

CHEST EDIZIONE ITALIANA

ANNO XXII | NUMERO 1 | GENNAIO-MARZO 2020

EDITORIAL

- 2 Trattamento endoscopico delle ostruzioni maligne delle vie aeree: ruolo dei differenti device
Giovanni Galluccio

POINT AND COUNTERPOINT

- 4 PRO: Lo screening per la BPCO può migliorarne gli esiti? Sì
Barbara P. Yawn; Fernando J. Martinez
- 6 CONTRO: Lo screening per la BPCO può migliorare gli esiti? No
David M. Mannino; Byron Thomashow
- 9 Replica da parte dei Dottori Yawn e Martinez
Barbara P. Yawn; Fernando J. Martinez
- 11 Replica da parte dei Dottori Mannino e Thomashow
David M. Mannino; Byron Thomashow

GENERAL INTEREST COMMENTARY AND ANNOUNCEMENT

- 13 La ventilazione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta. Felice 30mo anniversario!
G. Umberto Meduri; Craig C. Conoscenti e Coll.

ORIGINAL RESEARCH

CHEST INFECTIONS

- 16 Incidenza e mortalità degli adulti ospedalizzati con polmonite comunitaria secondo il decorso clinico
Paula Peyrani; Forest W. Arnold e Coll.

CHEST REVIEWS

CRITICAL CARE

- 24 La gestione dell'emottisi massiva
Kevin Davidson; Samira Shojaae

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI

PULMONARY AND CARDIOVASCULAR

- 36 Riduzione del rischio e rimodellamento inverso del ventricolo destro con triplice terapia upfront nell'ipertensione arteriosa polmonare
Michele D'Alto; Roberto Badagliacca e Coll.

GUIDELINES AND CONSENSUS

STATEMENTS

THORACIC ONCOLOGY

- 37 La criobiopsia transbronchiale per la diagnosi delle interstiziopatie polmonari diffuse. Linee guida CHEST e report di un Expert Panel
Fabien Maldonado; Sonye K. Danoff e Coll.

CHEST REVIEWS

THORACIC ONCOLOGY

- 50 Strumenti di elettrochirurgia e laser terapia per il trattamento delle ostruzioni neoplastiche delle vie aeree centrali
Amit K. Mahajan; Omar Ibrahim; Ricardo Perez; Catherine L. Oberg; Adnan Majid; Erik Folch

I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



A I P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



La malattia da nuovo Coronavirus SARS-CoV-2

CORSO



Dalla patogenesi dell'infezione ai protocolli
terapeutici e sperimentali

Responsabile Scientifico: Adriano Vaghi

Faculty: Giorgia Dalpiaz, Martina Ferioli, Stefano Gasparini, Federico Longhini, Claudio Micheletto, Lara Pisani, Venerino Poletti



Corso FAD gratuito per
Medico-Chirurgo (tutte le discipline)
Biologo, Farmacista, Infermiere



CREDITI 7,8
Provider AIPO 5079



Durata del Corso: dal 20.04.2020 al 31.12.2020

PER PARTECIPARE ACCEDI AL PORTALE FAD AIPO <http://fad.aiponet.it>

Assistenza: assistenza.fad@sintexservizi.it

Con la sponsorizzazione non condizionante di





Connect With CHEST chestnet.org



CHEST is the global leader in advancing best patient outcomes through innovative chest medicine education and clinical research. We connect you to the clinical resources you need to grow in your career.

These resources are available online.

Access them anywhere in the world.

Journal <i>CHEST</i> ® and evidence-based guidelines	Available to members and subscribers only
CHEST SEEK™ Library	Discount for members
Board Review On Demand	Discount for members
CHEST Annual Meeting Recordings	Free to attendees Discount for members
Best of CHEST e-learning modules	Discount for members
<i>CHEST Physician</i> monthly newspaper	Available to anyone at chestphysician.org
CHEST Member and Leader Directory	Available to members only

Connect to Our Resources
chestnet.org

EDITOR IN CHIEF Peter J. Mazzone, MD, MPH, FCCP, *Cleveland, OH*

ASSISTANT EDITOR Hilary Petersen, MPAS, PA-C, *Cleveland, OH*

DEPUTY EDITORS

Contributor Experience Susan Murin, MD, FCCP, *Davis, CA*

Outreach Darcy D. Marciniuk, MD, FCCP, *Saskatoon, SK, Canada*

Web and Multimedia Christopher L. Carroll, MD, MS, FCCP, *Hartford, CT*

ASTHMA

Associate Editor: Michael E. Wechsler, MD, MMSc, *Denver, CO*

Invited Reviews Section Editor: David Jackson, MD, PhD, *London, United Kingdom*

Case Series Liaison: Geoffrey L. Chupp, MD, *New Haven, CT*

Multimedia Liaison: Praveen Akuthota, MD, *La Jolla, CA*

Editorial Board

Neville M. Berkman, MBCh, *Jerusalem, Israel*

Gail M. Gauvreau, PhD, *Hamilton, ON, Canada*

Anthony N. Gerber, MD, PhD, *Denver, CO*

Nicola A. Hanania, MD, FCCP, *Houston, TX*

Tae-Bum Kim, MD, PhD, *Seoul, Korea*

Michael C. Peters, MD, MAS, *San Francisco, CA*

Wanda Phipatanakul, MD, MS, *Boston, MA*

Benjamin A. Raby, MD, CM, MPH, *Boston, MA*

Donata Vercelli, MD, *Tucson, AZ*

J. Christian Virchow, MD, FCCP, *Rostock, Germany*

CHEST INFECTIONS

Associate Editor: Stefano Aliberti, MD, *Milan, Italy*

Invited Reviews Section Editor: Marcos I. Restrepo, MD, PhD, FCCP, *San Antonio, TX*

Editorial Board

Anne B. Chang, MBBS, MPHTM, PhD,

Brisbane, QLD, Australia

Charles S. Dela Cruz, MD, PhD, *New Haven, CT*

David E. Griffith, MD, FCCP, *Tyler, TX*

Charles S. Haworth, MBChB, MD, *Cambridge, United Kingdom*

Mathias Wilhelm Pletz, MD, *Jena, Germany*

Nicholas J. Simmonds, MD, *London, United Kingdom*

Giovanni Sotgiu, PhD, MD, *Sassari, Italy*

Daiana Stolz, MPH, FCCP, *Basel, Switzerland*

Brandon J. Webb, MD, *Murray, UT*

Kevin L. Winthrop, MD, MPH, *Portland, OR*

COPD

Associate Editor: Andrea S. Gershon, MSc, MD, *Toronto, ON, Canada*

Invited Reviews Section Editor: Frank Scieurba, MD, FCCP, *Pittsburgh, PA*

Case Series Liaison: Grace Parraga, PhD, *London, ON, Canada*

Multimedia Liaison: Denitza P. Blagev, MD, *Murray, UT*

Editorial Board

Min J. Joo, MD, MPH, FCCP, *Chicago, IL*

Janice Leung, MD, *Vancouver, BC, Canada*

David M. Mannino, MD, FCCP, *Lexington, KY*

Linda Nici, MD, *Providence, RI*

Valerie G. Press, MD, MPH, *Chicago, IL*

Michael K. Stickland, PhD, *Edmonton, AB, Canada*

Richard ZuWallack, MD, FCCP, *Hartford, CT*

CRITICAL CARE

Associate Editor: Todd W. Rice, MD, MSc, FCCP, *Nashville, TN*

Invited Reviews Section Editor: David R. Janz, MD, MSc, *New Orleans, LA*

Multimedia Liaison: Bram Rochweg, MD, MSc, *Hamilton, ON, Canada*

Editorial Board

Adit A. Ginde, MD, MPH, *Aurora, CO*

Steven M. Hollenberg, MD, FCCP, *Hackensack, NJ*

May Hua, MD, MS, *New York, NY*

Meeta Prasad Kerlin, MD, MSCE, *Philadelphia, PA*

Craig M. Lilly, MD, FCCP, *Worcester, MA*

Mark A. Malesker, PharmD, FCCP, *Omaha, NE*

Nida Qadir, MD, *Los Angeles, CA*

Curtis N. Sessler, MD, FCCP, *Richmond, VA*

DIFFUSE LUNG DISEASE

Associate Editor: Daniel Culver, DO, MS, FCCP, *Cleveland, OH*

Invited Reviews Section Editor: Nishant Gupta, MD, MS, FCCP, *Cincinnati, OH*

Editorial Board

Elliott D. Crouser, MD, *Columbus, OH*

Carol F. Farver, MD, *Cleveland, OH*

Allan R. Glanville, MBBS, MD, *Sydney, NSW, Australia*

Gary Matthew Hunninghake, MD, MPH, *Boston, MA*

Antje Prasse, MD, FCCP, *Hannover, Germany*

Christopher J. Ryerson, MD, MAS,

Vancouver, BC, Canada

Jeffrey J. Swigris, DO, MS, *Denver, CO*

Maryam Valapour, MD, MPP, FCCP, *Cleveland, OH*

Simon L.F. Walsh, MD, *London, United Kingdom*

Wim A. Wuyts, MD, PhD, *Leuven, Belgium*

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

Associate Editor: Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, *Philadelphia, PA*

Editorial Board

Alain C. Borczuk, MD, *New York, NY*

Judd D. Flesch, MD, *Philadelphia, PA*

Stephen P. Hoffmann, MD, FCCP, *Morgantown, WV*

Burton L. Lesnick, MD, FCCP, *Atlanta, GA*

Jess Mandel, MD, *La Jolla, CA*

Jennifer W. McCallister, MD, FCCP, *Columbus, OH*

Mark L. Metersky, MD, FCCP, *Farmington, CT*

Matthew C. Miles, MD, MEd, FCCP,

Winston-Salem, NC

David P. Naidich, MD, *New York, NY*

Suhail Raoof, MD, Master FCCP, *New York, NY*

Emily B. Rubin, MD, JD, MSHP, *Boston, MA*

Susan B. Stempek, MMSc, FCCP, *Burlington, MA*

Peter J. Wijkstra, MD, PhD, *Groningen,*

The Netherlands

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly for the American College of Chest Physicians by Elsevier, Inc., 230 Park Avenue, Suite 800, New York, NY 10169. Periodicals postage paid at New York, NY and additional mailing offices.

POSTMASTER: Send address changes to CHEST, Elsevier Periodicals Department: 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043.

PULMONARY AND CARDIOVASCULAR

Associate Editor: Anna R. Hemmes, MD,
Nashville, TN

Multimedia Liaison: Roham Zamanian, MD,
FCCP, Stanford, CA

Editorial Board

Evan L. Brittain, MD, MSc, *Nashville, TN*
Richard N. Channick, MD, FCCP, *Los Angeles, CA*
Frances S. de Man, PhD, *Amsterdam, The Netherlands*
Gustavo A. Heresi, MD, MS, *Cleveland, OH*
Ayman Hussein, MD, *Cleveland, OH*
Erika S. Berman Rosenzweig, BA, MD,
New York, NY
Ryan J. Tedford, MD, *Charleston, SC*
Corey Ventetuolo, MD, MS, *Providence, RI*

SLEEP

Associate Editor: Susheel Pandit Patil, MD, PhD,
Baltimore, MD

Invited Reviews Section Editor: Martha E. Billings,
MD, MSc, Seattle, WA

Multimedia Liaison: Omar Mesarwi, MD,
San Diego, CA

Editorial Board

Ghada Bourjeily, MD, FCCP, *Providence, RI*
Camilla M. Hoyos, MPH, PhD,
Camperdown, NSW, Australia
Amy S. Jordan, BSc(Hons), PhD,
Parkville, VIC, Australia
Jonathan C. Jun, MD, *Baltimore, MD*
R. John Kimoff, MD, *Montreal, QC, Canada*
Ulysses J. Magalang, MD, FCCP, *Columbus, OH*
Alberto R. Ramos, MD, MSPH, *Miami, FL*
Renaud Tamisier, MD, PhD, MBA, *Grenoble, France*
Ignacio E. Tapia, MD, MS, *Philadelphia, PA*
Motoo Yamauchi, MD, PhD, *Nara, Japan*

THORACIC ONCOLOGY

Associate Editor: Douglas A. Arenberg, MD, FCCP,
Ann Arbor, MI

Invited Reviews Section Editor: Sam M. Janes,
MD, PhD, London, United Kingdom

Multimedia Liaison: Anne V. Gonzalez, MD, MSc,
FCCP, Montreal, QC, Canada

Editorial Board

Farhood Farjah, MD, MPH, *Seattle, WA*
Hasmeena Kathuria, MD, *Boston, MA*
M. Patricia Rivera, MD, FCCP, *Chapel Hill, NC*
Catherine R. Sears, MD, *Indianapolis, IN*
Gerard A. Silvestri, MD, MS, FCCP, *Charleston, SC*
Christopher Slatore, MD, *Portland, OR*
Daniel H. Stermann, MD, FCCP, *New York, NY*
Nichole T. Tanner, MD, MSCR, FCCP, *Charleston, SC*
Alain Tremblay, MDCM, FCCP, *Calgary, AB, Canada*

HUMANITIES

Humanities Editor: Fabien Maldonado, MD, FCCP,
Nashville, TN

Editorial Board

Rana Awdish, MD, *Detroit, MI*
Erin DeMartino, MD, *Rochester, MN*
Benjamin Frush, MD, *Nashville, TN*
Becket Gremmels, PhD, *Irving, TX*
Michael Neuss, MD, PhD, *Nashville, TN*
Sarah Lane Ritchie, BA, MDiv, MSc, PhD, *Edinburgh, Scotland*
Nneka O. Sederstrom, PhD, MPH, MA, FCCP,
Minneapolis, MN
Jon Tilburt, MD, MPH, *Rochester, MN*
Jessica Turnbull, MD, *Nashville, TN*
Douglas B. White, MD, MAS, *Pittsburgh, PA*

CASE SERIES

Chest Imaging and Pathology for Clinicians

Series Editors: Suhail Raouf, MD, Master FCCP,
New York, NY

Alain C. Borczuk, MD, *New York, NY*
David P. Naidich, MD, FCCP, *New York, NY*

CHEST Pearls

Series Editors: Mark D. Siegel, MD, FCCP,
New Haven, CT
Subani Chandra MD, *New York, NY*
Geoffrey R. Connors, MD, *Aurora, CO*
Mani Latifi, MD, *Cleveland, OH*
Anne Mainardi, MD, *New Haven CT*
Susan L. Millard, MD, FCCP, *East Lansing, MI*
Morgan I. Soffler, MD, *Boston, MA*

Ultrasound Corner

Series Editors: Seth J. Koenig, MD, FCCP,
New Hyde Park, NY

Viera Lakticova, MD, *New Hyde Park, NY*

STATISTICS

Statistical Editor: Michael W. Kattan, PhD,
Cleveland, OH

Statistical Reviewers

Adin-Cristian Andrei, PhD, MS, *Chicago, IL*
Sébastien Bailly, PharmD, PhD, *Grenoble, France*
Isaac Briskin, MA, *Cleveland, OH*
Tanujit Dey, PhD, *Cleveland, OH*
Sarah Friedrich, PhD, *Goettingen, Germany*
Adrian V. Hernandez, MD, PhD, *Hartford, CT*
Maria A Ivanchuk, PhD, *Chernivtsi, Ukraine*
Xuefei (Sophia) Jia, MS, *Cleveland, OH*
Yuxuan (Daisy) Jin, MS, *Cleveland, OH*
Shahab Jolani, PhD, *Maastricht, The Netherlands*
Md Hasinur Rahman Khan, PhD, *Dhaka, Bangladesh*
Brittany R. Lapin, PhD MPH, *Cleveland, OH*
Jihui Lee, PhD, *New York, NY*
Tao Liu, PhD, *Providence, RI*
Charles G. Minard, PhD, MS, BS, *Houston, TX*
Jeevanantham Rajeswaran, PhD, *Cleveland, OH*
Belinda L. Udeh, PhD, MPH, *Cleveland, OH*
Junfeng Wang, PhD, MSc, *Utrecht, The Netherlands*
Xiaofeng Wang, PhD, *Cleveland, OH*
Wei Wei, MS, *Cleveland, OH*
Yu Yue, PhD, *New York, NY*

WEB AND MULTIMEDIA

Podcast Moderators

Dominique J. Pepper, MD, MBChB, MHSc,
Olympia, WA

Gretchen R. Winter, MD, *Cleveland, OH*

Social Media Feature Editors

Viren Kaul, MD, *Syracuse, NY*
Divya C. Patel, DO, *Gainesville, FL*

Video Feature Editors

Yonatan Y. Greenstein, MD, FCCP, *Newark, NJ*

Visual Abstract Feature Editors

Deepa B. Gotur, MD, *Houston, TX*
Roozehra Khan, DO, FCCP, *Los Angeles, CA*
Dina Khateeb, DO, *New York, NY*
Nneka O. Sederstrom, PhD, MPH, MA, FCCP,
Minneapolis, MN

STAFF

Executive Vice President and CEO
Robert Musacchio, PhD

**Publisher and Senior Vice President,
Marketing, Communications,
and Publishing**
Nicki Augustyn, BA

INTERNATIONAL EDITIONS

India Surinder K. Jindal, MD, FCCP,
Chandigarh, India

Director, Publishing
Kavitha Reinhold, MA

Managing Editor
Laura Riordan, MS

Italy Francesco de Blasio, MD, FCCP,
Naples, Italy

**Journal Operations Coordinator,
Publishing & Digital Content**
Carla Miller

Senior Editorial Coordinators
Barbara J. Anderson
Laura Lipsey

Future CHEST Meetings

CHEST Virtual Meeting 2020

October 18-20, 2020

CHEST Congress Italy

Bologna | June 24-26, 2021

General Information

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly for the American College of Chest Physicians by Elsevier, Inc., 230 Park Avenue, Suite 800, New York, NY 10169-0901, USA. BUSINESS OFFICE: 1600 John F. Kennedy Boulevard, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2899. Accounting and Circulation Offices: 1799 Highway 50 East, Linn, MO 65051. Periodicals postage paid at New York, NY and additional mailing offices.

EDITORIAL CORRESPONDENCE: The American College of Chest Physicians may be contacted by telephone: (224) 521-9800; fax: (224) 521-9801; e-mail: editor@chestnet.org or through the website home page: <http://chestjournal.org>.

POSTMASTER: Send address changes to *CHEST*, Elsevier, Journal Returns, 1799 Highway 50 East, Linn, MO 65051.

CUSTOMER SERVICE (orders, claims, online, change of address): Elsevier Periodicals Customer Service, 3251 Riverport Lane, Maryland Heights, MO 63043. Tel: (800) 654-2452 (U.S. and Canada); (314) 447-8871 (outside U.S. and Canada). Fax: (314) 447-8029. E-mail: JournalsCustomerService-usa@elsevier.com (for print support); journalsonlinesupport-usa@elsevier.com (for online support). If you wish, you may also visit our Support Hub page <https://service.elsevier.com> for assistance.

Address changes must be submitted four weeks in advance.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES:

Personal: US Print & Online: \$433; International Print & Online: \$485.
Institutional: <http://www.elsevier.com/journals> to view institutional rates, description of institutional types, and pricing for back volumes and back issues.
Single Copies (Non-Subscriber): \$60; (Subscriber): \$40

Further information on this Journal and other Elsevier products is available from the Publisher at <http://www.elsevier.com/journals>.

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

NOTICE

No responsibility is assumed by the Publisher or the American College of Chest Physicians for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

© 2020 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

This Journal and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the American College of Chest Physicians, and the following terms and conditions apply to their use in addition to the terms of any Creative Commons or other use license that has been applied by the publisher to an individual article:

ADVERTISING INFORMATION: Advertising orders and inquiries can be sent to: Sima Sherman, Tel: (610) 529-0322, E-mail: ssherman@americanmedicalcomm.com. For *CHEST* Canadian edition, advertising orders and inquiries can be sent to: Derek Zakaib, Tel: (514) 730-8837, E-mail: derekjohnzakaib@gmail.com. Classified advertising orders and inquiries can be sent to: Lauren Morgan, Tel: (267) 980-6087, E-mail: lmorgan@americanmedicalcomm.com.

