. Allo stesso modo, hanno dimostrato l'utilità della BIA nel predire la forza della muscolatura respiratoria (solitamente valutata mediante *maximal inspiratory pressure* - MIP e *maximal expiratory pressure* - MEP). I risultati dello studio hanno riportato che in entrambi i generi le variabili grezze BIA, e in particolare PhA, sono strettamente correlate con HGS, oltre a esserlo in misura superiore rispetto alle altre variabili considerate. Anche per quanto riguarda la correlazione con la forza della muscolatura respiratoria è stata rilevata un'associazione forte tra PhA e MIP/MEP (ma in maniera simile rispetto a FFM). L'analisi di regressione multipla ha poi confermato la maggiore solidità delle variabili grezze BIA, in particolare PhA e *bioimpedance index* (BI), nella stima della forza muscolare generalizzata (HGS) e di quella della muscolatura respiratoria (MIP/MEP).

Più recentemente De Blasio e coll.<sup>12</sup> nel 2019 hanno esplorato il ruolo predittivo di mortalità delle variabili grezze BIA, e in particolare del PhA, nei pazienti BPCO. Sebbene, come affermato in precedenza, questa potenzialità del PhA sia stata studiata in numerose patologie<sup>4-8</sup>, se si escludono i dati solo preliminari di Maddocks e coll.<sup>11</sup>, nella BPCO questo non è mai avvenuto. In particolare, in questo studio è stato dimostrato che PhA e IR sono indici prognostici indipendenti in un campione di oltre 220 pazienti con BPCO in cui è stata valutata la sopravvivenza a due anni dall'inizio del protocollo. Per quanto riguarda le variabili grezze BIA, i risultati dello studio hanno messo in evidenza un valore di PhA più basso e un IR più alto nei pazienti non sopravvissuti rispetto a quelli ancora vivi al termine della fase osservazionale. L'analisi di regressione di Cox ha confermato che aggiustando i risultati per genere, età, peso e BMI, un più basso PhA e un più alto IR sono associati in maniera significativa a un maggiore rischio di mortalità per qualsiasi causa. Questo non è stato ugualmente riscontrato per quanto

riguarda FEV<sub>1</sub>, *inspiratory capacity/total lung capacity* (IC/TLC) e composizione corporea. Un ulteriore modello di regressione Cox ha inoltre evidenziato che per ogni incremento di un'unità di IR e decremento di un'unità di PhA aumenta il rischio di morte, in maniera indipendente da IC e 6 *minute walking distance* (6MWD). Il test di Kaplan-Meier e i test *log-rank* hanno infine confermato la relazione tra IR e PhA con ogni causa di mortalità.

### Conclusioni

Innanzitutto, è possibile certamente consolidare il concetto fondamentale che un moderno approccio (se vogliamo, non convenzionale) che preveda la valutazione della composizione corporea, nei pazienti affetti da patologie croniche ostruttive sia fondamentale.

In secondo luogo, si può affermare che i parametri di composizione corporea ottenibili con metodiche non invasive (come la BIA) sono di estrema utilità nella stratificazione dei pazienti, nonché di grande valore prognostico,

Infine, l'angolo di fase (tra le variabili dirette derivate dalla BIA) rappresenta una misura riproducibile e altamente attendibile nell'identificare lo stato di cattiva nutrizione, così come sempre più frequentemente si riscontra nei pazienti affetti da patologie respiratorie croniche ostruttive.

### Bibliografia

- 1) NORMAN K, STOBAUS N, PIRLICH M, BOSY-WESTPHAL A. *Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis: clinical relevance and applicability of impedance parameters*. Clin Nutr 2012;31:854e61.
- 2) STOBÁUS N, PIRLICH M, VALENTINI L, SCHULZKE JD, NORMAN K. *Determinants of bioelectrical phase angle in disease*. Br J Nutr 2012;107:1217-20.
- 3) HAMMER J, NEWTH CJ, DEAKERS TW. *Validation of the phase angle technique as an objective measure of upper airway obstruction*. Pediatr Pulmonol 1995;19:167-73.
- 4) GUPTA D, LAMMERSFELD CA, VASHI PG, ET AL. *Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer*. BMC Cancer 2009;9:37.
- 5) KRAUSE L, BECKER MO, BRUECKNER CS, ET AL. *Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis 2010;69:1951-7.
- 6) SCHWENK A, BEISENHERZ A, ROMER K, ET AL. *Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment*. Am J Clin Nutr 2000;72:496-501.
- 7) NORMAN K, STOBAUS N, ZOCHER D, ET AL. *Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer*. Am J Clin Nutr 2010;92:612-9.
- 8) SELBERG O & SELBERG D. *Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis*. Eur J Appl Physiol 2002;86:509-16.
- 9) GIGANTE A, GASPERINI ML, IACOLARE A, ET AL. *Phase angle in systemic sclerosis: a marker for pulmonary function and disease severity*. Clin Rheumatol 2020;39:1699-701.
- 10) SCHOLS AM, FERREIRA IM, FRANSSSEN FM, ET AL. *Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement*. Eur Respir J 2014;44:1504-20.
- 11) MADDOCKS M, KON SS, JONES SE, CANAVAN JL, ET AL. *Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Nutr 2015;34:1245-50.
- 12) DE BLASIO F, SCALFI L, DI GREGORIO A, ET AL. *Raw bioelectrical impedance analysis variables are independent predictors of early all-cause mortality in patients with COPD*. Chest 2019;155:1148-57.
- 13) GEA J, SANCHO-MUÑOZ A, CHALELA R. *Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations*. J Thorac Dis 2018;10:S1332-54.
- 14) DE BLASIO F, SANTANIELLO MG, DE BLASIO F, ET AL. *Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur J Clin Nutr 2017;71:1336-40.