AUTHOR INQUIRIES: For inquiries relating to the submission of articles, contact the Editorial Office at editor@chestnet.org. Instructions for Authors can be found online at: <http://chestjournal.org/content/authorinfo>.

English language service: Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (before submission). Please contact authorsupport@elsevier.com for further information.

Please visit <http://www.elsevier.com/authors> to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, frequently asked questions, and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, are provided after registration of an article for publication.

AUTHOR RIGHTS

Author(s) may have additional rights in their articles as set out in their agreement with the publisher (more information at <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

REPRINTS: For queries about author offprints, e-mail authorsupport@elsevier.com. To order 100 or more reprints for educational, commercial, or promotional use, contact Derrick Imasa at (212) 633-3874, Elsevier Inc., 230 Park Avenue, Suite 800, New York, NY 10169-0901, USA. Fax: (212) 462-1935; email: reprints@elsevier.com.

NON-REPRINT REPRODUCTIONS (PHOTOCOPIES):

Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission is not required for photocopying of articles published under the CC BY license nor for photocopying for non-commercial purposes in accordance with any other user license applied by the publisher. Permission of the publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

DERIVATIVE WORKS:

Users may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions or companies. Other than for articles published under the CC BY license, permission of the publisher is required for resale or distribution outside the subscribing institution or company. For any subscribed articles or articles published under a CC BY-NC-ND license, permission of the publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations.

STORAGE OR USAGE:

Except as outlined above or as set out in the relevant user license, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior written permission of the publisher.

PERMISSIONS:

Permission may be required to reproduce a figure, table, or other material published in *CHEST*. Requests may be completed online via the Elsevier home page <https://www.elsevier.com/permissions>. For further questions please call: (+44) 1865 843830 (UK) / (+1) 800-523-4069 (USA).

COORDINATORE EDITORIALE Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli

DIRETTORE RESPONSABILE Antonio Schiavulli

BOARD EDITORIALE

Caterina Bucca
Università degli Studi di Torino
Malattie dell'Apparato Respiratorio,
S.C. Pneumologia U. A.O.U. Molinette,
Città della Salute e della Scienza, Torino
CHEST Delegato Nazionale

Enrico M. Clini
Università di Modena e Reggio Emilia
D.U. di Scienze Mediche e Chirurgiche
Materno-Infantili e dell'Adulto
A.O.U. di Modena Policlinico
S.C. Malattie Apparato Respiratorio
CHEST Delegato Nazionale

Mario Del Donno
U.O.C. di Pneumologia
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
A.O.R.N. San Pio, P.O. "G. Rummo", Benevento
CHEST Delegato Nazionale

Stefano Marinari
U.O.S.D. Pneumologia
P.O. "SS. Annunziata", Chieti
CHEST Delegato Nazionale

Claudio Micheletto
U.O.C. di Pneumologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
di Verona

Paolo Palange
U.O.C. Medicina Interna e Disfunzioni Respiratorie,
U.O.S. Fibrosi Cistica Adulti, Policlinico Umberto I,
La Sapienza Università di Roma
CHEST Delegato Nazionale

Girolamo Pelaia
Cattedra Scuola di Specializzazione e
U.O.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi Magna Graecia
Campus universitario "Salvatore Venuta", Catanzaro
CHEST Global Governor, Italy

Stefano Picciolo
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina
CHEST Delegato Nazionale

Antonio Sacchetta
U.O. Medicina Interna, Ospedale "San Camillo", Treviso
CHEST Delegato Nazionale

REDAZIONE SCIENTIFICA

Hanno collaborato alla stesura e traduzione
degli articoli presenti in questo numero:

Michele D'Alto ^(p 36)
Dipartimento di Cardiologia
AORN Ospedali dei Colli, P.O. "V. Monaldi"
Università degli Studi della Campania
"L. Vanvitelli", Napoli

Giovanni Galluccio ^(p 2)
U.O.C. Broncopneumologia ed Endoscopia Toracica
Azienda Ospedaliera "San Camillo Forlanini", Roma

Stefano Marinari ^(p 16)
U.O.S.D. Pneumologia
P.O. "SS. Annunziata", Chieti
CHEST Delegato Nazionale

Claudio Micheletto ^(p 4, 6, 9, 11)
U.O.C. di Pneumologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
di Verona

Stefano Picciolo ^(p 24, 50)
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina

Silvia Puglisi ^(p 37)
U.O. Pneumologia
Ospedale Morgagni Pierantoni
AUSL della Romagna - SSR Emilia Romagna,
Forlì (FC)

Fabiana Trentacosti ^(p 13)
S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio
A.O.U. di Modena Policlinico

CHEST EDIZIONE ITALIANA

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

Direzione, redazione e amministrazione
Sintex Editoria
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
editoria@sintexservizi.it

Segreteria di redazione
Mirka Pulga
mirka.pulga@sintexservizi.it

Grafica, impaginazione, stampa
Artestampa S.r.l.
Galliate Lombardo (VA)
www.arte-stampa.com

Relazioni esterne e pubblicità
Sintex Editoria
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
direzione@sintexservizi.it



Edizione
Sintex Servizi S.r.l.
via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. +39 02 66790460
direzione@sintexservizi.it
www.sintexservizi.it



Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale

Prezzo copia € 12,00
Abbonamento a 4 numeri € 48,00
da versare con bonifico bancario:
Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano,
Filiale 01894, piazza De Angeli 2
IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885

Copyright © 2020
American College of Chest Physicians
Copyright © 2020 per l'Edizione Italiana
Sintex Servizi S.r.l.

CHEST Edizione Italiana è stata realizzata con il permesso dell'American College of Chest Physicians ("Concessionario di licenza"), che è il proprietario di CHEST. Il Concessionario di licenza e i suoi funzionari, dirigenti, membri del comitato esecutivo, membri, entità collegate, dipendenti e altri agenti (insieme "Parti del Concessionario di licenza") non hanno alcun ruolo nella traduzione degli articoli dalla lingua inglese alla lingua italiana di CHEST Edizione Italiana. Le Parti del Concessionario di licenza non sono responsabili, non garantiscono, e negano espressamente ogni responsabilità per qualsiasi contenuto in questa pubblicazione e l'utilizzo o l'affidamento ad ognuno di tali contenuti, e per l'accuratezza della

traduzione del contenuto, tutta la responsabilità è esclusivamente di autori, inserzionisti o di Sintex Servizi a seconda dei casi. Inoltre, il contenuto non dovrebbe essere considerato una sostituzione di un consulto medico e non intende sostituire la consultazione di un professionista medico qualificato. In alcuna circostanza nessuna delle Parti del Concessionario di licenza sarà responsabile di qualsiasi DANNO DIRETTO, INDIRETTO, INCIDENTALI, SPECIALE o CONSEGUENZIALE, o PERDITA DI PROFITTI che risultino, direttamente o indirettamente, dalla divulgazione o dall'uso di qualsiasi contenuto, pubblicità o altro materiale qui riportato, indipendentemente dalla materia legale.

I motivi per iscriversi a CHEST



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

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in *chest medicine*. CHEST, infatti, offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica.

L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (CHEST) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in *chest medicine*.

In questi anni l'American College of Chest Physicians si è confermata come la fonte mondiale più importante e autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di aggiornamento medico continuo garantiscono ai membri di CHEST un'informazione puntuale e al passo con i progressi della ricerca e della pratica clinica.

Gli oltre 18.000 membri dell'American College of Chest Physicians costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono a un progressivo miglioramento della pratica clinica.

Un Membro dell'American College of Chest Physicians può:

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

CHEST è un brand di rivista con visibilità internazionale oltre che una solida Società scientifica nord-americana che può contare sulla membership di quasi 20.000 soci. L'interesse dei lettori di CHEST, medici e professionisti della sanità con interesse per le affezioni "del torace", è principalmente rappresentato dal taglio ampiamente clinico che la rivista ha saputo mantenere nel tempo, migliorando l'approccio con il lettore medio grazie anche all'introduzione di specifiche rubriche case-based di indubbia qualità e utilità. Essere iscritti offre quindi l'opportunità di mantenersi sempre aggiornati su argomenti di interesse non solo pneumologico in senso stretto e consente di ricevere, con i benefici dell'abbonamento, anche tutte le facilitazioni dell'adesione alle iniziative internazionali e della delegazione nazionale con il marchio CHEST. Rispondere quindi alla domanda "perché iscriversi a CHEST?" trova come unico rimando un significativo: "perché no?".

Enrico Clini, MD, FCCP, Modena

Per gli pneumologi e i cultori della materia l'iscrizione a CHEST deve essere vista come un'opportunità per ricevere aggiornamenti sulle più recenti evidenze della letteratura scientifica, sulle innovazioni nella gestione delle patologie respiratorie e, soprattutto, per entrare a far parte di una Comunità scientifica che condivide conoscenze ed esperienze professionali.

Fausto De Michele, MD, FCCP, Napoli

L'iscrizione a CHEST è una splendida occasione di incontro con il mondo pneumologico e offre numerose opportunità. La rivista si pone come uno strumento in continuo aggiornamento sui risultati della ricerca in ambito clinico, intensivistico e in medicina del sonno; pubblica, inoltre, le linee guida e le dichiarazioni di consenso sugli argomenti clinici di maggior interesse. L'iscrizione fornisce un accesso agevolato a corsi di apprendimento dal vivo, a tavole rotonde o meeting e a tutti gli eventi didattici organizzati da CHEST. Estremamente preziosa è la possibilità di entrare a far parte di una rete tematica su aree di medicina respiratoria relazionandosi con altri membri che condividono gli stessi interessi, coordinando incontri, contribuendo allo scambio di esperienze e allo sviluppo di nuove ipotesi di lavoro. Queste e numerose altre opportunità rendono gli iscritti orgogliosi di far parte della comunità CHEST.

Caterina Bucca, MD, FCCP, Torino

Per maggiori informazioni

Segreteria Nazionale American College of Chest Physicians - Dott. Stefano Picciolo

TELEFONO 090 2212003 | FAX 090 8967896 | E-MAIL info@chest.it

Il modulo di iscrizione a CHEST - *membership application* - può essere scaricato collegandosi alla pagina Get Involved del sito www.chestnet.org



EDITORIAL

- 2 **Trattamento endoscopico delle ostruzioni maligne delle vie aeree: ruolo dei differenti device**
Giovanni Galluccio
>> [Si veda l'articolo, pagina 50](#)

POINT AND COUNTERPOINT

- 4 **PRO: Lo screening per la BPCO può migliorarne gli esiti? Sì**
Barbara P. Yawn; Fernando J. Martinez
- 6 **CONTRO: Lo screening per la BPCO può migliorare gli esiti? No**
David M. Mannino; Byron Thomashow
- 9 **Replica da parte dei Dottori Yawn e Martinez**
Barbara P. Yawn; Fernando J. Martinez
- 11 **Replica da parte dei Dottori Mannino e Thomashow**
David M. Mannino; Byron Thomashow

GENERAL INTEREST COMMENTARY AND ANNOUNCEMENT

- 13 **La ventilazione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta. Felice 30mo anniversario!**
G. Umberto Meduri; Craig C. Conoscenti; Phillip Menashe

ORIGINAL RESEARCH

CHEST INFECTIONS

- 16 **Incidenza e mortalità degli adulti ospedalizzati con polmonite comunitaria secondo il decorso clinico**
Paula Peyrani; Forest W. Arnold; Jose Bordon; Stephen Furmanek; Carlos M. Luna; Rodrigo Cavallazzi; Julio Ramirez

CHEST REVIEWS

CRITICAL CARE

- 24 **La gestione dell'emottisi massiva**
Kevin Davidson; Samira Shojaee

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI

PULMONARY AND CARDIOVASCULAR

- 36 **Riduzione del rischio e rimodellamento inverso del ventricolo destro con triplice terapia upfront nell'ipertensione arteriosa polmonare**
Michele D'Alto; Roberto Badagliacca; Paola Argiento; Emanuele Romeo; Andrea Farro; Silvia Papa; Berardo Sarubbi; Maria Giovanna Russo; Carmine Dario Vizza; Paolo Golino; Robert Naeije

GUIDELINES AND CONSENSUS STATEMENTS

THORACIC ONCOLOGY

- 37 **La criobiopsia transbronchiale per la diagnosi delle interstiziopatie polmonari diffuse. Linee guida CHEST e report di un Expert Panel**
Fabien Maldonado; Sonye K. Danoff; Athol U. Wells; Thomas V. Colby; Jay H. Ryu; Moishe Liberman; Momen M. Wahidi; Lindsay Frazer; Juergen Hetzel; Otis B. Rickman; Felix J. F. Herth; Venerino Poletti; Lonny B. Yarmus

CHEST REVIEWS

THORACIC ONCOLOGY

- 50 **Strumenti di elettrochirurgia e laser terapia per il trattamento delle ostruzioni neoplastiche delle vie aeree centrali**
Amit K. Mahajan; Omar Ibrahim; Ricardo Perez; Catherine L. Oberg; Adnan Majid; Erik Folch
>> [Si veda l'editoriale, pagina 2](#)

Trattamento endoscopico delle ostruzioni maligne delle vie aeree: ruolo dei differenti *device*

Giovanni Galluccio, MD

L'articolo di Amit K. Mahajan e colleghi¹ offre significativi motivi di interesse, in quanto fornisce una panoramica sintetica, anche se forse un po' schematica, dei diversi *device* disponibili al fine di ottenere la ricanalizzazione endoscopica delle vie aeree.

Se metodiche ormai classiche hanno un ben consolidato ruolo e sono ampiamente adoperate, si affacciano oggi anche nuove tecniche e strumentazioni, grazie alla evoluzione tecnologica e alle richieste di mercato.

Purtroppo non sono disponibili studi omogenei, in quanto nei diversi Paesi, anche in ragione della tradizione culturale e degli specialisti coinvolti, si sono affermate alcune pratiche in modo autonomo.²

In particolare, va rilevato che in un nucleo di nazioni del mondo occidentale la tradizionale esperienza in broncoscopia rigida e la formazione specifica degli pneumologi, e in minore misura dei chirurghi toracici, hanno reso il laser il *device* di scelta. I costi elevati di tali apparecchi sono meno sentiti in quanto le procedure sono generalmente centralizzate in centri regionali o nazionali con alto volume di procedure e personale dedicato. Al contrario, nei Paesi in cui lo strumento più adoperato è quello flessibile, per oggettivi limiti tecnici ed economici, sono spesso adoperati strumenti a basso costo come quelli basati su arco elettrico come anse, pinze elettrificate e probes, o coagulatori ad argon plasma. I centri locali, che hanno casistiche limitate,

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 50

AFFILIAZIONE: U.O.C. Broncopneumologia ed Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliera "San Camillo Forlanini", Roma.

CORRISPONDENZA: Giovanni Galluccio, MD, U.O.C. Broncopneumologia ed Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliera "San Camillo Forlanini", Circonvallazione Gianicolense, 87, 00152 Roma; e-mail: ggalluccio@gmail.com

Copyright © 2020 CHEST Edizione Italiana. Pubblicato da Sintex Servizi S.r.l. Tutti i diritti sono riservati.

scarsa esperienza di broncoscopia rigida, un personale non dedicato e spesso mancanza di un supporto anestesilogico specializzato, con budget limitati, fanno parte dei principali utilizzatori di questi *device*.³

Gli elettrocauteri si sono andati recentemente adattando all'impiego negli strumenti flessibili, che sono oggi isolati elettricamente. Si tratta di *device* peraltro conosciuti da decenni e ampiamente adoperati in endoscopia digestiva, di costo molto basso, molto diffusi e di facile ed economica manutenzione.

Non sono citate in questo studio, ma sono oggi abbastanza adoperate le criosonde, che si sono andate diffondendo nei centri di Pneumologia Interventistica anche per l'esecuzione di biopsie polmonari periferiche nella patologia interstiziale.⁴

Interessante il fatto che comincino a essere adoperati anche *device* a radiofrequenza, che hanno potenzialmente un vasto campo di applicazione nelle lesioni polmonari periferiche, come le metastasi e le neoplasie periferiche non resecabili. Studi preliminari erano stati condotti già molti anni fa mediante aghi e spirali, che non ebbero all'epoca particolare riscontro per la mancanza di interesse dell'industria e della ricerca applicata, in assenza di un mercato apprezzabile.⁵

Nello studio presentato vengono offerti alcuni interessanti elementi di riflessione sulla scelta dello strumento più adatto alle singole situazioni. In particolare va rilevato come gli strumenti ad arco elettrico abbiano una scarsa profondità di penetrazione che comporta minori rischi di perforazione, ma anche una meno efficace devascularizzazione delle lesioni potenzialmente sanguinanti preliminare alla resezione. Infatti, il tasso di complicanze emorragiche riportato è decisamente più elevato. I cateteri che forniscono un flusso di gas ionizzato associato ad arco elettrico, come i coagulatori ad argon plasma, sono molto utili nei sanguinanti superficiali in aree angolate, potendo sfruttare il flusso di gas, assimilabile a quello di un liquido. Inoltre, sono adoperabili nelle neoplasie *in situ* o mininvasive, vista la profondità di penetrazione ridotta e l'effetto di carbonizzazione superficiale.⁶

Un concetto che andrebbe sottolineato, in quanto prescinde dal tipo di coagulazione adoperata, è quello che al di là del meccanismo di denaturazione delle proteine adoperato, lo strumento base fa la differenza. Gli strumenti flessibili infatti, a differenza di quelli rigidi, disponendo di un unico piccolo canale di lavoro,

non consentono di adoperare più strumenti in contemporanea, di aspirare grandi quantità di sangue o fumi, di rimuovere voluminose neoformazioni. Tali limiti si ripercuotono inoltre sui tempi di esecuzione delle procedure, sulla possibilità di assistenza ventilatoria dei pazienti, sui rischi di incendio endoluminale. Infatti, gli strumenti rigidi possono essere adoperati come tubi da ventilazione ma essendo in metallo non rischiano di innescare pericolosi fenomeni di combustione. Inoltre il campo operatorio, pur limitato, del broncoscopio rigido, consente l'impiego contemporaneo di un coagulatore o di una fibra laser, di un aspiratore di grosso calibro, meglio se metallico, di pinze ad ampie valve rigide e di telescopi di altissima qualità ottica. Il meccanismo è del tutto sovrapponibile a quello della chirurgia toracica resettiva per via torocoscopica uniportale.

Va comunque segnalato come siano state sviluppate, all'interno della categoria dei laser, caratteristiche ben differenziate a seconda del sistema di produzione del raggio. Per esempio i laser a CO₂ su fibra, oggi disponibili, hanno una eccezionale capacità di taglio, a scapito di quella coagulativa, esattamente al contrario di quanto avviene per i laser a Perovskite. Inoltre, i nuovi laser a diodi consentono di modificare le lunghezze d'onda a piacere, in modo da poter selezionare le caratteristiche non solo di potenza, ma anche di interazione con i tessuti.⁷

In conclusione, si può concordare su alcuni concetti generali. Per esempio, in caso di piccole lesioni peduncolate, periferiche, adiacenti a vasi, l'impiego di elettrosonde in broncoscopia flessibile può costituire una opzione.⁸

Nelle lesioni *in situ* e nei sanguinamenti superficiali i cateteri ad argon plasma sono efficaci, anche in zone di difficile accesso. Le criosonde e le sonde a radiofrequenza possono essere adoperate in lesioni sessili endoluminali di dimensioni non eccessive e infine, in ostruzioni di maggiore entità, con alta vascolarizzazione e coinvolgimento della parete, la broncoscopia rigida con resezione laser assistita rappresenta con sufficiente evidenza la scelta più sicura. Tale metodica offre inoltre il vantaggio di consentire il posizionamento di endoprotesi, anche complesse ed estese, in sicurezza.

Una considerazione ulteriore, che non viene particolarmente sottolineata, è la potenziale capacità delle diverse metodiche di eseguire tagli netti, che ha un ruolo molto importante nel trattamento delle stenosi cicatriziali benigne.⁹

L'articolo commentato si riferisce, beninteso, alle stenosi maligne, tuttavia, nel momento nel quale vengono fatte

considerazioni di natura economica sul costo delle diverse apparecchiature, non può essere trascurato il fatto che queste trovino impiego anche nella patologia non neoplastica delle vie aeree. Infatti, nelle stenosi cicatriziali, la corretta procedura prevede tagli radiali del diaframma cicatriziale, seguiti da dilatazioni con tubi di calibro crescente. Ciò non è assolutamente possibile né con i coagulatori a elettrocuzione o ad argon plasma né con le sonde a radiofrequenza e le criosonde. L'opzione ai laser Nd-YAG è probabilmente in questi casi il taglio a freddo con lama tagliente o forbice, allo scopo di evitare il danno termico sui tessuti circostanti che è potenzialmente in grado di causare recidiva cicatriziale.

In conclusione, molto si muove oggi nel campo della Pneumologia Interventistica: ci aspettiamo che la robotica entri prepotentemente in campo nei prossimi anni, che il trattamento per via endocanalicolare delle neoplasie periferiche vada divenendo sempre più facile e praticabile.¹⁰ Patologie come le lesioni della parete tracheale, le fistole postresettive e tracheo-esofagee, la patologia disfunzionale della parete, già oggi sono ampiamente passate di mano, dalla Chirurgia alla Pneumologia Interventistica. In futuro ci aspettiamo che questo processo vada estendendosi sempre più e che le nuove generazioni di pneumologi abbiano a disposizione un mondo assai differente di possibilità e tecnologie.

Bibliografia

1. Mahajan AK, Ibrahim O, Perez R, Oberg CL, Majid A, Folch E. Electrosurgical and laser therapy tools for the treatment of malignant central airway obstructions. *Chest*. 2020;157(2):446-453.
2. Stanopoulos IT, Beamis JF Jr, Martinez FJ, Vergos K, Shapshay SM. Laser bronchoscopy in respiratory failure from malignant airway obstruction. *Crit Care Med*. 1993;21(3):386-391.
3. Khemasuwan D, Mehta AC, Wang KP. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl 4):S380-S388.
4. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(5):1427-1431.
5. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1765-1774.
6. Tremblay A, Marquette CH. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation: a practical approach. *Can Respir J*. 2004;11(4):305-310.
7. Jain PR, Dedhia HV, Lapp NL, Thompson AB, Frcj Jr JC. Nd:YAG laser followed by radiation for treatment of malignant airway lesions. *Lasers Surg Med*. 1985;5(1):47-53.
8. Harris K, Puchalski J, Serman D. Recent advances in bronchoscopic treatment of peripheral lung cancers. *Chest*. 2017;151(3):674-685.
9. Mahmood K, Wahidi MM. Ablative therapies for central airway obstruction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(6):681-692.
10. Xie F, Zheng X, Xiao B, Han B, Herth FJF, Sun J. Navigation bronchoscopy-guided radiofrequency ablation for nonsurgical peripheral pulmonary tumors. *Respiration*. 2017;94(3):293-298.

PRO: Lo screening per la BPCO può migliorarne gli esiti? Sì

Barbara P. Yawn, MD

Minneapolis, MN

Fernando J. Martinez, MD

New York, NY

ABBREVIAZIONI: MDD = disordine depressivo maggiore; USPSTF = US Preventive Services Task Force; WHO = Organizzazione Mondiale della Sanità

La BPCO è una condizione frequente ma spesso non riconosciuta e sotto-diagnosticata, specialmente a livello delle cure primarie negli Stati Uniti.¹ Nonostante rappresenti la quarta causa di mortalità negli Stati Uniti, la BPCO, sia diagnosticata sia non diagnosticata, è una delle principali cause di morbilità, mortalità, disabilità, ospedalizzazioni e spesa sanitaria.² Il lento declino della funzionalità e la conseguente limitazione delle attività spesso determinano una sottostima dei sintomi riportati ai clinici, poiché i pazienti attribuiscono i sintomi all'età, all'obesità, alle scadenti condizioni o alla "tosse del fumatore". I medici delle cure primarie inoltre non chiedono i sintomi che riguardano le malattie respiratorie

AFFILIAZIONI: COPD Foundation (Dr Yawn), Miami, FL; Department of Family and Community Health (Dr Yawn), University of Minnesota; New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center (Dr Martinez), Weill Cornell Medical College.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli Autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: B. P. Y. ha riportato di aver partecipato a comitati consultivi per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, Teva, MidMark Corporation e consulenze per GlaxoSmithKline e MidMark Corporation. Ha ricevuto fondi di ricerca per la BPCO dal National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, con ulteriori supporti da AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Sunovion e Novartis. F. J. M. riferisce di aver partecipato a comitati consultivi sulla BPCO per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Sunovion e Teva. È stato consulente per ProterixBio e Verona. Ha partecipato a comitati consultivi di studi sponsorizzati dal National Heart, Lung, and Blood Institute, AstraZeneca e GlaxoSmithKline. È stato consulente sui dati di sicurezza degli studi sulla BPCO supportati da Genentech e GlaxoSmithKline.

CORRISPONDENZA: Barbara P. Yawn, MD, 1963 112th Circle NE, Blaine, MN 55449; e-mail: byawn47@gmail.com

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.034>.

CHEST 2020; 157(1):7-9

crniche o non evidenziano come significativi gli eventi respiratori ricorrenti, tanto che questi pazienti sembrano "asintomatici".

La US Preventive Services Task Force non fornisce raccomandazioni a favore dello screening negli adulti asintomatici per la BPCO, sottolineando la mancanza di dati per dimostrare un impatto sugli esiti degli individui che sono così screenati.³ Tuttavia, l'identificazione o lo screening di individui che hanno sintomi respiratori non riconosciuti e non risolti (non realmente asintomatici) è un approccio realmente differente e non dovrebbe rientrare nelle prudenti raccomandazioni del USPSTF.⁴

Nell'ambito delle cure primarie, dove molti pazienti con BPCO non diagnosticata ricevono delle cure, gli studi hanno dimostrato un incremento di quattro volte delle diagnosi di BPCO usando degli strumenti per identificare sintomi respiratori cronici o ricorrenti.^{5,6} Questi pazienti sintomatici sono candidati per iniziare immediatamente un trattamento che possa alleviare il declino di funzione respiratoria e prevenire le riacutizzazioni.⁷ Sulla base di queste osservazioni, il paziente BPCO è un buon candidato per facilitare il riconoscimento dei sintomi, che può essere denominato screening.

Sfortunatamente, molti tentativi di screening non si focalizzano sui sintomi respiratori, ma sui fattori di rischio, come per esempio l'età, il fumo e l'esposizione ambientale,⁸⁻¹⁰ determinando una modesta sensibilità e specificità e fallendo nell'identificare coloro che non sono fumatori e hanno la BPCO.¹¹ Nel testare l'impatto di questi strumenti, l'obiettivo più comune è una nuova diagnosi di BPCO – un obiettivo molto limitato che è chiaramente insufficiente per supportare ampi screening sulla BPCO.¹⁰ Il case finding è in alcuni casi confuso con lo screening ma attualmente è più simile a uno screening in due parti, prima per valutare l'esposizione al fumo e successivamente per selezionare solo coloro con una significativa esposizione al fumo, con un impatto simile allo screening.⁶

La necessità di ripensare la definizione di screening

La classica definizione di screening spesso altera la visione dello screening per la BPCO. Identificare la BPCO asintomatica può non migliorare gli esiti dei pazienti poiché la terapia è diretta alla riduzione dei sintomi.^{7,12} Abbiamo bisogno di ripensare gli obiettivi

e il disegno degli strumenti di screening per la BPCO, focalizzandoci nell'identificazione di un ampio gruppo di individui con sintomi respiratori non riconosciuti di BPCO, che sono candidati per una terapia immediata.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) sostiene questi argomenti con le sue pragmatiche raccomandazioni per lo screening. Le raccomandazioni della WHO possono così essere riassunte: lo screening dovrebbe essere condotto per quelle condizioni che sono frequenti e trattabili, con una conosciuta storia naturale, raccomandazioni per chi e quando trattare, con un test diagnostico che è disponibile ed esistono dei mezzi per coloro che sono diagnosticati.¹³ La BPCO si adatta a questo perfettamente. La definizione della WHO, usata più rigorosamente, si adatta ai problemi riguardanti la BPCO non diagnosticata negli Stati Uniti.^{10,14} È probabile che l'identificazione della BPCO asintomatica non sia fattibile o utile per la maggior parte degli individui se non per sottolineare ulteriormente l'importanza dell'esposizione, per esempio l'eliminazione del fumo. Piuttosto, abbiamo bisogno di screening per identificare quelli con sintomi respiratori non riconosciuti.

Lo screening per la BPCO clinicamente significativa richiede un'attenzione particolare ai sintomi e ai segni irrisolti di disfunzione o malattia respiratoria. Mentre sarebbe ideale che tutti i pazienti segnalassero questi sintomi spontaneamente, diversi studi di assistenza primaria hanno dimostrato che ciò non succede. Anche se si notano eventi respiratori, gli operatori sanitari non stanno seguendo le valutazioni appropriate per i problemi respiratori cronici, per esempio la spirometria o i test di funzionalità polmonare.¹⁵ Le strategie "Non chiedere, non dire" non funzionano.

La BPCO non è l'unica condizione cronica frequente con una gestione basata su un paradigma simile di non chiedere/non dire. La depressione è comune e i suoi sintomi e la sua insorgenza sono ampiamente non riconosciuti o riconosciuti tra i pazienti e i medici delle cure primarie. Ciò ha portato a raccomandazioni per lo screening universale della depressione basato sui sintomi, non sullo screening per gli individui asintomatici ad aumentato rischio, ma sullo screening universale basato sui sintomi di tutti gli adulti e adolescenti.¹⁶ Lo screening per i sintomi depressivi è ora una parte prevista delle cure primarie: un obiettivo appropriato per la cura della BPCO negli Stati Uniti.

Per migliorare i risultati, dobbiamo cambiare il paradigma dello screening della BPCO. È probabile che individui sintomatici con BPCO siano candidati per la farmacoterapia disponibile, il supporto avanzato per smettere di fumare, l'immunizzazione appropriata

e la riabilitazione polmonare.¹⁷ Pochi dei primi studi sullo screening della BPCO o sulla ricerca di casi hanno risultati basati su questo paradigma.¹⁰ Pertanto, non sorprende che molti di loro non riescano a misurare o dimostrare risultati migliori a lungo termine.

Implementazione dello screening nelle cure primarie per ottenere risultati migliori

Pochi studi di screening della BPCO comprendono l'intero ambito dello screening. La semplice introduzione di uno strumento di screening, senza supportare l'implementazione e il follow-up, è inadeguata, come dimostrato nello screening per altre condizioni croniche, per esempio la depressione.¹⁸ Consideriamo le implicazioni nel prescrivere una mammografia o una glicemia senza agire sui risultati patologici. È difficile immaginare che il 75% dei medici ignori questi risultati, ma è quello che è successo in uno studio di screening della BPCO delle cure primarie negli Stati Uniti. In più di 9.700 pazienti sottoposti a screening, le nuove diagnosi di BPCO sono aumentate di due volte rispetto a quelle sottoposte a screening. Tuttavia, la revisione della cartella clinica non è stata in grado di identificare alcuna risposta in oltre il 75% dei risultati di screening anormali.¹⁵ Non sorprende quindi che molti studi di screening della BPCO non riescano a dimostrare un impatto a lungo termine.

Lo screening della BPCO deve sviluppare strumenti migliori, più basati sui sintomi e un adeguato supporto di follow-up. Seguendo l'esempio precedente, è stato dimostrato che lo screening della depressione nelle cure primarie migliora i risultati, ma solo in un contesto in cui sono presenti, supportati o sviluppati adeguati processi di follow-up. Ciò è evidenziato nella sezione considerazioni cliniche delle raccomandazioni sullo screening della depressione dell'USPSTF (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/AdviceStatementFinal/depression-in-adults-screening1#Pod5>). Dobbiamo fare lo stesso per lo screening della BPCO. Se vogliamo valutare l'impatto dello screening della BPCO, questo deve essere nel contesto di un pacchetto di implementazione dello screening che supporti l'azione clinica basata sui risultati dello screening.

Il riconoscimento di questi imperativi è stato incorporato nello sviluppo e nella valutazione dello strumento CAPTURE (valutazione della BPCO nelle cure primarie per identificare le malattie respiratorie non diagnosticate e il rischio di esacerbazione): uno strumento di screening in cinque elementi supportato dalla valutazione del picco del flusso espiratorio.¹⁹ L'introduzione dello strumento è accoppiato con una chiara istruzione pragmatica su

come affrontare le valutazioni di screening anormali, compresa la disponibilità di adeguati test spirometrici, possibilmente strumenti in punti di cura e un sistema di supporto alle decisioni incorporato nelle cartelle cliniche elettroniche. Questi sono stati utili in altre malattie croniche.²⁰

Prima di decidere se lo screening influisca o meno sugli esiti, dobbiamo sviluppare, convalidare e determinare come implementare gli strumenti di screening e il processo di follow-up per affrontare i risultati di screening anormali nell'ambito dell'assistenza primaria: il luogo in cui lo screening della BPCO e di altre condizioni croniche dovrà verificarsi. Un approccio così completo è ora in fase di sperimentazione nell'ambito di una vasta gamma di reti di ricerca basate sulla pratica.²¹

Bibliografia

- Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, et al. Undiagnosed obstructive lung disease in the United States: associated factors and long-term mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1788-1795.
- Sullivan J, Pravosud V, Mannino DM, Siegel K, Choate R, Sullivan T. National and state estimates of COPD morbidity and mortality—United States, 2014–2015. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;5(4):324-333.
- US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(13):1372-1377.
- Martinez FJ, O'Connor GT. Screening, case-finding, and outcomes for adults with unrecognized COPD. *JAMA*. 2016;315(13):1343-1344.
- Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602191.
- Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):720-730.
- Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1540-1551.
- Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, et al. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD*. 2008;5(2):85-95.
- Yawn BP, Mapel DW, Mannino DM, et al. Lung Function Questionnaire Working Group. Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:1-10.
- Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying patients with undiagnosed COPD in primary care settings: insight from screening tools and epidemiologic studies. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;2(2):103-121.
- Chilvers ER, Lomas DA. Diagnosing COPD in non-smokers: splitting not lumping. *Thorax*. 2010;65(6):465-466.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
- Leidy NK, Malley KG, Steenrod AW, et al. Insight into best variables for COPD case identification: a random forests analysis. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016;3(1):406-418.
- Yawn BP, Duvall K, Peabody J, et al. The impact of screening tools on diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Am J Prev Med*. 2014;47(5):563-575.
- Siu AL; US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(4):380-387.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582.
- Yawn BP, Dietrich AJ, Wollan P, et al. TRIPPD Practices. TRIPPD: a practice-based network effectiveness study of postpartum depression screening and management. *Ann Fam Med*. 2012;10(4):320-329.
- Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748-756.
- Moreo K, Sapir T, Greene L. Applying quality improvement into systems-based learning to improve diabetes outcomes in primary care. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015;4(1):u208829.w3999.
- National Institutes of Health Clinical Center. The CAPTURE study: validating a unique COPD case finding tool in primary care (Aim 1) (CAPTURE). NCT03581227. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581227>. Updated May 16, 2019.

CONTRO:

Lo screening per la BPCO può migliorare gli esiti? No

David M. Mannino, MD
Lexington, KY
Byron Thomashow, MD
New York, NY

Nel 2016, la US Preventive Services Task Force (USPSTF) “non ha trovato evidenza che lo screening per la BPCO nelle persone asintomatiche migliori la qualità di vita correlata alla salute, la morbilità o la mortalità”.¹ La Task Force ha anche concluso che la diagnosi precoce della BPCO non cambia il decorso della malattia né migliora i

AFFILIAZIONI: University of Kentucky College of Public Health (Dr Mannino); Columbia University Medical Center (Dr Thomashow).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: D. M. M. è un dipendente e azionista di GlaxoSmithKline. Le opinioni espresse in questo articolo non necessariamente rappresentano quelle di GlaxoSmithKline. B. T. riporta di essere consulente per Boehringer Ingelheim, di aver partecipato a comitati consultivi per GlaxoSmithKline e AstraZeneca e di svolgere il ruolo di Direttore Medico della COPD Foundation.

CORRISPONDENZA: David M. Mannino, MD, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, University of Kentucky College of Public Health, 111 Washington Ave, Lexington, KY 40536; e-mail: dmannino@uky.edu

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.035>.

CHEST 2020; 157(1):9-12

TABELLA 1] Componenti applicate nello screening, nella diagnosi e nel trattamento della BPCO

Classici criteri di screening di Wilson e Jungner ⁵	Applicazione nella BPCO
1. La patologia in questione dovrebbe essere un importante problema di salute pubblica	++++
2. Dovrebbe esserci un trattamento accettato per i pazienti con malattia riconosciuta	+++
3. Dovrebbero essere disponibili strumenti per la diagnosi e il trattamento	+++
4. Dovrebbe esserci uno stadio riconosciuto come latente o precocemente sintomatico	+
5. Dovrebbe essere disponibile un test o esame	++
6. Il test dovrebbe essere accettato dalla popolazione	++
7. La storia naturale della malattia, incluso lo sviluppo da malattia latente a manifesta, dovrebbe essere adeguatamente compresa	+
8. Dovrebbe esserci una politica concordata su chi trattare come pazienti	+
9. Il costo del case-finding (inclusa la diagnosi ed il trattamento dei pazienti con BPCO) dovrebbe essere economicamente bilanciato in relazione alla possibile spesa della cura medica complessiva	++
10. Il case-finding dovrebbe essere un processo continuo e non un progetto "una volta per tutte"	++

risultati del paziente.¹ Il processo di pensiero alla base di questa decisione potrebbe essere riassunto come segue: l'unico intervento noto dimostrato per cambiare la storia naturale della BPCO è la cessazione del fumo; non ci sono prove che la conoscenza di una diagnosi di BPCO aumenti la probabilità di smettere di fumare; ogni fumatore dovrebbe smettere di fumare; quindi non esiste una logica per lo screening della BPCO (in particolare in una persona che non ha sintomi). Il modo in cui è scritta questa raccomandazione, né la spirometria né altri strumenti di screening, come i questionari, forniscono un vantaggio netto nelle persone asintomatiche.

Le raccomandazioni contro lo screening per la BPCO non si limitano a quelle dell'USPSTF. Nella dichiarazione di consenso del 2011 dell'American College of Physicians, dell'American College of Chest Physicians, dell'American Thoracic Society e dell'European Respiratory Society la prima raccomandazione è che si ottengano risultati spirometrici per diagnosticare l'ostruzione del flusso d'aria in pazienti con sintomi respiratori, ma che la spirometria non debba essere utilizzata per lo screening dell'ostruzione del flusso d'aria in soggetti senza sintomi respiratori (grado: raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata).² Allo stesso modo, l'American Academy of Family Physicians sottolinea che lo screening per la BPCO nei pazienti asintomatici a rischio aumentato non è raccomandato.³ La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) osserva che "non ci sono dati per indicare che lo screening con la spirometria sia efficace nel prendere decisioni gestionali o nel migliorare gli esiti della BPCO in pazienti identificati prima dello sviluppo di sintomi significativi."⁴

La risposta alla domanda posta da questo editoriale, "Può lo screening per la BPCO migliorare i risultati?"

è, al momento, "No", in accordo con la raccomandazione dell'USPSTF e altri. Affrontiamo qui i diversi componenti di questo problema, tra cui la logica dello screening per la malattia, la definizione di BPCO e il modo in cui si ottengono i risultati nella BPCO e il loro miglioramento.

Qual è la logica nello screening per la malattia? Wilson e Jungner⁵ descrissero i componenti necessari di un programma di screening in un classico rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1968. La Tabella 1 elenca questi componenti, insieme alla nostra valutazione di come questi criteri possano essere applicati nello screening, nella diagnosi e nel trattamento della BPCO.