# La terapia educativa a supporto della riabilitazione respiratoria

**Maddalena Genco**

Le componenti principali dell'allenamento e dell'educazione all'esercizio nell'ambito della riabilitazione respiratoria (RR) sono raccomandate da molteplici linee guida di pratica clinica nazionali e internazionali specifiche sul tema. Altre componenti della RR per le malattie respiratorie croniche includono (ma non si limitano a)<sup>1</sup>:

- ▶ supporto nutrizionale;
- ▶ valutazione e gestione psicologica;
- ▶ adattamenti per altre comorbilità;
- ▶ miglioramento delle tecniche di autogestione.

Secondo la dichiarazione congiunta del 2013 dell'American Thoracic Society e dell'European Respiratory Society sulla RR, l'educazione per promuovere un'efficace autogestione è una pietra angolare di questo intervento. Nonostante la statura dell'istruzione all'interno della RR, ci sono prove attualmente limitate a sostegno della sua efficacia complessiva e poche prove che guidano la sua progettazione ottimale<sup>2</sup>.

La terapia educativa del paziente è essenziale, ma come e quando farlo è mol-

to meno chiaro.

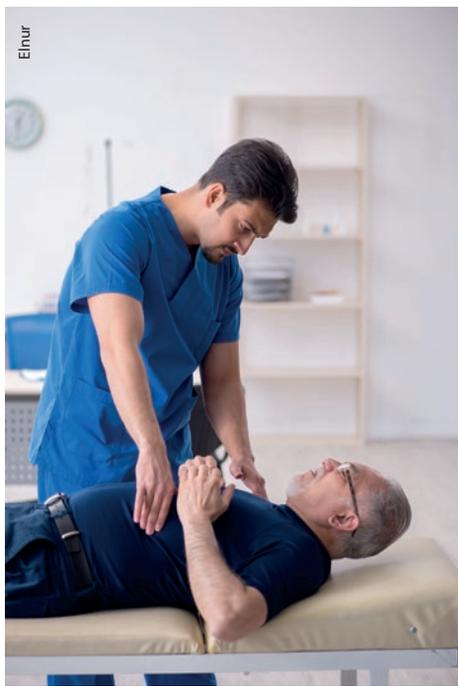
Storicamente, la terapia educativa consisteva nel 25-50% del tempo in attività di gruppo formali basate sulla conoscenza didattica, con momenti di insegnamento informale che si verificavano tra interazioni paziente-paziente e paziente-operatore sanitario.

La RR implica un tempo di contatto notevole per i pazienti con l'*équipe* respiratoria multiprofessionale, pertanto anche un ciclo breve può comportare un tempo di contatto sicuramente maggiore, per esempio, di quello che la maggior parte dei pazienti sperimenterà nell'arco di un anno con il proprio medico.

Oltre il 90% dei programmi in Europa<sup>3</sup>, Nord America<sup>4</sup> e Australia<sup>5</sup> offre attività educative.

Viene posta un' enfasi significativa sulla necessità di insegnare ai pazienti come gestire la propria condizione respiratoria quando effettuano la RR.

Tradizionalmente, l'istruzione è stata incorporata nella RR sulla base della percezione che "insegnare ai pazienti la loro condizione" avrebbe portato a una salute migliore, con gli operatori sanitari che de-



Elmur

cidevano gli argomenti su cui i pazienti richiedevano conoscenza. Originariamente, i programmi di RR sono stati istituiti per i pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO); pertanto, gli argomenti comuni per la componente educativa includevano l'educazione alla malattia, la tecnica inalatoria e la gestione della malattia nella fase stabile e nelle riacutizzazioni.

Altri argomenti educativi comunemente inclusi sono quelli che possono aiutare ad aderire al programma di esercizi, come la comprensione dei benefici dell'esercizio, come gestire i sintomi, le tecniche di rilassamento e risparmio energetico, ed erano simili a livello internazionale.

In anni più recenti, l'esplorazione dei bisogni e degli obiettivi di apprendimento dei pazienti ha iniziato a trasformare le attività educative.

Pianificazione assistenziale, riconoscimento precoce delle riacutizzazioni,

importanza dell'attività fisica e strategie di autogestione sono state aggiunte al *curriculum* della terapia educativa nei programmi di RR.

La realizzazione che il tipo di informazioni necessarie è probabilmente influenzato dalla gravità della malattia, dalle complicanze funzionali e dallo *status* professionale ha guidato questa riforma.

Altri argomenti necessitano di una valutazione individuale a causa della loro rilevanza personale, come l'intimità e la sessualità in una persona con dispnea.

Tuttavia, a oggi, nessuna letteratura ha chiaramente determinato gli argomenti essenziali sulla base dei bisogni e dei desideri di apprendimento dei pazienti, o del modo migliore per fornire l'istruzione.

Le indagini e gli studi che sono stati condotti per identificare i temi di educazione che i pazienti riconoscono come importanti hanno coinvolto prevalentemente pazienti con BPCO.

I pazienti con BPCO riferiscono spesso grave dispnea, che ha un impatto importante sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana (AVQ). La formazione del paziente sulle tecniche di risparmio energetico (ECT) potrebbe essere utile per migliorare la tolleranza ed esecuzione delle AVQ, ma gli studi oggettivi che valutano l'effetto dell'insegnamento delle ECT sull'equivalente metabolico del compito (MET) nei pazienti con BPCO sono scarsi.