Alcune delle domande e delle sfide rappresentate nella Tabella 1 ruotano attorno alla questione della definizione di BPCO. Sebbene la BPCO sia caratterizzata e diagnosticata dal parametro fisiologico dell'ostruzione del flusso d'aria,⁶ le cause di questa anomalia fisiologica possono derivare da una serie di processi diversi, inclusi quelli che coinvolgono grandi vie aeree, piccole vie aeree, alveoli e vascolarizzazione polmonare.⁷ Inoltre, quando è presente un danno fisiologico (Fig. 1), la malattia è ben consolidata e spesso in fase avanzata, con limitate opportunità di modificare la malattia.⁸

Tornando alla Tabella 1, sono evidenti alcune lacune e incertezze. La progressione della BPCO, dalla malattia precoce o latente alla malattia accertata non è ben definita. Molti pazienti con compromissione lieve non progrediscono in compromissione più grave,⁹ e vi è una crescente quantità di prove che altre anomalie, come quelle radiografiche o fisiologiche, potrebbero verificarsi nelle prime fasi dello sviluppo della malattia.¹⁰ Anche se la malattia precoce fosse ben definita, non esiste un trattamento noto che abbia dimostrato di essere efficace o in grado di modificare la progressione della malattia tra coloro con malattia precoce.

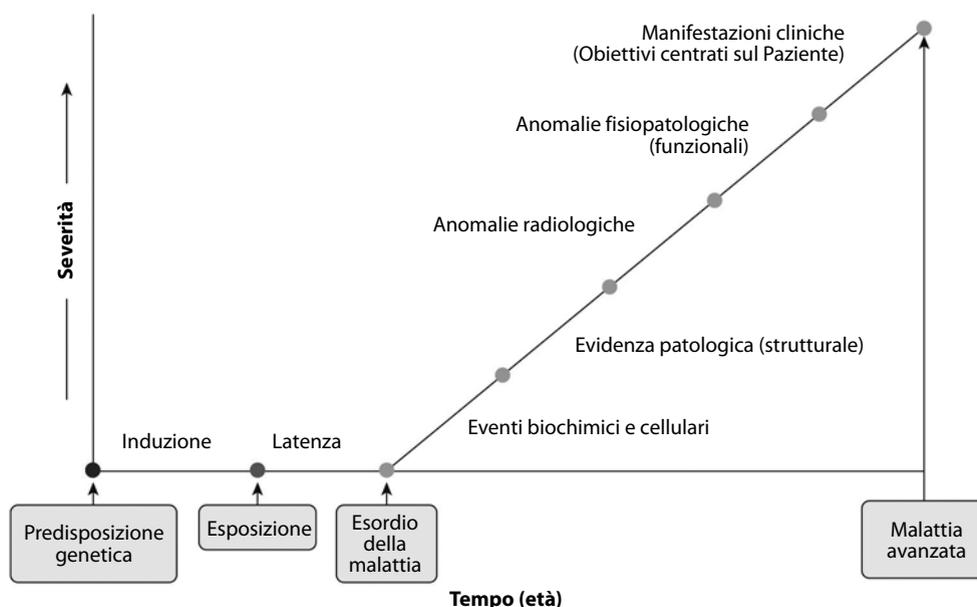


Figura 1 – Schema concettuale della progressione della malattia nella BPCO. Ristampato con il permesso di Decramer e Cooper.⁸

L'uso della spirometria come metodo principale per definire la malattia è un problema particolare. Lo spirometro è stato inventato dal dott. John Hutchinson nel 1840 e la sua struttura di base è ancora oggi utilizzata.¹¹ Lo spirometro, tuttavia, è uno strumento di screening e diagnosi difettoso, specialmente se si è alla ricerca di una malattia latente o precoce. Le campagne a favore dei medici delle cure primarie per utilizzare la spirometria nei loro ambulatori, generalmente non sono riuscite.¹² La maggior parte dei medici delle cure primarie non ha uno spirometro; coloro che lo possiedono lo usano raramente e molte delle procedure spirometriche eseguite nelle cure primarie non soddisfano le linee guida sulla qualità dell'American Thoracic Society.^{13,14} Inoltre, la spirometria post-broncodilatatore non viene quasi mai eseguita nelle cure primarie e considerando i milioni di persone potenzialmente a rischio per la BPCO, il costo della sola spirometria pre-broncodilatatore sarebbe elevato.

Mentre altri mezzi per determinare la BPCO precoce sono potenzialmente disponibili, come l'imaging TC o la misurazione della capacità di diffusione,¹⁰ questi non sono né pratici né di costo abbastanza basso per l'uso in cure primarie o come strumento di screening.

La componente finale della domanda da affrontare è se lo screening (e gli interventi che ne conseguono derivanti da tale screening) migliorerebbero i risultati. Idealmente, un intervento impedirebbe l'insorgere di una malattia, o se la malattia fosse diagnosticata, la manterrebbe nelle sue fasi più lievi. Numerosi risultati sono stati utilizzati negli studi clinici sulla BPCO e negli studi sulla popolazione, tra cui i più comuni sono il declino

della funzione polmonare, le esacerbazioni della malattia, i sintomi, le misure di qualità della vita e la mortalità. Di questi, il metodo pensato per rappresentare al meglio la modificazione della malattia è il declino della funzione polmonare, che è limitato dagli stessi problemi annotati in precedenza nella discussione sulla spirometria. La riduzione della mortalità è una modificazione della malattia, ma fino a oggi solo la cessazione del fumo,¹⁵ l'ossigeno domiciliare¹⁶ (per i pazienti ipossiemici) e la chirurgia di riduzione del volume polmonare (in pazienti selezionati)¹⁷ hanno dimostrato questo beneficio. Di questi interventi, solo l'interruzione del fumo si applicherebbe all'intero continuum dei pazienti con BPCO.

Tornando alla domanda riguardante se lo screening della BPCO migliorerebbe i risultati: mentre la risposta è attualmente "No", la nostra speranza è che con i progressi nella conoscenza possiamo cambiare questa narrazione. Abbiamo una tabella di marcia su questo dal mondo della medicina cardiovascolare, dove sono stati fatti grandi progressi nella diagnosi precoce delle malattie cardiovascolari che rispondono al trattamento. Le persone con fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, che hanno evidenza di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) elevato, possono essere trattate con statine per ridurre il rischio di sviluppare malattie prima che abbiano avuto il loro primo infarto miocardico.¹⁸ Quello di cui il mondo della salute respiratoria ha bisogno è di un simile biomarcatore di malattia molto precoce che risponda a interventi precoci e accettabili. Questo biomarcatore, o insieme di biomarcatori, dovrebbe essere facile da rilevare e interpretare, utilizza-

bile in ambito di assistenza primaria. Inoltre, sono necessarie nuove terapie e interventi che interrompano la malattia nelle sue prime fasi, prima che la funzione polmonare venga alterata e si manifestino i sintomi.

Un'altra necessità fondamentale, tornando alla logica del perché lo screening per la BPCO non è attualmente raccomandato (oltre a sollecitare ogni fumatore a smettere di fumare), è per un migliore trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina. Nonostante l'avanzamento delle conoscenze acquisite dal primo Surgeon General's Report del 1964,¹⁹ gran parte della popolazione degli Stati Uniti e del mondo continua a fumare sigarette e altri prodotti del tabacco.²⁰ Inoltre, viene commercializzata una nuova generazione di prodotti per la massima generazione di utenti, senza la dimostrazione che questi prodotti siano meno dannosi delle sigarette. Mentre esistono terapie, sia farmacologiche che non farmacologiche, per la dipendenza da tabacco, il loro successo è limitato.

Per concludere, lo screening per la BPCO, attualmente definita una malattia avanzata e non suscettibile di interventi di modifica della malattia, non rappresenta il miglior uso delle risorse. Identificare e indirizzare i cambiamenti nei polmoni, prima che si manifestino, sembra essere potenzialmente il metodo migliore per modificare effettivamente la storia naturale della BPCO.

Bibliografia

1. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(13):1372-1377.
2. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179-191.
3. Gentry S, Gentry B. Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2017;95(7):433-441.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed August 1, 2019.
5. Wilson JM, Jungner YG. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Public Health Papers No. 34. Geneva: World Health Organization; 1968. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17&isAllowed=y. Accessed August 1, 2019.
6. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-946.
7. Rennard SI. COPD heterogeneity: what this will mean in practice. *Respir Care*. 2011;56(8):1181-1187.
8. Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax*. 2010;65(9):837-841.
9. Putcha N, Drummond MB, Connett JE, et al. Chronic productive cough is associated with death in smokers with early COPD. *COPD*. 2014;11(4):451-458.
10. Mannino DM, Make BJ. Is it time to move beyond the "O" in early COPD? *Eur Respir J*. 2015;46(6):1535-1537.
11. Petty TL. John Hutchinson's mysterious machine revisited. *Chest*. 2002;121(5 suppl):219S-223S.
12. National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest*. 1998;113(2 suppl):123S-163S.
13. Lusuardi M, De Benedetto F, Paggiaro P, et al. A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice: data from spirometry in asthma and COPD: a comparative evaluation Italian study. *Chest*. 2006;129(4):844-852.
14. Leuppi JD, Miedinger D, Chhajed PN, et al. Quality of spirometry in primary care for case finding of airway obstruction in smokers. *Respiration*. 2010;79(6):469-474.
15. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-239.
16. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-398.
17. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-2073.
18. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-2024.
19. US Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health. Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Public Health Service Publication No. 1103. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1964. <http://purl.access.gpo.gov/GPO/LPS107851>. Accessed August 1, 2019.
20. Wang TW, Asman K, Gentzke AS, et al. Tobacco product use among adults—United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(44):1225-1232.

Replica da parte dei Dottori Yawn e Martinez

Barbara P. Yawn, MD

Minneapolis, MN

Fernando J. Martinez, MD

New York, NY

Leggiamo con grande interesse la discussione dei Dottori Mannino e Thomashow sullo screening della BPCO per soggetti asintomatici¹ e concordiamo che

AFFILIAZIONI: COPD Foundation (Dr Yawn), Miami, FL; Department of Family and Community Health (Dr Yawn), University of Minnesota; New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center (Dr Martinez), Weill Cornell Medical College.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli Autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: B. P. Y. ha riportato di aver partecipato a comitati consultivi per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, Teva, MidMark Corporation e

TABELLA 1] Componenti applicati a screening, diagnosi e trattamento della BPCO: versione semplificata

Classici criteri di screening abbreviati di Wilson e Jungner ⁴	Applicazione nella BPCO
1. La patologia in questione dovrebbe essere un importante problema di salute	++++
2. Dovrebbe esserci un trattamento accettato per i pazienti con malattia riconosciuta (sintomatica) ⁵	++++
3. Dovrebbero essere disponibili strumenti per la diagnosi e il trattamento	+++
4. Dovrebbe essere disponibile un test o esame per identificare la BPCO e i suoi sintomi ⁵	+++
5. Il test dovrebbe essere accettato dalla popolazione	++
6. Dovrebbe esserci una politica concordata su chi trattare come pazienti quando i sintomi sono presenti	++++
7. Il costo del case-finding (inclusa la diagnosi e il trattamento dei pazienti diagnosticati) dovrebbe essere economicamente bilanciato in relazione alla possibile spesa della cura medica complessiva	++

fornisca una capacità limitata di identificare, prevenire o trattare la BPCO prima che compaiano i sintomi. In effetti, la cessazione e la prevenzione del fumo rimangono fondamentali per la prevenzione e la progressione della malattia.

Tuttavia, vi sono molte persone con BPCO sintomatica che non vengono diagnosticate e non sono trattate.² Sono queste persone per le quali suggeriamo che lo screening sia appropriato. Sono queste le persone candidate per le terapie sintomatiche disponibili per la BPCO attualmente autorizzate, ovviamente oltre all'intervento sul fumo, che concordiamo richiede ampliamento e miglioramento.

consulenze per GlaxoSmithKline e MidMark Corporation. Ha ricevuto fondi di ricerca per la BPCO dal National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, con ulteriori supporti da AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Sunovion e Novartis. F. J. M. riferisce di aver partecipato a comitati consultivi sulla BPCO per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Sunovion e Teva. È stato consulente per ProterixBio e Verona. Ha partecipato a comitati consultivi di studi sponsorizzati dal National Heart, Lung, and Blood Institute, AstraZeneca e GlaxoSmithKline. È stato consulente sui dati di sicurezza degli studi sulla BPCO supportati da Genentech e GlaxoSmithKline.

CORRISPONDENZA: Barbara P. Yawn, MD, 1963 112th Circle NE, Blaine, MN 55449; e-mail: byawn47@gmail.com

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.036>.
CHEST 2020; 157(1):12-14

Ignorare tutti coloro che non sono attualmente riconosciuti ma nelle fasi successive e sintomatiche della BPCO è problematico. Credere che cambieremo il riconoscimento delle cure primarie di questi individui sintomatici è irragionevole alla luce degli attuali successi nei cambiamenti nella pratica. I Dottori Mannino e Thomashow hanno evidenziato la malattia cardiovascolare per un confronto, una condizione con biomarcatori non specifici per la malattia precoce che si traduce nel trattamento di milioni di individui per lipidi elevati – un biomarcatore con alta sensibilità e modesta specificità.³ Abbiamo evidenziato preoccupazioni simili per il glucosio a digiuno come biomarcatore per “pre-diabete”. Sembra improbabile che un tale biomarcatore per la BPCO ottenga lo stesso tipo di accettazione dello screening lipidico o dell'ipertensione per la malattia cardiovascolare o la glicemia ematica a digiuno per il “pre-diabete” nel prossimo futuro, anche se è un lodevole obiettivo per gli studi.

Riteniamo che un confronto con i principali disturbi depressivi (MDD) sia più appropriato per lo stato attuale delle conoscenze sulla BPCO riguardo alla fisiopatologia e alla progressione della malattia. Negli MDD non abbiamo biomarcatori di patologie precoci e abbiamo scelto di affrontare l'epidemia di MDD con screening sintomatico. Riteniamo che lo stesso approccio basato sui sintomi sia appropriato nello screening della BPCO ed è coerente con le raccomandazioni sullo screening dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.⁴ Osservando le categorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità elencate dai Dottori Mannino e Thomashow, suggeriamo una versione semplificata di questa tabella (Tabella 1^{4,5}). La BPCO attualmente affronta i criteri semplificati e forse con maggiore forza nella BPCO sintomatica di quanto suggerito nella tabella originale.¹

Noi concordiamo che lo screening della BPCO non è fattibile o probabilmente economico se basato sullo screening di individui asintomatici con spirometria o scansioni TC. Non abbiamo altri trattamenti se non evitare il fumo e altre esposizioni ambientali per affrontare chiaramente la prevenzione della BPCO o la possibile progressione dalle fasi latenti alle fasi sintomatiche. Tuttavia, è anche problematico abbandonare la ricerca di casi o lo screening per soggetti con sintomi respiratori cronici non segnalati. Noi abbiamo trattamenti sintomatici e la valutazione iniziale di almeno uno strumento per identificare gli individui sintomatici che possono portare alla valutazione diagnostica e alla fornitura di terapia basata sui sintomi. Il concetto di screening per la BPCO deve allontanarsi da una particolare attenzione all'identificazione della malattia latente precoce, ma anche affrontare il grande

gruppo di persone affette da BPCO non riconosciute ma sintomatiche che sono candidate non solo alla diagnosi, ma alla terapia immediata. Allo stesso tempo, è importante continuare gli sforzi per andare oltre l'attuale antiquata spirometria e costose scansioni TC come "biomarcatori" per la BPCO precoce.

Bibliografia

1. Mannino DM, Thomashow B. Counterpoint: Can screening for COPD improve outcomes? No. *Chest*. 2020;157(1):9-12.
2. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, et al. Undiagnosed obstructive lung disease in the United States: associated factors and long-term mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1788-1795.
3. Usher-Smith JA, Sharp SJ, Griffin SJ. The spectrum effect in tests for risk prediction, screening and diagnosis. *BMJ*. 2016;353:i3139.
4. Wilson JM, Jungner YG. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Public Health Papers No. 34. Geneva: World Health Organization; 1968. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17&isAllowed=y. Accessed August 1, 2019.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed August 1, 2019.

Replica da parte dei Dottori Mannino e Thomashow

David M. Mannino, MD
Lexington, KY
Byron Thomashow, MD
New York, NY

Nei loro argomenti a sostegno dell'idea che lo screening per la BPCO possa migliorare i risultati, i Dottori Yawn e Martinez¹ sostengono che "lo screening della BPCO deve sviluppare strumenti migliori, più basati sui sintomi

AFFILIAZIONI: University of Kentucky College of Public Health (Dr Mannino); Columbia University Medical Center (Dr Thomashow).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: D. M. M. è un dipendente e azionista di GlaxoSmithKline. Le opinioni espresse in questo articolo non necessariamente rappresentano quelle di GlaxoSmithKline. B. T. riporta di essere consulente per Boehringer Ingelheim, di aver partecipato a comitati consultivi per GlaxoSmithKline e AstraZeneca e di svolgere il ruolo di Direttore Medico della COPD Foundation.

CORRISPONDENZA: David M. Mannino, MD, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, University of Kentucky College of Public Health, 111 Washington Ave, Lexington, KY 40536; e-mail: dmannino@uky.edu

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.037>

CHEST 2020; 157(1):14-15

e un adeguato supporto di follow-up". Siamo certamente d'accordo con tale conclusione e speriamo che CAPTURE (valutazione della BPCO nelle cure primarie per identificare le malattie respiratorie non diagnosticate e il rischio di esacerbazione) porterà a diagnosi e terapie precoci.² Tuttavia, anche se lo studio in corso tenta di validare l'utilità di questo strumento nelle cure primarie conferma i risultati precedenti senza interrompere i modelli di pratica,³ i pazienti identificati saranno sintomatici ma non avranno ricevuto una diagnosi. Non è chiaro se il trattamento di quel gruppo con le attuali terapie per la BPCO, come i broncodilatatori e gli steroidi inalatori, e il miglioramento dei loro sintomi influirà in definitiva sulla storia naturale della malattia.

Alcune delle sfide con un approccio allo screening della BPCO basato sui sintomi sono le seguenti: i sintomi della BPCO (dispnea, tosse, respiro sibilante, produzione di espettorato) sono abbastanza comuni nella popolazione e possono essere correlati ad altre malattie (sia acute che croniche); gli individui possono sovrastimare o sottovalutare i loro sintomi; i pazienti hanno difficoltà a discernere tra quali sono i sintomi importanti e quali possono essere correlati al decondizionamento o all'invecchiamento.

Per espandere il nostro precedente confronto con ciò che è accaduto in cardiologia, gli strumenti migliori per rilevare i sintomi delle malattie cardiovascolari non sono ciò che ha portato a un miglioramento degli esiti: è stata l'identificazione dei biomarcatori, che sono gli obiettivi dell'intervento prima della comparsa della malattia clinica.

Gli interventi prima della comparsa di sintomi cronici si inseriscono nel concetto di preservare la salute polmonare.⁴ Vi sono prove crescenti che una grande percentuale di BPCO ha le sue origini durante l'infanzia, con esposizioni precoci o altri fattori che portano a uno sviluppo polmonare inadeguato.⁵ Individuare e intervenire in questi soggetti è una strategia importante per affrontare le malattie respiratorie in tutta la popolazione.

Un altro concetto importante da sottolineare è che la BPCO non è una malattia monolitica, ma piuttosto una raccolta eterogenea di malattie con diversi fattori di rischio, fisiopatologie, manifestazioni e trattamenti.⁶ Di conseguenza, le strategie di screening e ricerca di casi che funzionano in alcuni sottotipi possono essere inefficaci in altri sottotipi.

Anche se CAPTURE riesce a trovare casi di BPCO non diagnosticata ma sintomatica, è improbabile che fornisca informazioni su tutti i sottotipi di BPCO, che possono avere vari gradi di sintomatologia e possono richiedere e rispondere a diversi approcci terapeutici.

Un ultimo divario che deve essere considerato è che l'ostruzione delle vie aeree è riscontrata anche tra le persone con fattori di rischio diversi dal fumo. Un'analisi dei dati dei NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) ha scoperto che quasi il 30% delle persone con evidenza spirometrica di ostruzione non aveva mai fumato.⁷ Poiché la prevalenza del fumo diminuisce nella popolazione, questo gruppo di pazienti può diventare sempre più importante, anche se sono raramente studiati e in genere esclusi dalla maggior parte degli studi clinici sulla BPCO.