È stato pubblicato uno studio nel 2020 il cui scopo era quello di testare l'ipotesi che la pratica delle ECT, dopo un periodo di insegnamento ECT di 2 settimane, avrebbe ridotto il dispendio energetico nello svolgimento di un'attività in pazienti con BPCO grave<sup>6</sup>.

Il dispendio energetico è stato valutato con un sistema di scambio di gas

(Oxycon™ *mobile device*) durante una AVQ standardizzata prima e dopo un periodo di intervento di 2 settimane in cui sono state insegnate ECT.

Le ECT comprendevano una buona tecnica di respirazione, un modo ergonomico di svolgere l'attività e l'uso di dispositivi di assistenza. Sono stati inclusi 32 pazienti con BPCO ( $FEV_1$  medio:  $39 \pm 14\%$ ; femmina:  $n = 18$ ; età:  $68 \pm 7$  anni). Un consumo significativamente inferiore di MET ( $2,3 \pm da 0,6 a 2,1 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) e minore desaturazione ( $89,7 \pm 5,2$  vs  $91,1 \pm 5,5\%$  di  $HbO_2$ ;  $p < 0,05$ ) sono stati osservati durante l'esecuzione della stessa attività dopo l'intervento. Tuttavia, non vi è stata alcuna differenza significativa nel tempo dedicato all'attività eseguita ( $6,0 \pm 3,9$  vs  $6,7 \pm 4,0$  min;  $p > 0,05$ ).

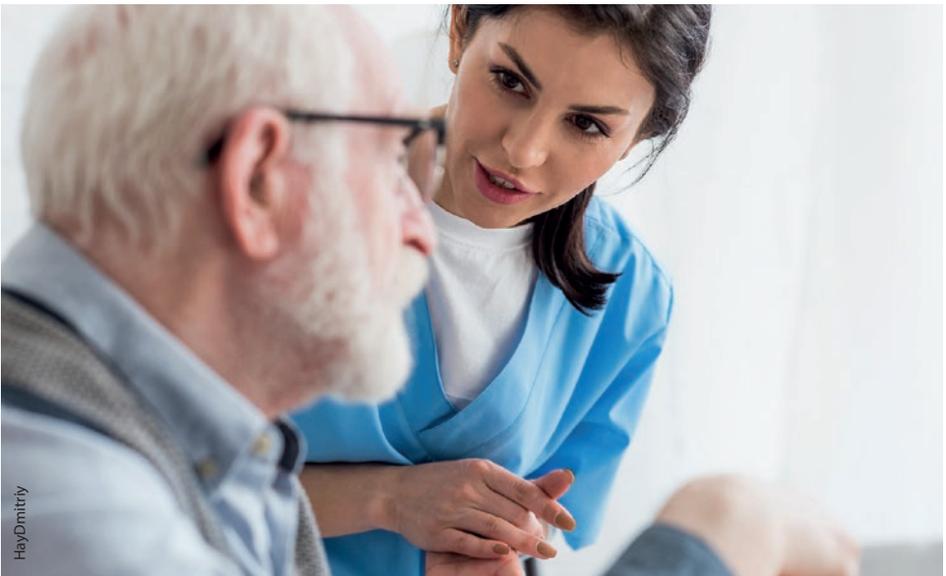
Pertanto si evidenzia come un programma educativo di 2 settimane sulle ECT riduce con successo l'energia spesa per l'esecuzione di AVQ rilevante per il paziente senza alcun aumento significativo del tempo dedicato all'attività.

Ugualmente è necessaria una comprensione più approfondita delle esigenze di apprendimento delle persone con diverse condizioni respiratorie come bronchiectasie e malattie polmonari interstiziali (ILD).

Uno studio ha riportato che i pazienti con ILD si accontentavano di frequentare la componente educativa della RR, ma alcuni pazienti desideravano più contenuti "specifici per ILD". È necessario adattare la componente educativa in risposta al numero crescente di condizioni respiratorie che provocano dispnea invalidante e beneficiare della RR.

Tuttavia, sarebbe difficile per un'attività educativa coprire adeguatamente l'educazione specifica sulla malattia discutendo tutte le malattie in una sessione e potrebbe essere irrilevante per i pazienti conoscere altre condizioni. In quanto tale, esiste una logica crescente per fornire terapia educativa basata sui sintomi come la dispnea piuttosto che specifico per la malattia.

Sebbene ci sia entusiasmo nel fornire istruzione, molti professionisti sanitari



coinvolti nella fornitura della RR hanno poca formazione educativa specifica per facilitare l'apprendimento dei pazienti.

È probabile che sia necessario un supporto per gli operatori sanitari affinché acquisiscano competenze per progettare e condurre attività educative per i pazienti e per far progredire, così, l'educazione dei pazienti all'interno della RR.

Si prevede che l'educazione sanitaria all'interno della RR influirà su cinque aree:

- 1) conoscenza;
- 2) percezione del beneficio;
- 3) convinzioni sulla salute;
- 4) comportamenti sanitari;
- 5) risultati sulla salute.

L'impatto delle componenti educative potrebbe non essere correlato a specifici benefici per la salute aggiuntivi oltre a quelli osservati con il solo allenamento fisico, ma può essere correlato al reclutamento, al coinvolgimento e alla fidelizzazione dei pazienti nel programma.

Le esperienze di apprendimento per le persone con condizioni respiratorie sono state valutate più ampiamente al di fuori del contesto della RR.