Concludiamo con la nostra valutazione precedente che i migliori strumenti che vengono utilizzati per trovare malattie moderatamente avanzate, sebbene importanti, difficilmente miglioreranno gli esiti della BPCO. Abbiamo bisogno di biomarcatori per identificare i pazienti prima che la loro malattia polmonare abbia un impatto, e abbiamo anche bisogno di interventi sostenibili che possano alterare la storia naturale della malattia.

Bibliografia

1. Yawn BP, Martinez FJ. Point: Can screening for COPD improve outcomes? Yes. *Chest*. 2020;157(1):7-9.
2. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):748-756.
3. Weill Medical College of Cornell University. The CAPTURE Study: validating a unique COPD case finding tool in primary care (Aim 1). 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581227>. Accessed August 5, 2019.
4. Reyfman PA, Washko GR, Dransfield MT, Spira A, Han MK, Kalhan R. Defining impaired respiratory health: a paradigm shift for pulmonary medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):440-446.
5. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-122.
6. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
7. Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, Giles WH, Presley-Cantrell L, Croft JB. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988-1994 to 2007-2010. *Chest*. 2013;143(5):1395-1406.

La ventilazione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta

Felice 30mo anniversario!

G. Umberto Meduri, MD

Memphis, TN

Craig C. Conoscenti, MD, FCCP

Ridgefield, CT

Phillip Menashe, MD

Phoenix, AZ

Nell'aprile 1989, i Dottori Meduri, Conoscenti, Menashe e Nair pubblicarono su *CHEST* il primo studio sulla ventilazione (meccanica) non invasiva (NIMV) a pressione positiva (intermittente) nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta (IRA).¹ Sei pazienti con IRA ipercapnica (tutti a causa della BPCO) e quattro pazienti con IRA ipossiémica [due da scompenso cardiaco acuto (SC) e due da ARDS] presentavano i criteri clinici e obiettivi per la ventilazione meccanica, che venne somministrata nella modalità a pressione controllata o nella modalità con pressione di supporto attraverso una maschera facciale per anestesia strettamente fissata. I pazienti con SC acuto e ARDS avevano ricevuto anche la CPAP. Nessun paziente

AFFILIAZIONI: Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine (Dr Meduri), Memphis Veterans Affairs Medical Center; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Dr Conoscenti) e Desert Center for Allergy and Chest Diseases (Dr Menashe).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Nessuna dichiarazione.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo materiale è il risultato del lavoro supportato con le risorse e l'uso delle strutture del Memphis VA Medical Center. I contenuti di questo commento non rappresentano le opinioni del US Department of Veterans Affairs o del governo degli Stati Uniti.

CORRISPONDENZA: Gianfranco Umberto Meduri, MD, Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine Service, Memphis Veterans Affairs Medical Center (123), 1030 Jefferson Ave, Ste room CW444, Memphis, TN 38104; e-mail: gmeduri@uthsc.edu
Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.035>.

CHEST 2020; 157(2):255-257

abbandonò lo studio a causa dell'inadeguata somministrazione della ventilazione o del mancato miglioramento dell'ipossiémia; alla fine tre necessitarono dell'intubazione orotracheale.¹ A quel tempo, la ventilazione meccanica invasiva era l'approccio esclusivo nella maggioranza dei casi di IRA, fatta eccezione per quei pochi casi di pazienti con IRA ipossiémica trattata con maschera CPAP.² Nonostante la documentazione dell'elevata incidenza di complicanze correlate all'intubazione, l'opinione prevalente sosteneva che l'utilizzo del supporto ventilatorio senza il controllo delle vie aeree fosse inaccettabile a causa dei volumi correnti imprevedibili e del rischio di aspirazione.² L'introduzione della NIMV nell'IRA avrebbe avuto un impatto drammaticamente positivo in terapia intensiva e alla fine sarebbe diventata una pratica standard in tutto il mondo.

Come gli autori dello studio originale, qui esaminiamo brevemente come il concetto di NIMV abbia avuto origine e come sia stato testato. In primo luogo, un carismatico leader creò un suolo fertile. Il Dottor Sreedhar Nair (Direttore, Sezione di Pneumologia e fondatore del Hinds Center for Respiratory Research all'ospedale di Norwalk, Scuola Universitaria di Medicina di Yale) creò un eccezionale dipartimento di terapia respiratoria e un ambiente accademico favorevole all'indagine clinica. L'entusiasmo del Dottor Nair per i nuovi concetti clinici era contagioso e questi incoraggiava costantemente i suoi collaboratori e i suoi colleghi nello sfidare le norme tradizionali. In secondo luogo, nei mesi precedenti il nostro primo tentativo di NIMV, due professori in visita fornirono i semi da cui germinò il concetto di NIMV in IRA. Il Dottor Omar Prakash (Università Erasmus, Rotterdam, Olanda) ampliò la nostra comprensione del concetto relativamente nuovo della ventilazione ciclatà a pressione fornita dal ventilatore Siemens Servo 900 C, mentre il Dottor Dominique Robert (Ospedale della Croce Rossa, Lione, Francia) riesaminò l'applicazione della NIMV nei pazienti con malattie neuromuscolari [come un'alternativa alla ventilazione (VM) tramite tracheostomia] sia per il supporto a lungo termine che per le esacerbazioni acute, e generò interesse nel testare l'applicabilità della NIMV nei pazienti con IRA.

In terzo luogo, si presentò un'opportunità imprevista. La prima paziente era una giovane donna con pancitopenia da postchemioterapia la quale era stata ricoverata con sepsi e severa ARDS ma aveva rifiutato

l'intubazione. La paziente inizialmente era stata connessa a un Down C flow generator (basato su un precedente lavoro di Greenbaum e coll.³) e successivamente passata a un ventilatore Servo 900 C. La paziente necessitò di una CPAP con 18 cmH₂O e una FIO₂ di 0,7 al fine di mantenere un'adeguata saturazione. Due giorni dopo, la paziente era peggiorata gravemente e non era in grado di mantenere l'ossigenazione nonostante l'incremento della FIO₂ al 100%. Per fortuna, il Dottor Conoscenti (collega pneumologo senior ed ex terapista respiratorio) fu rapido nell'aggiungere la modalità di ventilazione a pressione controllata (dopo una scarsa risposta in modalità assistita controllata), che venne ben tollerata e fu associata a un rapido e sostenuto miglioramento degli scambi respiratori e del lavoro respiratorio. Dopo quattro giorni di NIMV, la VM venne rimossa e la paziente fu dimessa dalla terapia intensiva (ICU) e successivamente dall'ospedale. La straordinaria risposta della paziente sorprese tutti e suscitò grande entusiasmo nel portare avanti il concetto. Qualche settimana dopo, un risultato simile fu raggiunto in un giovane paziente con polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e severa ARDS.

Questi due casi furono discussi alla conferenza mensile di ricerca. L'opinione generale era che la giovane età e l'ottimale stato nutrizionale fossero fattori significativi dietro la tolleranza e la risposta alla NIMV in questi due pazienti. Inoltre, la maggior parte del personale clinico coinvolto dubitò della sua potenziale efficacia nei pazienti anziani debilitati con BPCO avanzata e con esacerbazione acuta. Questi sarebbero stati smentiti. Nei mesi successivi, sei pazienti con severa BPCO e IRA ipercapnica ricevettero la NIMV. Tre pazienti, letargici a causa della ritenzione di biossido di carbonio, divennero vigili e orientati dopo l'inizio della NIMV. I miglioramenti clinici e fisiologici vennero rapidamente visti dopo l'inizio della ventilazione con maschera facciale (per esempio, la caduta media della frequenza respiratoria era di 18 atti/minuto e della Paco₂ di 18 mmHg). La durata della NIMV era dalle 3 alle 88 ore (in media 31 ore). La maschera veniva rimossa per brevi periodi di riposo affinché i pazienti ricevessero il trattamento con broncodilatatori nebulizzati, per bere acqua, per espettorare delle secrezioni o per parlare. Due pazienti con la BPCO morirono. Il paziente 3 rifiutò di continuare dopo 4 giorni di NIMV di successo e morì 15 ore dopo l'interruzione. Il paziente 4 con BPCO in ossigenoterapia e con grave malattia coronarica ebbe un inaspettato (confermato all'autopsia) infarto miocardico acuto con arresto cardiaco. In una visita effettuata dal collega pneumologo specializzando

(Dr Menashe), trenta minuti prima dell'evento, era stata riscontrata una normale fisiologia cardiopolmonare e un livello di gas nel sangue arterioso accettabile. Questa documentazione fu essenziale per la continuazione dello studio. I due pazienti con SC acuto presentarono un rapido e sostenuto miglioramento nello scambio dei gas dopo il trattamento con la NIMV.

Complessivamente, la durata media della NIMV era stata di 33 ore (range, 3-88 ore). Nessun paziente abbandonò lo studio a causa del fallimento nel raggiungimento di una adeguata ossigenazione o ventilazione. Infine, solo un paziente (con SC acuto) venne intubato per intolleranza alla maschera. L'unica complicazione osservata fu lo sviluppo di abrasioni sul ponte nasale nel sito di applicazione della maschera, in due pazienti, che guarirono in pochi giorni. Sulla base dei precedenti studi sull'insufflazione gastrica durante la NIMV nei pazienti con patologie neuromuscolari croniche, era stato posizionato un sondino nasogastrico con aspirazione intermittente in tutti i pazienti prima dell'inizio della NIMV. Uno dei revisori dell'articolo originale aveva sottolineato che la pressione di apertura dello sfintere esofageo superiore a riposo, è approssimativamente di 33 ± 12 mmHg e inferiore al picco della pressione positiva in NIMV. Studi futuri non inclusero il posizionamento di routine del sondino nasogastrico.

Diciotto mesi dopo la pubblicazione della nostra ricerca, gli sperimentatori pubblicarono, a Parigi, un elegante studio che valutava gli effetti fisiologici della pressione inspiratoria positiva nelle vie aeree erogata tramite una maschera per il viso nelle esacerbazioni acute di BPCO.⁴ Questo importante lavoro supportava i nostri risultati precedenti e avrebbe ispirato ulteriori studi fisiologici che avrebbero incrementato la nostra conoscenza su come (sia continua che intermittente) la pressione positiva erogata tramite una maschera diminuisca proporzionalmente la soglia di carico inspiratoria e influisca positivamente sulla fisiopatologia sia dell'IRA ipercapnica che ipossiémica.

La maschera disponibile per il nostro studio era una maschera respiratoria da anestesia con vestibilità aderente e cuscino ad aria (No. 8887; Hospitak Inc.) usata in sala operatoria ma meno adatta per un uso a lungo termine. Per questa ragione, contattammo una piccola azienda vicino Piittsburg, Pennsylvania che aveva introdotto di recente le maschere e la macchina per la CPAP per il trattamento dell'apnea del sonno. In parecchi incontri con i membri fondatori e membri della compagnia condividemmo il nostro concetto circa la disponibilità dei prodotti e discutemmo delle modalità per migliorarli. Sfortunatamente, gli impegni

verbali dell'azienda di supportare la ricerca sulla NIMV non si materializzarono nonostante la prospettiva di beneficiare della commercializzazione di nuovi prodotti correlati alla NIMV.

Fortunatamente, a seguito della presentazione dei dati alla 54ma Annual Scientific Assembly dell'American College of Chest Physicians, Warren G. Sanborn, PhD, della Puritan Bennett, espresse interesse per questo nuovo approccio e individuò le risorse per il finanziamento (Grant R07-33 40-67). Questo finanziamento supportava, tra le altre cose, uno studio osservazionale di grandi dimensioni (n = 164) che indagava la NIMV come prima linea terapeutica in una popolazione eterogenea con IRA ipercapnica o ipossiémica (includendo pazienti con IRA postestubazione, o quelli non candidabili alla VM invasiva).⁵ Il fondamento dello studio era un programma educativo sistematico (comprendente letture, poster e video) per la formazione dei medici, utilizzando approcci protocollati semplificati alla NIMV (una combinazione di CPAP e ventilazione con pressione di supporto guidata dai risultati dei nuovi studi fisiologici) sotto la guida di un esperto pneumologo. Questo approccio ottenne un tasso di successo del 65% nell'evitare l'intubazione in un'ampia popolazione di pazienti con IRA ipercapnica (esacerbazione acuta di BPCO, stato asmatico) e IRA ipossiémica (polmoniti acquisite in comunità, polmonite da *Pneumocystis*, scompenso cardiaco acuto, ARDS). I risultati dimostrarono la sicurezza della NIMV sotto stretta osservazione, identificando i predittori di risposta e fornirono la base per la progettazione di successivi studi randomizzati che studiano varie condizioni associate all'IRA.⁵

Trent'anni fa, in un contesto di libertà accademica, le norme prestabilite vennero messe in discussione con conseguente beneficio per i pazienti.

Riconoscimenti

Altri contributi: In memoria del Dr Sreedhar Nair (1928-2014), un immigrato indiano, un uomo di idee e un innovatore nella pratica della medicina polmonare e della terapia intensiva. La sua apertura mentale e il desiderio di avanzare nel campo della ventilazione meccanica hanno reso possibile questo progetto.

Bibliografia

1. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*. 1989;95(4):865-870.
2. Pierson DJ. Noninvasive positive pressure ventilation: history and terminology. *Respir Care*. 1997;42(4):370-379.
3. Greenbaum DM, Millen JE, Eross B, Snyder JV, Grenvik A, Safar P. Continuous positive airway pressure without tracheal intubation in spontaneously breathing patients. *Chest*. 1976;69(5):615-620.
4. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1523-1530.
5. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1996;109(1):179-193.

Incidenza e mortalità degli adulti ospedalizzati con polmonite comunitaria secondo il decorso clinico

Paula Peyrani, MD; Forest W. Arnold, DO; Jose Bordon, MD; Stephen Furmanek, MPH; Carlos M. Luna, MD; Rodrigo Cavallazzi, MD; Julio Ramirez, MD

PREMESSA: Dopo il ricovero in ospedale per polmonite acquisita in comunità (CAP), il decorso clinico dei pazienti può progredire verso miglioramento clinico, fallimento clinico o non risoluzione della polmonite. L'epidemiologia e gli outcome dei pazienti con CAP in base al decorso clinico non sono stati ben studiati. L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare l'incidenza e gli esiti per ciascun decorso clinico di pazienti ospedalizzati con CAP.

METODI: Questa è stata un'analisi dei dati secondaria dello studio sulla polmonite dell'Università di Louisville. Il decorso clinico è stato classificato come miglioramento, fallimento e non risoluzione. Sono stati usati criteri oggettivi per definire il miglioramento e il fallimento durante la prima settimana di ricovero. Se nessun gruppo di criteri era soddisfatto, il decorso veniva classificato come non risolto. Per ciascun decorso clinico è stata calcolata l'incidenza. La mortalità è stata valutata in diversi momenti durante il primo anno. È stato considerato statisticamente significativo un valore $p < 0,05$.

RISULTATI: Un totale di 7.449 pazienti è stato ricoverato in ospedale con CAP durante il periodo di studio. Il miglioramento è stato documentato in 5.732 pazienti (77%), il fallimento è stato documentato in 1.458 pazienti (20%) e la CAP non risolta è stata documentata in 259 pazienti (3%). La mortalità a 30 giorni è stata del 6% per coloro che sono migliorati, del 34% per coloro che hanno fallito e del 34% per quelli con polmonite non risolta. La mortalità a 1 anno era rispettivamente del 23%, 52% e 51%.

CONCLUSIONI: Questo studio mostra che $> 75\%$ dei pazienti ospedalizzati con CAP raggiungerà un miglioramento clinico. I pazienti con uno dei due tra fallimento clinico o CAP non risolta potrebbe morire 1 anno dopo il ricovero. Comprendere la patogenesi della mortalità a lungo termine è fondamentale per lo sviluppo di interventi.

CHEST Edizione Italiana 2020; 1:16-23

PAROLE CHIAVE: decorso clinico; polmonite acquisita in comunità; outcome

ABBREVIAZIONI: CAP = polmonite acquisita in comunità; LASSO = metodo di minimo restringimento assoluto e di selezione dell'operatore; LOS = durata del ricovero

AFFILIAZIONI: Vaccines Clinical Research and Development (Dr Peyrani), Pfizer Inc, Collegeville, PA; Division of Infectious Diseases (Drs Arnold e Ramirez; Mr Furmanek), Department of Medicine, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, KY; Section of Infectious Diseases (Dr Bordon), Providence Hospital, Washington, DC; the Department of Medicine (Dr Luna), Pulmonary Diseases Division, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Disorders (Dr Cavallazzi), Department of Medicine, School of Medicine, University of Louisville, Louisville, KY.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo lavoro è stato supportato principalmente dalla Division of Infectious Diseases, University of Louisville, Louisville, KY; Università di Louisville, Louisville, KY; un supporto parziale è stato fornito da Pfizer Inc.

CORRISPONDENZA: Paula Peyrani, MD, Vaccines Clinical Research and Development, Pfizer Inc, 500 Arcola Rd, Collegeville, PA 19426; e-mail: paulapeyrani@gmail.com

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.022>.

CHEST 2020; 157(1):34-41

La polmonite acquisita in comunità (CAP) rimane una causa comune di morbilità e mortalità negli Stati Uniti.¹ Durante la prima settimana di ricovero in ospedale, il decorso clinico di un paziente ricoverato in ospedale con CAP può progredire verso un percorso di miglioramento clinico, fallimento clinico o polmonite non risolta.^{2,3}

La maggior parte dei dati pubblicati relativi al decorso della malattia per la CAP per ricovero in ospedale ha avuto origine da singoli centri di studio, principalmente al di fuori degli Stati Uniti e da studi che hanno escluso pazienti immunocompromessi.^{2,4-13} Nessun dato sull'incidenza e sui risultati dei pazienti ospedalizzati con CAP in base al loro decorso clinico è stato generato

da studi basati sulla popolazione. Comprendere l'andamento dei pazienti ospedalizzati con CAP e i risultati associati può aiutare i medici a prendere decisioni cliniche di gestione mirate e aiutare a definire le aree per la ricerca futura.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di caratterizzare il decorso dei pazienti ospedalizzati con CAP e di definire l'incidenza e i risultati per i pazienti con miglioramento clinico, fallimento clinico e CAP non risolta. L'obiettivo secondario è stato quello di caratterizzare l'incidenza in base al decorso clinico per la popolazione statunitense di pazienti ospedalizzati con CAP.

Metodi

Progettazione dello studio e popolazione

Si è trattato di un'analisi dei dati secondaria del Pneumonia Study dell'Università di Louisville, uno studio prospettico di coorte basato sulla popolazione di adulti ricoverati in ospedale con CAP in uno dei nove ospedali della città di Louisville, Kentucky. I soggetti residenti in città e che sono stati ricoverati in ospedale con CAP dal 1 giugno 2014 al 31 maggio 2016 sono stati inclusi nello studio.¹⁴ I rapporti ospedalieri di tutti gli individui ospedalizzati quotidianamente sono stati utilizzati per lo screening di potenziali pazienti. Ulteriori dettagli riguardanti le definizioni di studio, i criteri di screening, le valutazioni di follow-up, l'incidenza della CAP a Louisville e negli Stati Uniti e confronto tra Louisville e le popolazioni statunitensi sono stati precedentemente pubblicati altrove.¹⁴ È stata ottenuta l'approvazione del comitato di revisione istituzionale e si è rinunciato al consenso informato (n. 13.0408).

La popolazione dello studio è stata descritta utilizzando le informazioni disponibili nella cartella clinica dei pazienti. Sono state raccolte oltre 45 variabili relative a dati demografici, storia sociale e medica, esame fisico, risultati di laboratorio, gravità della malattia e trattamento.

Criteri di inclusione

CAP: Un paziente è stato definito con CAP quando sono stati soddisfatti i seguenti tre criteri: (1) presenza di un nuovo infiltrato polmonare alla radiografia del torace e/o TC del torace al momento del ricovero in ospedale secondo la lettura di un radiologo certificato; (2) almeno una delle seguenti condizioni: produzione di tosse o espettorato nuova o aumentata, febbre > 37,8 C (100,0 F) o ipotermia < 35,6 C (96,0 F) o variazioni della conta leucocitaria (leucocitosi: > 11.000 cellule/mL, spostamento a sinistra: > 10% forme di banda/mL o leucopenia: < 4.000 cellule/mL) e (3) nessuna diagnosi alternativa al momento della dimissione ospedaliera che giustificasse la presenza dei criteri 1 e 2.

Definizioni del decorso clinico

I criteri per definire il decorso clinico sono stati valutati tra il giorno 1 e 7 del ricovero e il giorno del ricovero è stato considerato il giorno 0 e utilizzato come base. Una volta soddisfatti tutti i criteri per un decorso, questo decorso clinico è stato assegnato e non è stato modificato. Il cutoff utilizzato per definire il decorso precoce e tardivo si basava sulle attuali linee guida per la valutazione dell'end point primario negli studi clinici sulla CAP della Food and Drug Administration.¹⁵ Il decorso clinico è stato classificato come segue.

Miglioramento clinico: Un paziente è stato definito clinicamente migliorato il giorno in cui tutti e quattro i seguenti criteri sono stati soddisfatti durante la prima settimana di ricovero: (1) miglioramento della tosse, (2) mancanza di febbre per almeno 8 ore, (3) miglioramento della leucocitosi (diminuita di almeno il 10% rispetto al giorno precedente o entro l'intervallo normale) e (4) tolleranza all'assunzione orale con

un adeguato assorbimento delle IG. Il miglioramento clinico precoce è stato definito come miglioramento raggiunto tra i giorni 1 e 3 del ricovero, mentre il miglioramento clinico tardivo è stato definito come miglioramento raggiunto tra il giorno 4 e 7 del ricovero.

Fallimento clinico: Un paziente è stato definito come fallimento clinico il giorno in cui almeno uno dei seguenti criteri è stato soddisfatto durante la prima settimana di ricovero: (1) deterioramento polmonare acuto con necessità di ventilazione meccanica o (2) deterioramento emodinamico acuto con necessità di vasopressori. Il fallimento clinico precoce è stato definito come fallimento che si è sviluppato tra il giorno 1 e 3 di ricovero ospedaliero, mentre il fallimento clinico tardivo è stato definito come fallimento che si è sviluppato tra il giorno 4 e 7 del ricovero in ospedale.

Polmonite non risolta: Un paziente è stato definito affetto da polmonite non risolta quando durante la prima settimana di ricovero non sono stati soddisfatti né il miglioramento clinico né i criteri di fallimento clinico.

Stima della popolazione americana

Il numero stimato di pazienti ospedalizzati con CAP è stato calcolato moltiplicando il tasso di incidenza a Louisville per la popolazione adulta stimata negli Stati Uniti nel 2014, corrispondente a un totale di 1.591.825 ricoveri ospedalieri annuali per adulti negli Stati Uniti.¹⁴ La percentuale di pazienti in ciascun gruppo di corso clinico è stata utilizzata per estrapolare il numero previsto di pazienti ricoverati in ospedale con CAP presentando tale decorso clinico alla popolazione degli Stati Uniti. Il tasso di incidenza a Louisville per ciascun gruppo è stato calcolato prendendo la percentuale di pazienti in ciascun gruppo e moltiplicandola per l'incidenza precedentemente calcolata.¹⁴

Risultati dello studio

Durata del ricovero: La durata del ricovero (LOS) è stata definita in giorni e calcolata per ciascun paziente come il giorno di dimissione meno il giorno di ricovero. La LOS è stata troncata a 14 giorni nel tentativo di catturare solo LOS¹² correlati alla CAP. I pazienti che sono morti in ospedale entro 14 giorni dal ricovero hanno ricevuto il LOS più lungo possibile assegnato (14 giorni).

Mortalità: La mortalità è stata definita come morte per qualsiasi causa e valutata durante il ricovero, a 30 giorni, 6 mesi e 1 anno.

Analisi statistica

Le variabili esplicative categoriali al basale sono state riassunte in frequenze e percentuali, le variabili continue sono state riassunte come media e DS. I dati demografici di base per i tre gruppi (miglioramento clinico, fallimento clinico e polmonite non risolta) sono stati confrontati tra i gruppi utilizzando l'analisi unidirezionale della varianza con aggiustamento per varianze disuguali o test χ^2 per le variabili continue e categoriali, rispettivamente. LOS e tempo alla morte sono stati con-

TABELLA 1] Caratteristiche del paziente per la popolazione di studio il giorno del ricovero

Variabili	Miglioramento clinico (n = 5.732)	Fallimento clinico (n = 1.458)	Polmonite non risolta (n = 259)	Valore p
Demografiche				
Età, aa	66,4 ± 17,1	67,3 ± 15,4	68,6 ± 18,2	0,029
Sesso maschile	2.618 (46)	712 (49)	113 (44)	0,067
Etnia nera	1.148 (20)	280 (19)	47 (18)	0,619
Storia clinica e sociale				
Diabete mellito	1.798 (31)	558 (38)	77 (30)	< 0,001
Fumatore attuale	1.780 (31)	493 (34)	70 (27)	0,038
Insufficienza cardiaca congestizia	1.457 (25)	587 (40)	80 (31)	< 0,001
Ictus	718 (13)	198 (14)	40 (15)	0,248
Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	1.974 (34)	568 (39)	73 (28)	< 0,001
Malattia renale	1.525 (27)	569 (39)	91 (35)	< 0,001
Insufficienza renale cronica	443 (8)	140 (10)	21 (8)	0,065
BPCO	2.549 (44)	805 (55)	121 (47)	< 0,001
HIV	94 (2)	11 (1)	5 (2)	0,036
Malattia neoplastica	747 (13)	193 (13)	50 (19)	0,015
Immunodepressi ^a	1.093 (19)	320 (22)	63 (24)	0,009
Risultati esame fisico, media (SD)				
Sistolica BP, mm Hg	121,3 (25,4)	107,2 (30,8)	115,6 (24,9)	< 0,001
Diastolica BP, Mm Hg	61,1 (16,6)	53,2 (19,2)	58,5 (16,2)	< 0,001
Frequenza cardiaca battiti/minuto	103,5 (21,4)	112,6 (25,9)	110,2 (23,9)	< 0,001
Frequenza respiratoria respiri/minuto	22,9 (5,6)	28,9 (8,5)	24,9 (8,3)	< 0,001
Temperatura, gradi Celsius	37,4 (0,9)	37,4 (1,1)	37,4 (0,9)	0,076
Risultati di laboratorio, media (DS)				
Sodio sierico, mEq/L	136,7 (5,1)	137,3 (6,7)	137,5 (7,0)	0,002
Glucosio sierico, mg/dL	165,3 (89,2)	194,9 (101,2)	164,9 (88,4)	< 0,001
Ematocrito, %	35,8 (6,1)	35,4 (7,3)	34,7 (6,3)	0,007
BUN, mg/dL	22,2 (15,8)	31,9 (23,3)	29,9 (27,2)	< 0,001
Bicarbonato sierico, mEq/L	26,7 (10,1)	26,6 (7,4)	25,9 (6,6)	0,254
Gravità della malattia al momento del ricovero				
Classe di rischio dell'indice di gravità della polmonite IV o V	3.076 (54)	1,249 (86)	191 (74)	< 0,001
Bisogno di cure intensive	361 (6)	875 (60)	39 (15)	< 0,001
Stato mentale alterato	758 (13)	561 (38)	88 (34)	< 0,001
Bisogno di ventilazione invasiva	0 (0)	429 (29)	0 (0)	< 0,001
Bisogno di ventilazione non invasiva	0 (0)	555 (38)	0 (0)	< 0,001
Bisogno di vasopressori	0 (0)	213 (15)	0 (0)	< 0,001
Terapia empirica				
Beta lattamico + un solo macrolide	1.547 (27)	215 (15)	30 (12)	< 0,001
Chinolone (solo)	977 (17)	95 (7)	33 (13)	< 0,001
Beta lattamico (solo)	127 (2)	31 (2)	7 (3)	0,845
Beta lattamico + macrolide + chinolone	324 (6)	53 (4)	8 (3)	0,002
Terapia ^b anti-MRSA	1.680 (29)	748 (51)	122 (47)	< 0,001
Altre terapie	1.077 (19)	316 (22)	59 (23)	0,018

(Continua)

TABELLA 1] (Continua)

Variabili	Miglioramento clinico (n = 5.732)	Fallimento clinico (n = 1.458)	Polmonite non risolta (n = 259)	Valore p
Lavoro microbiologico svolto				
Colture del sangue, %	5.136 (90)	1.345 (92)	235 (91)	0,010
Colture respiratorie, %	1.728 (30)	663 (45)	75 (29)	< 0,001
Antigene urinario <i>Streptococco pneumoniae</i> , %	976 (17)	264 (18)	42 (16)	0,568
Antigene urinario <i>Legionella</i> , %	885 (15)	277 (19)	34 (13)	0,002
PCR patogeni atipici, %	772 (13)	157 (11)	29 (11)	0,016
Test rapido per influenza, %	1.257 (22)	257 (18)	39 (15)	< 0,001
PCR virus respiratori, %	948 (17)	214 (15)	41 (16)	0,224
Organismi isolati				
Non patogeni	4.563 (80)	1.029 (71)	194 (75)	< 0,001
Organismi MDR ^c	161 (3)	91 (6)	14 (5)	< 0,001

I valori sono frequenza (%), media \pm DS o come diversamente indicato. MDR = farmaco resistenti; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina; PCR = reazione a catena della polimerasi.

^aMalattia neoplastica attiva o nell'ultimo anno, AIDS, o uso di steroidi per via orale a lungo termine.

^bIV vancomicina o IV linezolid + qualsiasi altra cosa entro le prime 24 ore.

^cMRSA, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.

frontati usando test log-rank e la mortalità in punti temporali specifici è stata confrontata usando test di indipendenza χ^2 . Le curve di Kaplan-Meier sono state create per mostrare il tempo di morte dopo l'ammissione.

I fattori di rischio analizzati per scarso esito clinico (insufficienza clinica o polmonite non risolta) erano età (≥ 65 anni), sesso maschile, razza non bianca, storia di malattia neoplastica attiva entro 1 anno prima del ricovero, insufficienza cardiaca congestizia, ictus, malattia renale, epatopatia, diabete, BPCO, malattia coronarica attiva, ipertensione arteriosa, iperlipidemia, precedente infarto del miocardio, fumo attuale, residenza in casa di cura, precedente ricovero ospedaliero negli ultimi 90 giorni, antibiotici per via endovenosa negli ultimi 90 giorni, terapia infusione domiciliare nei ultimi 90 giorni, cura delle ferite a domicilio negli ultimi 90 giorni e le seguenti presentazioni di esame fisico e risultati di laboratorio: BMI ≥ 30 kg/m², alta frequenza respiratoria (≥ 30 respiri/min), rapporto Pao₂/Fio₂ ≤ 250 , polmonite multilobare, uremia (BUN ≥ 20 mg/dL), trombocitopenia (piastrine < 100.000 /ml), ipotermia (temperatura $< 36^\circ\text{C}$) e ipotensione (BP sistolica < 90 mm Hg e/o diastolica BP < 60 mm Hg).

Risultati

Il decorso clinico durante la prima settimana di ricovero in ospedale dei 7.449 pazienti con CAP inclusi in questo studio è stato il seguente: miglioramento clinico nel 77% dei pazienti (n = 5.732), fallimento clinico nel 20% dei pazienti (n = 1.458) e polmonite non risolta nel 3% dei pazienti (n = 259). Le caratteristiche cliniche del giorno di ammissione della popolazione in studio secondo il decorso clinico sono mostrate nella Tabella 1. I risultati clinici per la popolazione in studio sono mostrati nella Tabella 2. Le curve di Kaplan-Meier per il tempo fino alla morte sono mostrate in e-Figura 1. La Figura 1 mostra l'estrapolazione del decorso clinico sul numero

L'immunosoppressione è stata definita come la presenza di patologie neoplastiche attive nell'ultimo anno, AIDS o uso di steroidi per via orale a lungo termine.

Per determinare i fattori di rischio statisticamente significativi per il decorso clinico sfavorevole (fallimento clinico o polmonite non risolta), è stata eseguita la regressione di minimo restringimento assoluto e di selezione dell'operatore (LASSO) per determinare la selezione variabile utilizzando i fattori di rischio come predittori indipendenti con validazione incrociata di 10 volte per determinare il parametro di restringimento.¹⁶ Per evitare un eccesso di adattamento del modello, è stato utilizzato un parametro di restringimento che fornisce l'errore di convalida incrociata 1 SE al di sopra del minimo. Le stime dei coefficienti ridotte a zero dalla regressione di LASSO sono state escluse dal modello di regressione logistica multivariabile finale. La versione R 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing) è stata utilizzata per tutte le analisi statistiche. È stato considerato statisticamente significativo un valore p $< 0,05$.

totale di pazienti ricoverati in ospedale con CAP in un anno negli Stati Uniti. Questo corrisponde ai tassi di incidenza per CAP con miglioramento clinico, CAP con fallimento clinico e CAP non risolvente rispettivamente di 500, 130 e 20 per 100.000 adulti.

Tra coloro che sono migliorati durante la prima settimana di ricovero, il miglioramento clinico precoce è stato documentato nell'84% dei pazienti (n = 4.828), mentre il miglioramento clinico tardivo è stato documentato nel 16% dei pazienti (n = 904). Le caratteristiche del paziente in questi due gruppi sono mostrate nella e-Tabella 1. Non c'erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la demografia e la storia sociale e

TABELLA 2] Risultati dello studio per la popolazione di studio

Variabili	Miglioramento clinico (n = 5.732)	Fallimento clinico (n = 1.458)	Polmonite non risolta (n = 259)	Valore p
Durata del ricovero, gg	5,5 ± 4,2	9,3 ± 8,4	10,6 ± 8,1	< 0,001
Mortalità in ospedale	50 (1)	359 (25)	20 (8)	< 0,001
Mortalità a 30 giorni	346 (6)	471 (33)	83 (33)	< 0,001
Mortalità a 6 mesi	932 (17)	625 (44)	116 (46)	< 0,001
Mortalità a un anno	1,314 (23)	731 (51)	128 (51)	< 0,001

I valori sono frequenza (%), media ± DS o come diversamente indicato.

medica. È stata osservata una presentazione leggermente più grave al ricovero in ospedale in quei pazienti con miglioramento tardivo rispetto a quelli con un miglioramento precoce, come documentato dalla necessità di cure intensive e ventilazione meccanica. I risultati clinici per i gruppi di miglioramento clinico precoce e tardivo sono mostrati nella Tabella 3.

L'insufficienza clinica precoce è stata documentata nel 93% dei pazienti (n = 10.362) che hanno fallito durante la prima settimana, mentre l'insufficienza clinica tardiva è stata documentata nel 7% dei pazienti (n = 96). Le caratteristiche dei pazienti in questi due gruppi sono mostrate nella e-Tabella 2. I pazienti che hanno sviluppato insufficienza clinica precoce presentavano tassi più elevati di obesità e diabete mellito e avevano bisogno di una gestione più intensiva al momento del ricovero. I pazienti con insufficienza clinica tardiva presentavano tassi più elevati di malattia neoplastica attiva. Altrimenti, i dati demografici e le comorbilità rimanenti erano simili tra i due gruppi. Gli esiti clinici per i gruppi di insufficienza clinica precoci e tardivi sono mostrati nella Tabella 4.

I fattori di rischio rimasti dopo la regressione di LASSO sono stati il rapporto $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, alta frequenza respiratoria, ipotermia, trombocitopenia, residenza in casa di cura, uremia e insufficienza cardiaca congestizia. La Figura 2 mostra i risultati della regressione logistica multivariabile con queste variabili, con scarso decorso clinico come variabile di risultato binario.

Discussione

Questo studio mostra che tre dei quattro pazienti ricoverati in ospedale raggiungeranno un miglioramento clinico entro la prima settimana di ricovero. Abbiamo scoperto che per ciascun decorso clinico sono stati documentati risultati notevolmente diversi. Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio per valutare l'intero decorso clinico di pazienti ospedalizzati con CAP nella stessa popolazione e la relazione tra ciascun decorso clinico e outcome.

Nel nostro studio, i pazienti che hanno raggiunto la stabilità clinica durante la prima settimana di ricovero avevano una LOS più breve e un tasso di mortalità in ospedale inferiore. Anche la mortalità a 30 giorni,

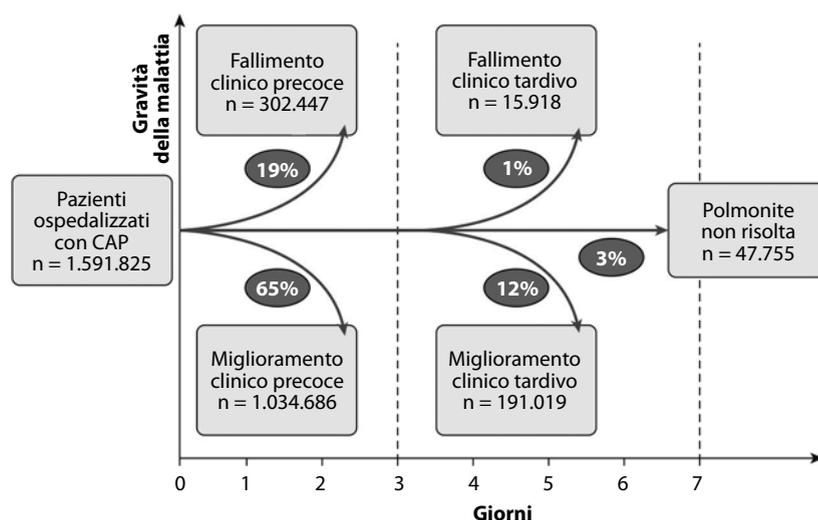


Figura 1 - Estrapolazione del decorso clinico di pazienti ospedalizzati con CAP in un anno negli Stati Uniti. CAP = polmonite acquisita in comunità.

TABELLA 3] Risultati dello studio per i gruppi di miglioramento clinico precoce e tardivo

Popolazione di studio	Miglioramento precoce (n = 4.828)	Miglioramento tardivo (n = 904)	Valore p
Durata del ricovero, gg	50,1 ± 40,1	70,5 ± 40,4	< 0,001
Mortalità in ospedale	33 (1)	17 (2)	0,001
Mortalità a 30 giorni	233 (5)	81 (10)	< 0,001
Mortalità a 6 mesi	670 (15)	181 (22)	< 0,001
Mortalità a un anno	956 (22)	241 (30)	< 0,001

I valori sono frequenza (%), media ± DS o come diversamente indicato.

6 mesi e 1 anno era inferiore, ma la mortalità in entrambi i gruppi è aumentata in proporzione simile. Come anticipato, i pazienti che hanno fallito durante la prima settimana avevano una LOS più lunga e una mortalità più elevata, raggiungendo la mortalità fino al 50% a 1 anno. I pazienti con polmonite non risolta presentavano una LOS più lunga rispetto ai gruppi di miglioramento clinico e di fallimento. Ci si aspettava che questi soggetti avessero una LOS più lunga rispetto a quelli che sono migliorati, ma è sorprendente che abbiano avuto anche una LOS più lunga rispetto a quelli del gruppo fallimento. I tassi di mortalità in ospedale per questo gruppo erano superiori al gruppo migliorato, ma inferiori al gruppo con insuccesso. Tuttavia, la mortalità a 30 giorni, a 6 mesi e a 1 anno era quasi equivalente al gruppo con insuccesso.