Nel 2018, nel *database* Cochrane<sup>7</sup> sono state pubblicate un totale di 22 revisioni sistematiche che esaminavano uno o più interventi incentrati sull'apprendimento per le persone con condizioni respiratorie rispetto alle cure abituali.

I gruppi di pazienti comprendevano adulti con asma (11 revisioni), BPCO (3 revisioni), fumo (2 revisioni), fibrosi cistica (1 revisione), bronchiectasie (1 revisione), infezioni acute del tratto respiratorio superiore (1 revisione), tumore ai polmoni (1 revisione), apnea ostruttiva del sonno (1 revisione) e tubercolosi (1 revisione).

Le revisioni riportano due categorie principali di interventi educativi: l'inse-

gnamento mirato per la conoscenza e l'apprendimento di esperienze per lo sviluppo di strategie di autogestione.

Solo tre delle revisioni, autogestione della BPCO, autogestione dell'asma e cessazione del fumo, hanno dimostrato un effetto positivo sulla riduzione dell'uso dell'assistenza sanitaria e della qualità della vita correlata alla salute.

Tuttavia, quasi tutte le revisioni sistematiche hanno affermato che conclusioni ferme per le raccomandazioni pratiche non sono state possibili a causa dell'eterogeneità degli studi in termini di progettazione dello studio, progettazione didattica e risultati misurati dalle prove.

In ogni caso tutti gli operatori sanitari coinvolti nella cura di un paziente sono responsabili che il paziente impari a conoscere la sua condizione, sul come lo fa e sul come gestisce la sua condizione. Sebbene la RR sia un'opportunità positiva per l'istruzione, la responsabilità di quest'ultima non deve essere lasciata esclusivamente a un corso breve una tantum all'interno della RR. La componente educativa della RR deve essere collocata in una più ampia esperienza e cura del paziente. La ricerca e lo sviluppo futuri devono concentrarsi su: le specifiche esigenze di apprendimento in evoluzione dei pazienti dalla diagnosi alla palliazione, comprendere gli adattamenti necessari per i pazienti ed educare gli operatori sanitari alle esigenze di apprendimento dei pazienti.

È necessaria un'ulteriore comprensione della valutazione "dell'istruzione".

Il coinvolgimento della tecnologia sanitaria offre opportunità per nuovi modi di connettersi con i pazienti e può essere fondamentale per le comunità in cui l'accesso fisico ai servizi è difficile. L'apprendimento e l'istruzione basati sulla tecnologia richiedono la comprensione dell'alfabetiz-

zazione digitale e sanitaria e il supporto necessario per avere successo.

L'educazione del paziente è un campo in evoluzione entusiasmante e la componente educativa della RR deve essere continuamente adattata, migliorata e valutata.

## Bibliografia

- 1) BLACKSTOCK FC, EVANS RA. *Rehabilitation in lung diseases: 'Education' component of pulmonary rehabilitation*. Respirology 2019;24:863-70.
- 2) BLACKSTOCK FC, LAREAU SC, NICI L, ET AL.; on behalf of the American Thoracic Society; Thoracic Society of Australia and New Zealand; Canadian Thoracic Society; British Thoracic Society. *Chronic obstructive pulmonary disease education in pulmonary rehabilitation an official American Thoracic Society/Thoracic Society of Australia and New Zealand/Canadian Thoracic Society/British Thoracic Society workshop report*. Ann Am Thor Soc 2018;15:769-84.
- 3) SPRUIT M, PITTA F, GARVEY C, ET AL.; ERS Rehabilitation and Chronic Care, and Physiotherapists Scientific Groups; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; ATS Pulmonary Rehabilitation Assembly; ERS COPD Audit team. *Differences in content and organizational aspects of pulmonary rehabilitation programs*. Eur Respir J 2014;43:1326-37.
- 4) CAMP PG, HERNANDEZ P, BOURBEAU J, ET AL. *Pulmonary rehabilitation in Canada: a report from the Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly*. Can Respir J 2015;22:147-52.
- 5) JOHNSON C, MAXWELL LJ, ALISON J. *Pulmonary rehabilitation in Australia: a national survey*. Physiotherapy 2011;97:284-90.
- 6) WINGÅRDH ASL, GÖRANSSON C, LARSSON S, ET AL. *Effectiveness of energy conservation techniques in patients with COPD*. Respiration 2020;99:409-16.
- 7) Cochrane Library. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

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](mailto:editoria@sintexservizi.it)

**sintex**  
 EDITORIA

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano  
 +39 02 66790460 - [editoria@sintexservizi.it](mailto:editoria@sintexservizi.it)  
[www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)

SEGUICI SU   

# La comunicazione: la teoria dell'agire comunicativo secondo Habermas

(Quarta parte)

**Franco M. Zambotto**

La teoria dell'agire comunicativo elaborata da Jürgen Habermas, ultimo epigono vivente della cosiddetta Scuola di Francoforte fondata da giovani attirati dalla dottrina materialistica (intesa come una dottrina che nega la pretesa di una dimensione metafisica della realtà) di Karl Marx.

La formazione filosofica di Habermas non avvenne a Francoforte ma a Bonn.

Nel 1956 passò alla Università di Francoforte come assistente del prof. Theodor W. Adorno.

Habermas nacque a Düßeldorf il 18 giugno 1929 con una patologia congenita: labiopalatoschisi. Il destino lo vide nominato professore emerito di Filosofia nella Università J.W. Goethe di Frankfurt am Main.

La sua opera monumentale circa il tema di cui oggi scriviamo è del 1981 ed è intitolata *Theorie des kommunikativen Handelns* (vol. 1, *Handlungsrationality und gesellschaftliche Rationalisierung*; vol. 2, *Zur Kritik der funktionalistischen Vernunft*), edita in lingua italiana da Il Mulino nel 1986 come *Teoria dell'agire comunicativo* (vol. 1,

*Razionalità nella azione e razionalizzazione del sociale*; vol. 2, *Sulla critica della ragione funzionalistica*).

Come si può arguire dal titolo, trattasi di un saggio di "filosofia del linguaggio" che si propone di capire quale tipologia di razionalità guida l'azione e quale tipologia di razionalità governa i sistemi sociali, dopo aver preso atto del fallimento della "filosofia della coscienza" sistema di pensiero in voga fino a quel momento. Entrambe queste razionalità si possono rilevare anche nei sistemi medico-assistenziali.

Habermas distinse due modi dell'uomo agire: l'agire strumentale e l'agire comunicativo.

L'agire strumentale è basato su un sapere empirico per realizzare il quale l'essere umano si aiuta con strumenti tecnici. L'agire strumentale può essere irrazionale o razionale. È razionale a due condizioni: se è finalizzato a scopi legittimi precisati *ex ante* e se utilizza mezzi idonei a raggiungerli. È irrazionale se accade l'opposto.

Traslando il ragionamento in un ambito clinico si può anche dire che il medico e il paziente sono due soggetti che condividono sette caratteristiche:

- 1) sono “capaci di linguaggio e di azione”;
- 2) utilizzano mezzi verbali e non verbali per interagire tra loro;
- 3) stabiliscono una relazione inter-personale;
- 4) sono “capaci di comprendersi”;
- 5) mirano a comprendersi;
- 6) condividono scopi comuni;
- 7) condividono regole comuni che definiscono le rispettive aspettative di comportamento.

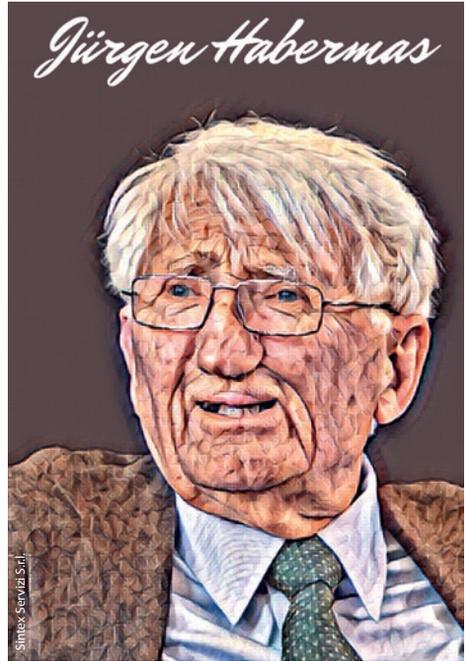
Habermas riassume tutto ciò nelle parole “pragmatica formale”.

Anche una legittima relazione medico paziente ha natura di pragmatica formale direbbe il nostro.

La pragmatica formale presuppone che i dialoganti, legati fra loro da una relazione legittima, rispettino le seguenti reciproche pretese:

- ▶ *Richtigkeit* (giustezza), che si realizza se ogni dialogante rispetta le norme della situazione argomentativa. La relativa pretesa di verità è fondata sulle argomentazioni razionali e sul riconoscimento reciproco dei risultati della argomentazione;
- ▶ *Wahrheit* (verità), che si realizza se ogni dialogante formula sinceramente e onestamente enunciati esistenziali appropriati;
- ▶ *Wahrhaftigkeit* (veridicità), ogni dialogante esprimere sinceramente le sue intenzioni senza nulla nascondere;
- ▶ *Verständlichkeit* (comprensibilità), ogni dialogante deve parlare in modo aderente al senso e alle regole grammaticali<sup>1</sup>.

La pragmatica formale, inoltre, deve essere integrata con una adeguata competenza interattiva ossia con la capacità di interagire secondo regole condivise. In questo modo si realizza la “razionalità comunicativa”.



La razionalità comunicativa è mediata dal linguaggio ed è finalizzata a un unico *endpoint*: realizzare la intesa fra gli individui.

Ogniqualevolta, al contrario, la interazione porta a coltivare l’interesse individuale a scapito dell’interesse altrui si parla di “razionalità strumentale” comunemente detta “strumentalizzazione dell’altro” che nel nostro campo di lavoro può indifferentemente essere l’azienda, un collega o un paziente.

Oggi osserviamo fenomeni distorsivi della relazione medico-paziente:

- ▶ la sottomissione della politica sanitaria alle logiche della tecnica e della economia;
- ▶ la sottomissione della componente professionale alla componente *management*;
- ▶ la manipolazione della pubblica opinione (vedi la recente questione vaccinale e la sempre più incandescente campagna per le scelte liberiste-individualiste sul fine vita);

- ▶ la crisi di identità degli individui;
- ▶ la crisi di fiducia nella scienza in genere e medica in particolare accusate di scientismo positivistico;
- ▶ la crisi antropologica che orienta la società verso una condizione umana “informe e gelatinosa”, rubando le parole ad Antonio Gramsci;
- ▶ la crisi educativa-scolastica e dell’uso dei mezzi di comunicazione di massa (l’industria culturale) che trattengono a bassi livelli di cultura moltissimi cittadini e utenti per parte loro incolpevoli;
- ▶ i rischi della globalizzazione economicistica ovvero “una universale riduzione positivistica della economia” (vedi pandemie e loro effetti su tutto l’assetto sociale). Parafrasando Marx la scienza economica pretende tuttora di trattare i fenomeni economici e sociali allo stesso modo in cui le Scienze della Natura trattano i fenomeni naturali<sup>2</sup>.