L'importanza di comprendere i diversi decorsi clinici possibili per i pazienti ospedalizzati con CAP si basa sulla necessità di implementare una gestione mirata in base a ciascun potenziale decorso clinico perché ogni decorso sarà associato a un risultato particolare. Tuttavia, pochi studi hanno valutato questa associazione. I pazienti con miglioramento tardivo (quelli che sono diventati clinicamente stabili dopo i primi 3 giorni di ricovero) hanno mostrato un tasso di morte significativamente più elevato entro 30 giorni dopo la dimissione dall'ospedale rispetto a quelli con miglioramento precoce (quelli che sono diventati clinicamente stabili entro i primi 3 giorni di ricovero).² Sono stati riportati anche casi di LOS più brevi in ospedale e tassi di morta-

lità più bassi per i pazienti con miglioramento precoce.^{5,6,11} Questi risultati sono coerenti con la letteratura pubblicata che associa il decorso clinico agli esiti tardivi.¹³ I pazienti che hanno sviluppato insufficienza clinica avevano tassi di mortalità più elevati, compresi tra il 12% e il 43%.^{4,7,9,10} In precedenza sono stati segnalati fattori di rischio predittivi di un decorso clinico scadente.^{9,10,12} Molti di essi sembrano essere un marker di CAP severa piuttosto che di condizioni di comorbilità.

Molto meno si sa sulla polmonite non risolvibile, data la mancanza di chiarezza della sua definizione, perché è classificata nel gruppo dei fallimenti in numerosi studi.^{8,17} Per coloro che migliorano clinicamente, questo studio mostra che, una volta raggiunto il miglioramento durante la prima settimana, i pazienti hanno un rischio molto basso di fallimento. La mortalità a lungo termine rimane elevata dopo le dimissioni che richiedono un attento follow-up ed è una potenziale nuova area di ricerca nel tentativo di ridurre questo tasso di mortalità.

Un paziente su tre che ha soddisfatto i criteri di fallimento clinico durante la prima settimana è deceduto entro 30 giorni dal ricovero. Interessante è che, degli 853 pazienti di tutti i gruppi deceduti entro 30 giorni dalla diagnosi di polmonite, compresi quelli deceduti in ospedale, il 49% aveva documentato nelle cartelle cliniche che l'assistenza non era stata completamente implementata (a causa della non rianimazione/ordine di non intubare o perché la famiglia ha deciso di ritirare le cure).

TABELLA 4] Risultati dello studio per i gruppi di fallimento clinico precoce e tardivo

Popolazione di studio	Fallimento precoce (n = 1.362)	Fallimento tardivo (n = 96)	Valore p
Durata del ricovero, gg	90,2 ± 80,6	90,8 ± 60,6	0,400
Mortalità in ospedale	292 (21)	67 (70)	< 0,001
Mortalità a 30 giorni	388 (31)	73 (79)	< 0,001
Mortalità a 6 mesi	517 (41)	78 (85)	< 0,001
Mortalità a un anno	609 (50)	79 (86)	< 0,001

I valori sono frequenza (%), media ± DS o come diversamente indicato.

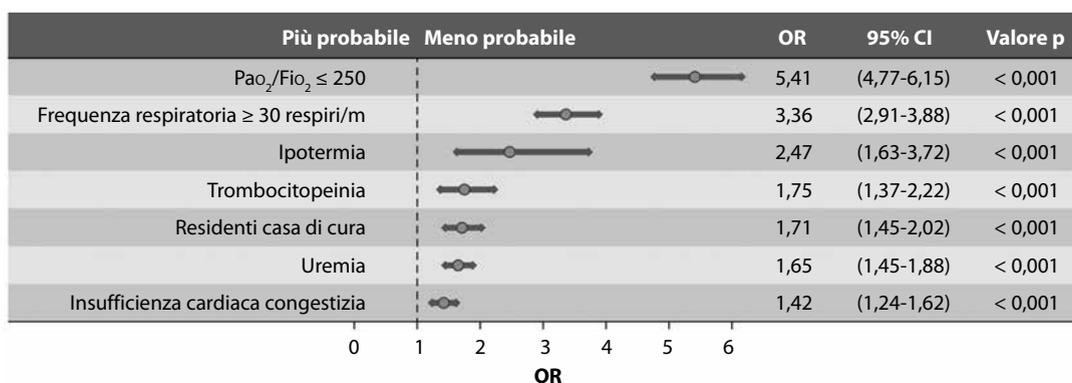


Figura 2 – Forest plot per la regressione logistica multivariabile di fattori di rischio selezionati per decorso clinico sfavorevole (fallimento clinico o polmonite non risolta).

Questo studio ha diversi limiti. Il primo limite sono i criteri utilizzati per definire il decorso clinico. Diversi criteri sono stati proposti per definire la stabilità clinica, che includono un diverso numero di criteri con miglioramento e/o risoluzione di segni e sintomi basali.¹⁸ I dati pubblicati hanno dimostrato che entrambi i criteri sono clinicamente comparabili e possono essere utilizzati.¹⁹ Il secondo limite è che sembrano essere stati riscontrati tassi più alti di comorbidità nei pazienti nel nostro studio rispetto agli studi condotti in altri Paesi,⁴⁻¹⁰ rendendo più limitata la generalizzabilità dei nostri risultati in Paesi al di fuori degli Stati Uniti. In terzo luogo, abbiamo selezionato un cutoff arbitrario di 7 giorni per definire la polmonite non risolta quando non sono stati soddisfatti né i criteri di stabilità né i fallimenti. Infine, date alcune delle differenze osservate tra la popolazione di Louisville e gli Stati Uniti, i calcoli dell'incidenza dovrebbero essere considerati come una stima.¹⁴ Un punto di forza di questo studio è che siamo stati in grado di valutare

tutti i ricoveri ospedalieri a Louisville per un periodo di 2 anni consecutivi iscrivendo soggetti in tutti e nove gli ospedali per adulti nella zona. Un altro punto di forza è la progettazione pragmatica di questo studio, che consente una consecutiva popolazione diversificata con una generalizzazione migliore di quella inclusa in alcuni ospedali o in un database assicurativo.

In conclusione, la maggior parte dei pazienti ospedalizzati con CAP ha un decorso di miglioramento clinico. Le persone con miglioramento precoce avevano la mortalità più bassa a 30 giorni, 6 mesi e 1 anno. È necessario prendere in considerazione uno stretto follow-up per quei pazienti con ritardo clinico avanzato, fallimento clinico o polmonite non risolta, dato che questi pazienti sembrano essere a rischio di scarsi risultati. Caratterizzare il decorso clinico potrebbe essere un passo importante nell'implementazione di cure personalizzate.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: S. F. ha avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e si assume la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi dei dati. P. P., F. W. A., J. B., S. F., C. M. L., R. C. e J. R. hanno contribuito in modo sostanziale alla progettazione dello studio, all'analisi e all'interpretazione dei dati e alla stesura del manoscritto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:

Gli autori hanno riferito a CHEST quanto segue: P. P. era un dipendente della Division of Infectious Diseases al momento in cui il lavoro è stato svolto. Nessuna dichiarazione (F. W. A., J. B., S. F., C. M. L., R. C., J. R.).

Ruolo dello sponsor: Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello

studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.

Ulteriori informazioni: Le e-Figure e le e-Tabelle sono reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

- Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65(4):1-122.
- Aliberti S, Blasi F. Clinical stability versus clinical failure in patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(3):284-291.
- Ramirez JA, Anzueto AR. Changing needs of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(suppl 3):iii3-iii9.
- Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):154-160.
- Blasi F, Ostermann H, Racketa J, Medina J, McBride K, Garau J. Early versus later response to treatment in patients with community-acquired pneumonia: analysis of the REACH study. *Respir Res.* 2014;15:6.
- Garin N, Felix G, Chuard C, et al. Predictors and implications of early clinical stability in patients hospitalized for moderately severe community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157350.
- Hoogewerf M, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman IM, Bonten MJ. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe

- community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(11):1097-1104.
8. Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect.* 2003;18(2):103-111.
 9. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax.* 2004;59(11):960-965.
 10. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(5):502-508.
 11. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, et al. Predictors and impact of time to clinical stability in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Respir Med.* 2014;108(5):806-812.
 12. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, et al. Incidence, etiology, timing and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2008;134(5):955-962.
 13. Aliberti S, Peyrani P, Filardo G, et al. Association between time to clinical stability and outcomes after discharge in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2011;140(2):482-488.
 14. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology & mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806-1812.
 15. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry community-acquired bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. <https://www.fda.gov/media/75149/download>. Accessed February 23, 2019.
 16. Tibshirani R. Regression selection and shrinkage via the Lasso. *J R Statist Soc B.* 1996;58(1):267-288.
 17. Moret I, Lorenzo MJ, Sarria B, et al. Increased lung neutrophil apoptosis and inflammation resolution in nonresponding pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1158-1164.
 18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27-S72.
 19. Aliberti S, Zanaboni AM, Wiemken T, et al. Criteria for clinical stability in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2013;42(3):742-749.

La gestione dell'emottisi massiva

Kevin Davidson, MD; Samira Shojaee, MD, MPH

L'emottisi massiva è un'emergenza medica ad alta mortalità che presenta parecchie difficoltà diagnostiche e terapeutiche. L'origine del sanguinamento e l'eziologia di base spesso non sono immediatamente evidenti e le tecniche per la gestione di questa condizione pericolosa richiedono una risposta adeguata. Diversamente dall'emorragia in altre circostanze, una piccola quantità di sangue può rapidamente inondare le vie aeree, pregiudicando pertanto l'ossigenazione e la ventilazione, portando all'asfissia e al conseguente arresto cardiovascolare. Di fondamentale importanza è il controllo precoce delle vie aeree del paziente e l'immediato isolamento dell'emorragia nel tentativo di localizzare e controllare il sanguinamento. Una risposta coordinata del team è essenziale per garantire le migliori possibilità di sopravvivenza del paziente. Un tempestivo controllo delle vie aeree e i passaggi per limitare la diffusione dell'emorragia hanno la precedenza. L'embolizzazione delle arterie bronchiali, la broncoscopia rigida e flessibile e la chirurgia sono tutte potenziali opzioni terapeutiche per il controllo definitivo dell'emorragia. Diverse terapie complementari descritte negli anni recenti possono inoltre aiutare a controllare l'emorragia; tuttavia, il loro ruolo è meno definito nell'emottisi potenzialmente mortale e necessitano di ulteriori studi. In questa concisa review, sottolineiamo i passaggi necessari per un approccio sistematico alla gestione dell'emottisi potenzialmente mortale.

CHEST Edizione Italiana 2020; 1:24-35

PAROLE CHIAVE: embolizzazione delle arterie bronchiali; broncoscopia; emottisi; emottisi potenzialmente mortale; emottisi massiva

L'emottisi massiva o potenzialmente mortale è tra le più minacciose presentazioni cliniche della medicina ed è stata temuta fin dall'antichità perché foriera di scomparsa imminente a causa di TB o cancro.¹ I pazienti che si presentano con emottisi massiva rappresentano una sfida diagnostica e terapeutica immediata. Storicamente, erano a disposizione poche opzioni terapeutiche, con mortalità > 75% con il solo trattamento conservativo; di conseguenza, la chirurgia

ha guadagnato un ruolo di primo piano nel salvare vite umane.^{2,3} Nel 1978, Garzon e Gourin³ hanno pubblicato i risultati di una serie di pazienti con emottisi massiva in un decennio dimostrando un miglioramento del 17% con l'intervento chirurgico precoce.

Negli ultimi cinquant'anni, i progressi nell'imaging medico, la tecnologia a fibre ottiche e la radiologia interventistica hanno migliorato gli esiti dei pazienti e ridotto la mortalità. Mentre la gestione storica era

ABBREVIAZIONI: BAE = embolizzazione delle arterie bronchiali; ETT = tubo endotracheale; TXA = acido tranexamico

AFFILIAZIONI: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, VA.

CORRISPONDENZA: Samira Shojaee, MD, MPH, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Division of Interventional Pulmonology, Virginia Commonwealth University Health Center,

1200 E Broad St, PO Box 980050, Richmond, VA 23298; e-mail: sshojaee@mcvh-vcu.edu

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.07.012>.

CHEST 2020; 157(1):77-88

conservativa con enfasi sulla chirurgia d'emergenza, l'embolizzazione delle arterie bronchiali (BAE) è emersa come un mezzo efficace e minimamente invasivo per controllare l'emottisi massiva.^{4,5} La letteratura mostra un miglioramento della mortalità per emottisi massiva dal 13% al 17,8%.⁶⁻⁸ Fondamentale per la gestione di successo dei pazienti con emottisi è la conoscenza delle cause precipitanti l'emottisi e l'importanza di una pronta e coordinata risposta per sincronizzare la cura efficiente di questi pazienti.

L'emottisi massiva veniva definita in precedenza da uno specifico volume di sangue espettorato in un particolare periodo di tempo. Tuttavia, stimare la quantità dell'emottisi rappresenta una sfida e frequentemente essa è sovra o sottostimata. Le definizioni precedenti di emottisi massiva variavano abbastanza ampiamente da 200 a 1.000 mL/24 h e sono state fonte continua di dibattito.^{9,10} Invece, altri fattori clinici come la vivacità del sanguinamento, la capacità del paziente di mantenere le vie aeree pervie ed espettorare il sangue, la celerità delle opzioni terapeutiche disponibili e la riserva fisiologica di base del paziente erano molto meno importanti. Queste variabili più significative sottolineano il concetto della definizione di entità dell'effetto per l'emottisi massiva. In questo contesto, qualunque grado di emottisi che causa conseguenze cliniche come l'insufficienza respiratoria dall'ostruzione delle vie aeree o l'ipotensione viene considerata emottisi potenzialmente mortale.¹ Questa definizione si basa sulla principale conseguenza clinica dell'emottisi – emottisi che comporta aspirazione di sangue nel polmone controlaterale, ostruzione delle vie aeree, ipossiemia che richiede ventilazione meccanica, trasfusione e morte.^{1,11,12} Una limitazione di questa definizione è che essa esclude una popolazione con una riserva respiratoria ottimale che può efficientemente espettorare ampi volumi di sangue e rimanere clinicamente stabile durante le fasi iniziali dell'emottisi potenzialmente mortale. Tali casi dovrebbero essere gestiti con uguale efficienza, supponendo che potrà seguire instabilità clinica se la gestione non è spedita.

Tra i casi di emottisi fatale, la causa scatenante di morte non è lo shock emorragico, ma l'asfissia per l'incapacità di ossigenare o di ventilare a causa dell'emorragia che inonda le vie aeree. Il volume totale delle vie aeree di conduzione è circa 150 mL negli adulti.¹³ Quindi, una data emorragia che può essere considerata lieve in un'altra sede può rapidamente diventare potenzialmente mortale nelle vie aeree.

La letteratura esistente sull'emottisi si estende per oltre un secolo. La maggior parte degli studi sono retro-

spettivi, condotti in un singolo centro e includono una popolazione eterogenea di pazienti, che comprendeva combinazioni di diverse eziologie e diverse categorie di emottisi spesso includendo sia emottisi minori che maggiori nella stessa coorte. Il bias di selezione, la ridotta dimensione del campione e la limitata validità interna ed esterna sono tra le principali limitazioni degli studi in quest'area. Tutto ciò, oltre alla prevalenza variabile dell'emottisi nelle differenti regioni del mondo, dovrebbe essere tenuto in conto quando viene revisionata la letteratura sull'emottisi massiva.

Epidemiologia e fattori prognostici

Sebbene l'emottisi sia una causa comune di visite pneumologiche ambulatoriali e ricoveri ospedalieri, l'emottisi massiva è relativamente poco comune.¹¹ TB, bronchiectasie, micetoma e tumori rappresentano le eziologie principali di emottisi massiva.^{11,14} Tra le regioni del mondo con un alto peso endemico di TB, essa è la causa principale di emottisi e rimane la causa più comune di emottisi massiva nel mondo.¹⁵ L'emottisi iatrogena che si verifica per procedure è descritta nel 0,26-5% delle broncoscopie diagnostiche; tuttavia, l'emottisi massiva complica una frazione minima di queste procedure.¹⁶ Sebbene si stima che il 20% dei pazienti con tumore polmonare manifesti emottisi in qualche momento del decorso clinico, l'emottisi massiva interessa solo il 3% di questa popolazione.^{17,18} Fino all'80% dei pazienti con emottisi legata a neoplasie si presentano con episodi di sanguinamento sentinella durante le settimane che precedono il loro evento.¹⁹ La Tabella 1 elenca le eziologie di emottisi potenzialmente mortali.

La mortalità dei pazienti con emottisi è maggiore in diversi gruppi. In uno studio su 1.087 pazienti con emottisi, è stato sviluppato un punteggio di rischio di mortalità in base a fattori associati in maniera indipendente con l'aumentata mortalità.¹² Un punto veniva assegnato per l'alcolismo cronico, l'interessamento delle arterie polmonari o l'emorragia che interessa due o più quadranti della radiografia del torace, mentre 2 punti venivano assegnati per aspergilloso, cancro o necessità di ventilazione meccanica. Il punteggio totale cumulativo ha predetto l'aumento di mortalità che variava da 1 punto (2% di mortalità) a 7 punti (91% di mortalità). Inoltre, le condizioni mediche di base come la riserva funzionale polmonare e la presenza di preesistenti insufficienze d'organo hanno un impatto sostanziale sulla mortalità da emottisi potenzialmente fatale.²⁰ Patologie come aspergilloma, bronchiectasie e tumori

TABELLA 1] Etiologia dell'emottisi potenzialmente fatale

Cardiaca
Patologia cardiaca congenita
Insufficienza cardiaca congestizia
Stenosi mitralica
Iatrogena
Fistola aortobronchiale da erosione di un impianto o aneurisma aortico
Brachiterapia endobronchiale
Erosione di uno stent delle vie aeree
Trapianto polmonare
Radioterapia mediastinica o polmonare
Rottura dell'arteria polmonare da cateterismo del cuore destro
Lacerazione polmonare da posizionamento di tubo toracico o toracentesi
Stenosi della vena polmonare dopo ablazione con radiofrequenze
Terapia trombolitica
Fistola dell'arteria tracheoinnominata dopo tracheostomia
Biopsia polmonare transbronchiale o criobiopsia
Agoaspirato transtoracico
Infettiva
Aspergillosi e altri micetomi
Bronchite batterica e virale e polmonite
Parassiti e vermi polmonari
Polmonite necrotizzante e ascesso polmonare
TB
Farmaci
Anticoagulanti (per es. eparina, warfarin, dabigatran, enoxaparina, apixaban)
Antiaggreganti (per es. clopidogrel, ticagrelor, prasugrel)
Bevacizumab
Varia
Lesione da scoppio
Abuso di cocaina
Aspirazione di corpo estraneo
Idiopatica/criptogenetica
Trauma
Polmonare
Bronchiectasie
Broncolitiasi
Linfangioleiomiomatosi
Tumori
Embolia e infarto polmonare
Reumatologica
Emorragia alveolare diffusa da vasculite: poliangeite granulomatosa, sindrome di Goodpasture, malattia di Behçet, lupus eritematoso sistemico e crioglobulinemia
Vascolare
Malformazioni arterovenose, compresa la teleangiectasia emorragica ereditaria
Aneurisma dell'arteria polmonare
Rottura di aneurisma toracico

si accompagnano anche a una più alta mortalità legata all'emottisi a causa del rischio aumentato di emottisi ricorrente.²¹

Preparazione alle procedure e prevenzione

L'emottisi fatale può verificarsi o come nuova insorgenza o come complicazione iatrogena durante una procedura invasiva. I rischi procedurali di emottisi possono essere ridotti selezionando con attenzione i pazienti per le procedure invasive come le biopsie polmonari per via broncoscopica ed effettuando biopsie polmonari in regioni polmonari declivi quando possibile per facilitare l'emostasi senza fuoriuscita di sangue nei segmenti polmonari adiacenti. La prosecuzione di aspirina a basse dosi prima delle principali procedure broncoscopiche è accettabile e sicura. Tuttavia, non raccomandiamo l'uso di clopidogrel e warfarin, da soli o in associazione, prima di una biopsia polmonare transbronchiale. In uno studio prospettico comparativo su 1.217 pazienti, Herth e coll.²² hanno dimostrato che l'aspirina a basse dosi non ha aumentato il rischio di sanguinamento durante la biopsia polmonare transbronchiale. Uno studio prospettico di Ernst e coll.²³ ha dimostrato un rischio significativamente più alto di sanguinamento in 18 pazienti con clopidogrel che venivano sottoposti a biopsie polmonari transbronchiali – 89% rispetto a solo il 3,4% dei soggetti di controllo. La combinazione di aspirina con clopidogrel era associata, in ogni caso, a un'emorragia moderata o grave. Lo studio è stato interrotto in anticipo a causa delle gravi complicanze emorragiche.