I sociologi chiamano società come quella in cui noi viviamo “società tardo-capitali-

stiche” o del “capitalismo organizzato” perché in esse predomina in modo sistematico e acritico la razionalità strumentale disegmata intorno a tre fuochi:

- ▶ centralità del rapporto mezzo-scopo e non essere umano-mezzo-scopo;
- ▶ centralità delle tecnologie e non dell’uomo;
- ▶ centralità della finanza e non della economia.

Il guaio è che questa triplice polarizzazione della riflessione viene chiamata razionalizzazione senza alcuna ulteriore specificazione.

Si parla di razionalizzazione dei servizi, razionalizzazione della burocrazia, razionalizzazione della spesa, razionalizzazione dei trasporti, razionalizzazione della scuola, razionalizzazione della sanità, etc. Utilizzando la razionalizzazione così intesa ogni struttura sociale, e anche azienda sanitaria, viene imprigionata in una gabbia di acciaio di cui solo il costruttore ha le chiavi. Stiamo parlando di quella che Max Weber definì razio-



nalizzazione capitalistica o gabbia di acciaio.

Secondo Habermas le istanze della tecnica e della economia non devono prevalere su quelle della società ma devono essere loro subordinate.

Non è la società a essere fatta per la tecnica e per l'economia, ma sono queste ultime a esser fatte per la società la quale a sua volta è fatta per l'essere umano.

L'unica difesa che noi abbiamo per difenderci da queste perversioni relazionali è la razionalità comunicativa che in queste poche righe abbiamo cercato di presentare al lettore che opera in sanità.

Resta aperta la questione basilare che ha natura antropologica: qual è il nostro paradigma di essere umano? Essere umano aperto o chiuso alla dimensione metafisica? Essere umano con una coscienza solitaria o un essere umano-soggetto che è tale in quanto parte di un contesto intersoggettivo strutturato linguisticamente?

Altra questione basilare: qual è il rapporto che deve legare la riflessione morale con l'agire morale?

A questa domanda Habermas rispose con un saggio dal titolo *Diskursethik* ossia *Etica del discorso*. In esso affronta la distinzione fra competenza linguistica e competenza comunicativa.

Secondo Habermas "alla competenza del parlante ideale non si deve attribuire soltanto la capacità di produrre e intendere enunciati grammaticali, bensì anche la capacità di generare e comprendere quei modi di comunicazione e quei nessi col mondo esterno, che rendono possibile il discorso linguistico quotidiano. A differenza della pragmatica empirica ben rappresentata dalla psicolinguistica e dalla sociolinguistica che indagano le condizioni marginali extra-linguistiche, empiriche e contingenti della comunicazione effettiva, la pragmati-

ca universale intraprende la ricostruzione sistematica di quelle strutture universali che si presentano in ogni possibile situazione linguistica, che vengono prodotte nel compimento di specifici tipi di esternazioni linguistiche, e che servono a collocare pragmaticamente le espressioni generate da parlanti linguisticamente competenti".

La teoria della grammatica serve a generare regole atte a produrre proposizioni in una lingua qualsiasi. La teoria della pragmatica universale serve a generare regole atte a collocare enunciati/proposizioni in una qualsiasi situazione linguistica. L'uso di enunciati secondo regole pragmatiche costituisce la infrastruttura di situazioni linguistiche in generale.

La infrastruttura linguistica è costituita dai riferimenti alla realtà degli enunciati grammaticali nelle tre direzioni del reale:

- ▶ la realtà esterna o mondo degli oggetti e degli eventi;
- ▶ la realtà sociale o mondo dei valori e delle norme;
- ▶ la realtà interna o mondo del soggetto parlante.

Sulla base delle tre direzioni anzidette gli enunciati possono essere:

- ▶ veri/falsi come si usa nella logica matematica classica;
- ▶ giusti/ingiusti come si usa in morale;
- ▶ veridici/mendaci come si usa in logica morale.

Il discorso medico rientra in pieno nella prospettiva proposta da Habermas.

Utilizziamola come mezzo per migliorare la qualità delle nostre relazioni con i colleghi e coi pazienti.

## Bibliografia

- 1) *Enciclopedia Filosofica*. Vol. 3, Col-Dol. Milano: Bompiani, 2006.
- 2) AGAZZI E. *Introduzione*. In: HABERMAS J. *Etica del discorso*. Bari: Editori Laterza, 1983.

# La guerra in Ucraina e il grido di Cassandra

**Salvatore Lo Bue**

La guerra infuria nella nostra Europa così indifesa dinanzi ai tanti Zeus che vogliono possederla.

Dal 24 febbraio, di là da ogni valutazione politica o strategica, è andata in scena, nel gran teatro del mondo che è la storia, una perfetta replica di quella “filosofia della storia” che Omero ci ha per sempre dettato nella sua *Iliade*.

Felice era la città di Troia, con la sua gente pacifica, fino a quando, con la scusa di un rapimento, di una donna soltanto, anche se della più bella, ebbe inizio quella guerra che marchia a sangue l’origine scritta della nostra civiltà occidentale. Rese chiaro Omero che il destino terreno delle generazioni sarebbe stato accompagnato sempre da Pòlemos, che avrebbe posto in mortale contesa da una parte gli egemoni desiderosi solo di invadere e saccheggiare (gli Achei di tutti i tempi e di tutte le generazioni) e i difensori, desiderosi solo di pace e prosperità e per questo motivo facile preda (i Troiani di tutti i tempi e di tutte le generazioni).

La guerra mossa dai russi (i nuovi Achei) contro gli ucraini (i nuovi Troiani) ripropone perfettamente lo schema intuito,

in principio, da Omero. Facendo poco sperare. Perché è destino che ogni città invasa e assediata alla fine cada. Soprattutto grazie all’inganno, al *dòlos*, che oggi ha il volto non di Odisseo, ma di Instagram, Twitter, Facebook, sapienti sempre concepire e diffondere menzogne assai simili alla verità. Ma resta una domanda: che cosa fa differenza tra egemoni e difensori? Chi vincerà davvero? Un minimo spazio alla speranza è concesso?

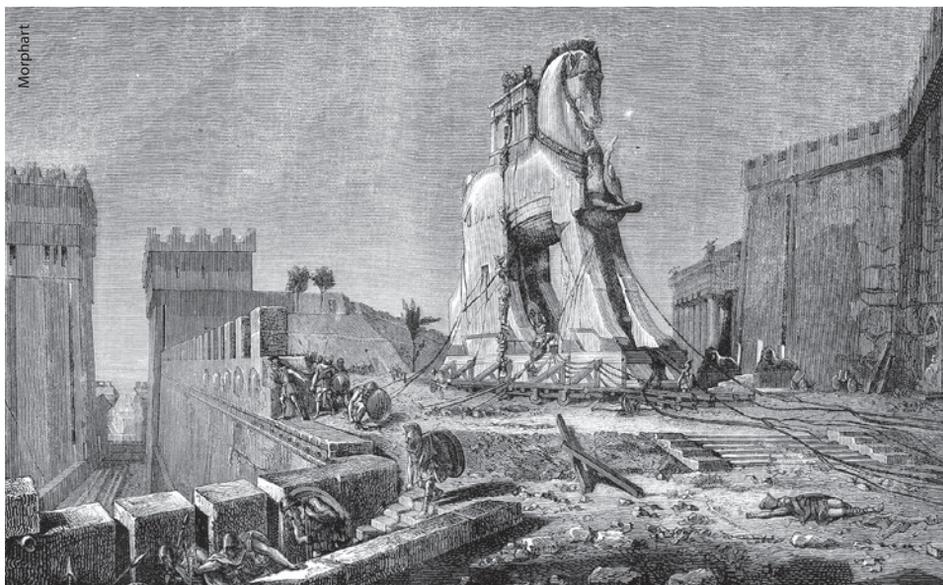
Vorrei proporvi allora su questa pagina il grido di Cassandra ne *Le Troiane* di Euripide. Finché sarà “santo e lagrimato il sangue per la patria versato”, ogni difensore, come Ettore, avrà “onore di pianto”, e gli egemoni invasori avranno soltanto la maledizione perenne di chi crede nel bene.

Il feroce Diomede infuria nel quinto libro del poema. Una strage infinita, tra le più cupe dell’opera, rende evidente come ogni guerra sia corpi massacrati, membra staccate, grida di dolore, fiume di sangue, lutto e miseria, assassinio ed empietà. Ma inevitabile e santa ogni guerra per chi difende la propria città dall’assedio, quanto perfida e oscena per chi vuole solo imporre tirannia e oppressione.

Ci sono nella dialettica della storia soltanto i difensori e gli egemoni, come grida Cassandra ne *Le Troiane* (vv. 365-402):

Più degli Achei fu la mia città  
 felice (il dio m'invade, ora,  
 e mi tormenta, ma la mia parola  
 ora dimostrerò, dal delirio  
 fuori, il tempo appena  
 per parlare).  
 Per una sola donna e un solo amore,  
 per conquistare Elena, gli Achei  
 vennero a migliaia, e la morte  
 incontrarono.  
 E lo stratega nobile e sapiente  
 per un oggetto immondo ebbe l'ardire  
 di perdere colei che era al suo cuore  
 più cara, la figlia che era gioia  
 al focolare,  
 per riportare a casa del fratello  
 chi per suo volere era fuggita  
 e non con la forza rapita.  
 E vennero alle rive di Scamandro,  
 e l'uno dopo l'altro vi morirono:  
 e non per difendere i confini  
 della patria alte mura.  
 Coloro poi, cui Ares diede morte,  
 morendo i loro figli non guardarono,  
 da braccia amate non furono composti,  
 in una terra straniera seppelliti.  
 E in patria mali a mali succedevano:  
 morivano le spose abbandonate,  
 morivano i padri senza i figli  
 nutriti un tempo e allevati  
 e per altri uomini cresciuti.  
 Nessuno che si accosti a quelle tombe  
 per compiere i riti della morte,  
 per fare sulle tombe sacrifici  
 Sono i Troiani morti per la patria,  
 di tutte, questa è la lode più bella  
 E mura amiche accolsero i caduti  
 e amorose mani li composero  
 tra bianchi panni, e la terra madre  
 i loro corpi dolcemente accolse  
 E chi nei primi giorni della guerra  
 tra i Frigi non conobbe la sua morte  
 ogni giorno vide la sua sposa,





ogni giorno vide i suoi figlioli  
gioie che gli Achei più non conobbero  
Greve d'ogni dolore a te ora sembra  
il destino di Ettore: ti sbagli!  
Fama di eroe, morendo, ha conquistato!  
L'assedio degli Achei della sua gloria  
fu causa, e ignoto a noi il suo valore  
se solo in patria fossero rimasti  
Chi pensa bene, eviterà la guerra;  
ma se alla guerra poi egli è costretto,  
bella sarà la morte combattendo  
con coraggio degno della patria:  
brutta sarà la morte per chi opprime.

Niente hanno in comune i difensori e gli egemoni. Gli uni animati dal dover essere e dall'amore, pronti a morire pur di liberare la Città dall'assedio dei demoni massacratori, gli altri soltanto forme visibile e sempre in movimento del male che chiede soltanto di cancellare, dalla vita, ogni residua traccia di umanità. Inutile è la morte di chi muore non per difendere i confini della patria, ma per togliere la patria ad altra gente. Sul delitto è costruita la loro casa, come

sul sacrificio di Ifigenia è costruita la storia della guerra contro Troia. L'ultimo sguardo degli egemoni non si poserà sui propri figli, nessuno sulla loro tomba compirà i riti della morte. Non diranno né udiranno parole nell'istante ultimo, solo conforto la cupa solitudine, ultima compagna la disperazione. Saranno morti invano, senza scopo, come le loro vite inconsolate, in contrade sconosciute, mai per ragioni proprie e sempre altrui.

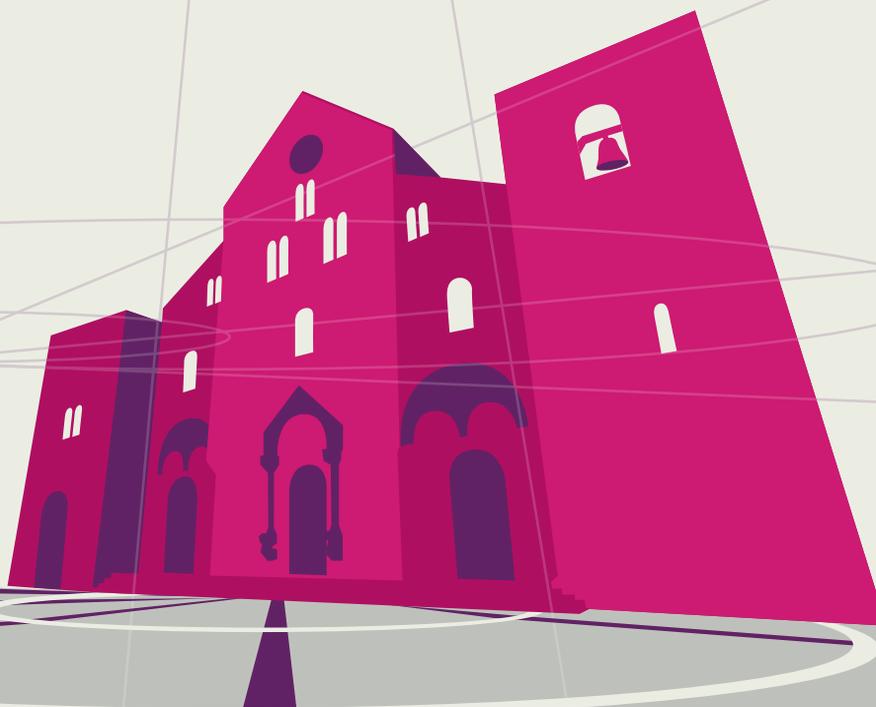
Ma i Troiani morti per la patria avranno in eterno gloria grande, tra le mura amiche saranno accolti e mani amorose comporranno tra candidi panni i cari resti che saranno accolti dalla terra nella sacralità di tutti i riti. E pure nei lunghi anni della guerra, ogni giorno i difensori videro le spose e i cari figli, vivendo mentre ogni giorno gli egemoni morivano senza ragione e senza amore, senza volerlo aprendo le vie della gloria ai nemici, perché le imprese della guerra crearono la gloria ai difensori, la gloria che fa bella anche la morte ed eterna nel nome chi conosce il fuoco del sacrificio.



**SAVE THE DATE**



**L' ILLUMINISMO  
DELLA PNEUMOLOGIA  
PER LA SALUTE  
RESPIRATORIA**



**09-11 Giugno - Bari**  
Nuova Fiera del Levante

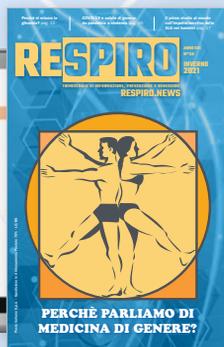
[WWW.PNEUMOLOGIA2023.IT](http://WWW.PNEUMOLOGIA2023.IT)

**PRESIDENTE DEL CONGRESSO**

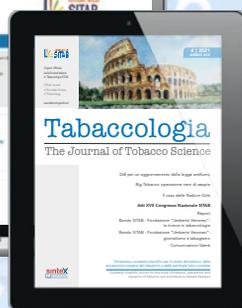
***Mauro Carone***

Istituti Clinici Scientifici Maugeri Spa – IRCCS di Bari  
U.O. Pneumologia e Riabilitazione Pneumologica  
Presidente AIPO-ITS

Più sappiamo, più ci rendiamo conto che c'è da sapere  
*Jennifer Anne Doudna*  
(premio Nobel per la chimica 2020)



**Il continuo divenire della scienza richiede saperi e capacità in grado di comprendere oggi le sfide che attraverseremo domani**



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