L'uremia da insufficienza renale è anch'essa un fattore di rischio riconosciuto di coagulopatia a causa della disfunzione uremica delle piastrine.²⁴ Tuttavia, esistono dati limitati sui rischi che l'uremia pone specificamente per l'emottisi procedurale. Alcuni raccomandano la desmopressina in aggiunta per mitigare il rischio, poiché è stato dimostrato, in piccoli studi, che riduce il rischio di sanguinamento nei pazienti con uremia.^{25,26} Esistono dati limitati sulla minima soglia sicura di conta piastrinica per effettuare biopsie polmonari endobronchiali o transbronchiali.²⁷ Papin e coll.²⁸ hanno riportato una serie di 24 pazienti con trombocitopenia (conta piastrinica media, 30.000/mm³ ± 16.500/mm³) sottoposti a biopsie polmonari transbronchiali in cui il 20,8% ha presentato complicanze emorragiche. L'ipertensione polmonare è vista anche come una controindicazione relativa per le biopsie transbronchiali. Tuttavia, in uno studio retrospettivo su 107 pazienti con ipertensione polmonare suggerita da un'elevata pressione sistolica ventricolare destra all'ecocardiografia, non è stato notato alcun rischio aumentato di sanguinamento con la biopsia transbronchiale o l'agoaspirato transbronchiale

TABELLA 2] Kit di strumenti per l'emottisi massiva e checklist del piano di gestione

Carrello per intubazione con una varietà di tubi endotracheali comprese le dimensioni $\geq 8,5$ mm
Broncoscopio terapeutico flessibile con ampio canale di lavoro, broncoscopio flessibile diagnostico e pediatrico per coadiuvare il posizionamento di un bloccante bronchiale, broncoscopio rigido laddove siano disponibili competenze e perizia
Bloccanti bronchiali e soluzione salina ghiacciata
Trasferimento tempestivo in ICU
Accesso venoso di grosso calibro per permettere un rapido ripristino volêmico e iniezione di radiocontrasto
Parametri di coagulazione del paziente compreso gruppo
Pronta chiamata allo pneumologo/pneumologo interventista per la stabilizzazione e la gestione delle vie aeree, radiologo interventista per embolizzazione delle arterie bronchiali e chirurgo toracico per un'eventuale valutazione chirurgica
Pronta disponibilità di TC
Sonda per crioterapia per l'estrazione del coagulo ematico
Elettrocauterizzazione o coagulazione con argon plasma per ablazione di lesioni endobronchiali

sotto guida ecografica endobronchiale, rispetto a 83 pazienti di un gruppo di controllo senza aumentata pressione sistolica ventricolare destra.²⁹

La criobiopsia transbronchiale è emersa come alternativa alla biopsia polmonare chirurgica nella diagnosi delle patologie polmonari parenchimali diffuse.^{30,31} Tuttavia, a causa dell'elevato rischio di emorragia maggiore, un consenso di esperti suggerisce l'utilizzo di routine di un bloccante bronchiale o un palloncino Fogarty per isolare il sanguinamento procedurale nei pazienti che sono intubati.³⁰ Inoltre, alcuni protocolli raccomandano di effettuare questa procedura con broncoscopio rigido per permettere l'immediato controllo di qualunque emorragia significativa.³¹

Un algoritmo standardizzato per la risposta all'emottisi prevede di avere rapidamente a disposizione soluzione salina ghiacciata per il controllo locale dell'emorragia, un bloccante bronchiale per la prevenzione della fuoriuscita di sangue nelle vie aeree controlaterali, il tamponamento con palloncino e materiale per l'intubazione con tubi endotracheali (ETT) di grossa dimensione immediatamente accessibili e confermati. La Tabella 2 mostra una checklist di strumenti per migliorare la preparazione all'emergenza e la rapida risposta alle emergenze di sanguinamento.

Molte delle tecniche avanzate per controllare l'emottisi richiedono competenza e attrezzature specializzate.³²

La gestione dell'emottisi massiva dovrebbe essere approcciata in modalità multidisciplinare. Un team di risposta all'emottisi dovrebbe comprendere un insieme di terapisti respiratori, radiologi interventisti, intensivisti, pneumologi e chirurghi. Dato che l'emottisi massiva è poco comune e spesso si verifica in maniera inaspettata, noi suggeriamo che simulazioni di algoritmi di gestione dell'emottisi fatale ed esercitazioni siano implementati in ogni istituzione che si occupa di pazienti con emottisi massiva e in ogni unità procedurale dove esista il rischio di emottisi.

Fisiopatologia

Per comprendere la gestione dell'emottisi massiva è richiesta una conoscenza in dettaglio dell'anatomia vascolare polmonare. I polmoni sono perfusi con una doppia circolazione di sangue: il sangue deossigenato nelle arterie polmonari a più basse pressioni polmonari (pressione media polmonare arteriosa, 12-16 mmHg) e il sangue ossigenato che scorre nelle arterie bronchiali a pressioni sistemiche (pressione media arteriosa, 100 mmHg).³³ Nel tempo, l'infiammazione, l'ipossia e la neoplasia possono indurre la proliferazione della vascolatura bronchiale attraverso la secrezione di fattori proangiogenici come il fattore di crescita endoteliale vascolare e l'angiopoietina-1.³⁴ I nuovi vasi sono solitamente con pareti sottili e fragili; sono esposti a pressioni arteriose sistemiche aumentate e sono propensi alla rottura nelle vie aeree determinando l'emottisi. Viene stimato che il 90% dei casi di emottisi massiva provenga dalla vascolatura bronchiale.³⁵ Quindi, la BAE è emersa come uno strumento minimamente invasivo enormemente utile nella gestione dell'emottisi. Il reclutamento aggiuntivo di vasi collaterali non bronchiali può verificarsi da siti ectopici come le adiacenti arterie intercostali, le arterie freniche inferiori, il tronco tireocervicale, le arterie mammarie interne e le arterie succlavie tra gli altri siti.³⁶ La TC multidetettore è stata dimostrata essere altamente efficace nel localizzare il sanguinamento da arterie bronchiali normali o ectopiche.³⁵⁻³⁷

Valutazione iniziale

Quando è consentita un'anamnesi completa e un esame obiettivo, l'andamento clinico e i sintomi coesistenti possono fornire preziosi indizi sull'origine dell'emottisi. L'iter diagnostico dovrebbe immediatamente seguire la stabilizzazione delle vie aeree ed emodinamica.

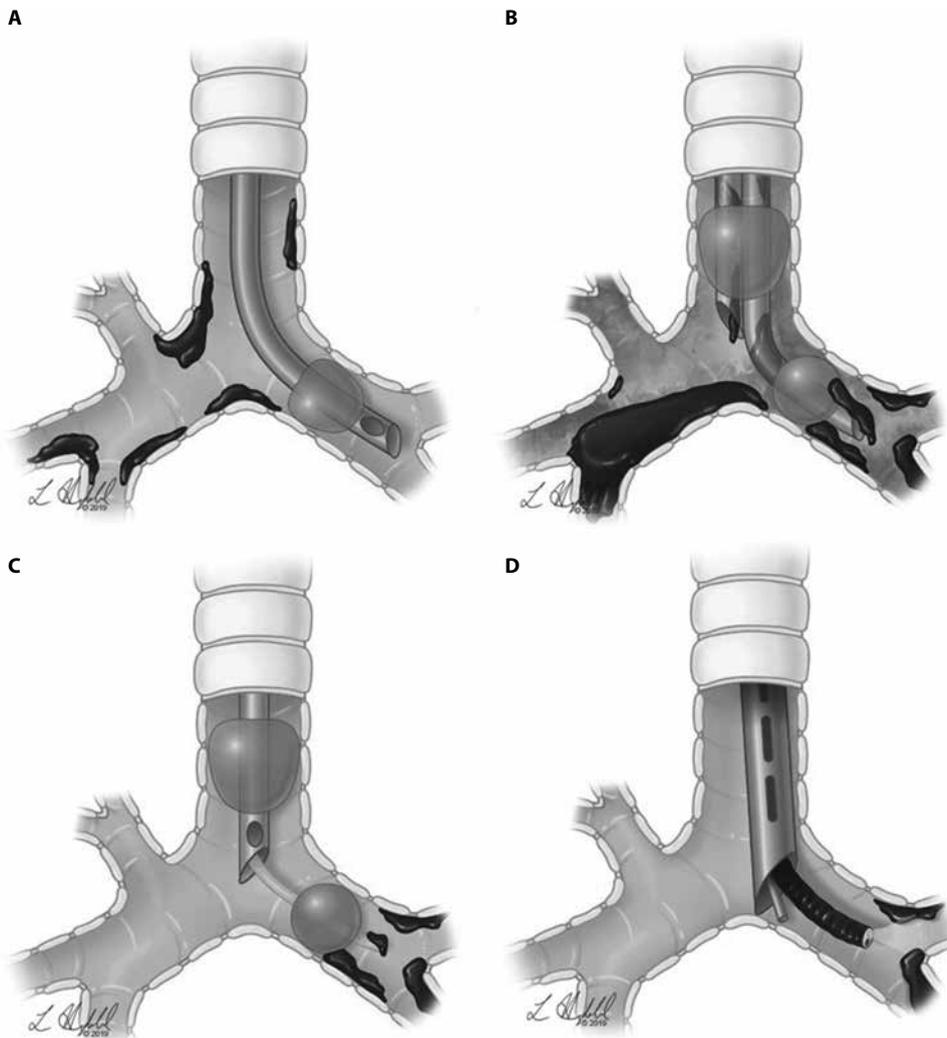


Figura 1 – A-D, Controllo delle vie aeree nell'emottisi massiva. A, Un tubo endotracheale (ETT) di ampio diametro (> 8,5 mm di diametro interno) utilizzato per mettere in sicurezza il sistema sinistro. Il diametro dell'ETT si adatta a un broncoscopio flessibile terapeutico con un ampio canale di lavoro che può aspirare efficacemente qualunque perdita ematica nel lato sinistro, come rappresentato nell'immagine. B, Un tubo a doppio lume (DLT) è la minima scelta ottimale per l'emottisi massiva. Come illustrato nell'immagine, i piccoli lumi del tubo permettono solo il passaggio di un più piccolo broncoscopio pediatrico che è inefficiente nell'estrazione del coagulo. Come risultato, in questa immagine di un'emorragia a destra con spandimento di sangue nel polmone controlaterale, i lumi del DLT sono occlusi da coaguli e l'evacuazione dei coaguli da ciascun lato è subottimale. C, Può essere posizionato un bloccante bronchiale per prevenire lo spandimento di sangue nel lato controlaterale. Come illustrato, il paziente può essere intubato con un ampio ETT ($\geq 8,5$ mm di diametro interno) e un bloccante bronchiale può assicurare il bronco principale destro. Questa opzione è di particolare valore nella gestione dell'emorragia sinistra perché l'intubazione del sistema destro con un ETT spesso comporta l'ostruzione dell'origine del lobo superiore destro da parte della cuffia insufflata dell'ETT, rendendo minima la ventilazione e l'ossigenazione solo dal lato destro del polmone medio e inferiore. D, Il sistema sinistro è intubato con un broncoscopio rigido in caso di emorragia a sinistra. La smussatura del broncoscopio rigido salvaguarda le vie aeree destre, mentre il sangue può essere aspirato efficientemente con l'utilizzo contemporaneo di un catetere di aspirazione rigido e di un broncoscopio flessibile terapeutico. Come illustrato, questa tecnica è superiore nel controllo dell'emorragia del lato sanguinante, mentre mette in sicurezza il polmone non interessato. La ventilazione del lato destro del polmone viene mantenuta attraverso le porte laterali del tubo rigido, mentre la ventilazione continua anche nelle vie aeree sinistre che sono libere da coaguli. Il lume del broncoscopio rigido ospita gli strumenti per interventi terapeutici come il debulking del tumore, l'ablazione termica e il broncoscopio flessibile.

La presenza di sintomi infettivi, recenti procedure chirurgiche, la somministrazione di farmaci anti-coagulanti e antiaggreganti e la storia di neoplasie, TB, o coesistenti patologie polmonari potrebbero essere molto rivelatrici per quanto riguarda le cause sospette. Inoltre, l'epistassi e l'ematemesi dovrebbero essere tenute in considerazione ed escluse come altre potenziali fonti di sangue.

Distinguere il lato responsabile del sanguinamento è fondamentale nell'emottisi fatale poiché la decisione di lateralizzare, posizionando il lato sanguinante in posizione declive, è uno dei più importanti passi nella stabilizzazione. Per stabilire il lato del sanguinamento, è noto che la radiografia del torace abbia una sensibilità limitata.³⁷⁻³⁹ In uno studio su 80 pazienti con emottisi notevole o massiva, la radiografia del torace è stata

capace di discernere la sede dell'emorragia in solo il 46% dei casi e ha suggerito la causa specifica del sanguinamento in solo il 35%.³⁷ In un altro studio su 722 pazienti con emottisi minore e massiva, una nuova diagnosi di tumore è stata effettuata in 144 pazienti; di questi, 35 pazienti (24%) avevano radiografie del torace normali.⁴⁰

La TC multidetettore è superiore alla radiografia del torace nella capacità di identificare sia l'origine anatomica che le sottostanti cause di emorragia e per definire il decorso sia delle arterie bronchiali sia non bronchiali collaterali.^{37,38,41,42} In uno studio retrospettivo, la TC ha identificato la sede e la causa del sanguinamento nel 70% e nel 77% dei casi, rispettivamente.³⁷ In uno studio retrospettivo di confronto su 400 pazienti con emottisi, Khalil e coll.⁴³ hanno osservato che i pazienti che erano sottoposti ad angiografia con TC con detettori multipli prima della BAE avevano una maggiore probabilità di avere la risoluzione dell'emorragia attraverso l'embolizzazione e avevano anche una minore probabilità di avere bisogno di un nuovo intervento chirurgico.

Uno studio prospettico su 606 pazienti con un qualunque grado di emottisi ha trovato che la TC aveva una maggiore probabilità di diagnosticare la causa sottostante di emorragia (77,3% dei casi) in confronto alla broncoscopia (48,7% dei casi).¹⁴ La combinazione di TC e broncoscopia è stata diagnostica sull'eziologia dell'emorragia nell'83,9% dei casi. Tuttavia, la popolazione dello studio era composta da un insieme di emottisi minori e massive, sottostimando quindi la vera capacità diagnostica della broncoscopia di definire il lato della sede responsabile del sanguinamento nei casi di emottisi massiva. La scelta di broncoscopia vs TC dipende dall'attrezzatura disponibile, dalla pratica del centro e dalla popolazione di pazienti. Sebbene la broncoscopia sia preziosa nella diagnosi e nella stabilizzazione, essa non è subito disponibile in tutti i centri e non dovrebbe ritardare la cura di un paziente che è clinicamente stabile da essere trasportato per una TC per una efficiente localizzazione dell'emorragia e una rapida transizione alle terapie definitive come la BAE.

Stabilizzazione delle vie aeree e isolamento dell'emorragia

L'immediato controllo delle vie aeree e l'isolamento del tratto sanguinante sono molto importanti. Esistono parecchie strategie per l'isolamento dell'emorragia. Se la sede del sanguinamento è nota, l'immediata



Figura 2 – Criosonda utilizzata per congelare ed estrarre un grosso coagulo che occlude i bronchi principali sinistro e destro e la trachea.

lateralizzazione spostando il paziente in decubito con il lato sanguinante declive è il primo passo per prevenire che l'emorragia inondi le altre regioni del polmone.⁴⁴ Per l'emottisi massiva, l'intubazione con un ETT $\geq 8,5$ mm di diametro interno è raccomandata quando possibile per permettere il passaggio di broncoscopi flessibili terapeutici con ampi canali di lavoro che permettano l'estrazione dei coaguli di sangue occludenti e il posizionamento di bloccanti bronchiali.⁴⁵ Sono state descritte diverse strategie per il posizionamento di bloccanti bronchiali gonfiabili o palloncini Fogarty sia in maniera coassiale attraverso un ETT o in parallelo al tubo (Fig. 1C).^{32,46} In assenza di occlusione da parte del pallone, l'intubazione selettiva del principale sinistro o destro con un ETT può isolare il polmone dall'emorragia nel lato controlaterale. Il bronco principale sinistro, data la sua più lunga anatomia, è più adatto per accogliere la cuffia a palloncino dell'ETT rispetto al più corto bronco principale destro, dove l'apertura del lobo superiore destro è a più alto rischio di occlusione (Fig. 1A). L'intubazione nasotracheale viene scoraggiata data l'impossibilità di effettuare l'intubazione bronchiale selettiva con la ridotta lunghezza dell'ETT e le limitazioni della dimensione dell'ETT permesse da questa metodica. La broncoscopia flessibile dovrebbe essere utilizzata per dirigere e confermare il posizionamento dei bloccanti bronchiali mentre si effettua l'intubazione selettiva.⁴⁶

Gli ETT a doppio lume sono progettati per isolare ciascun polmone e sono utilizzati comunemente in

TABELLA 3] Interventi broncoscopici nella gestione dell'emottisi^a

Intervento	Studio/Anno	Sede	Emottisi	Disegno dello Studio	Risultato
TXA	Wand e coll. ⁶² /2018	Israele	Emottisi submassiva	47 pazienti, RCT prospettico	I pazienti sono stati randomizzati a TXA nebulizzato vs placebo dopo 24 h dall'emottisi. Il gruppo TXA aveva una maggiore probabilità di avere una riduzione del sangue espettorato e una minore probabilità di avere necessità di un intervento broncoscopico o BAE rispetto al gruppo placebo. I pazienti con MH definita come emorragia > 200 mL/24 h sono stati esclusi.
TXA	Bellam e coll. ⁶¹ /2016	India	Emottisi submassiva	66 pazienti, trial prospettico randomizzato in singolo cieco	Pazienti con emottisi submassiva randomizzati a TXA EV o placebo. Il gruppo TXA ha ridotto l'emottisi dal giorno 2, in base a uno score analogico visivo. I pazienti con MH sono stati esclusi. Emostasi raggiunta in 10 casi (77%).
Gel e impasti di trombina	Peralta e coll. ⁵⁶ /2018	Stati Uniti	Lieve, moderata, o grave	13 pazienti, retrospettivo	
Rubinetto temporaneo di silicone	Bylicki e coll. ⁵⁷ /2012	Francia	Emottisi moderata	9 pazienti, retrospettivo	I rubinetti erano definitivi in solo un singolo caso ma hanno rallentato l'emorragia e concesso tempo per la BAE o la chirurgia in qualunque altro caso.
Stent temporaneo delle vie aeree	Lee e coll. ⁶⁰ /2012	Corea	Non dichiarato	3 pazienti, retrospettivo	Report di 3 casi con tumore polmonare ostruttivo ed emottisi trattata con successo con stent delle vie aeree.
Laser Nd:YAG	Han e coll. ⁵⁴ /2007	Australia	Non dichiarato	52 pazienti, retrospettivo	Il laser Nd:YAG è stato capace di fermare il sanguinamento nel 77% dei casi e ridurre il sanguinamento in un altro 17% dei casi.
rFVIIa	Heslet e coll. ⁶³ /2006	Danimarca	Emorragia alveolare diffusa	6 pazienti, retrospettivo	Emostasi e miglioramento rapporto Pao ₂ /Fio ₂ in tutti e 6 i pazienti dopo il trattamento con rFVIIa somministrato broncoscopicamente come lavaggio nei bronchi principali bilateralmente.
Cellulosa rigenerata ossidata	Valipour e coll. ⁵³ /2005	Austria	Emottisi massiva	57 pazienti, retrospettivo	56 di 57 pazienti (98%) hanno avuto la risoluzione dell'emottisi a 48 h; il 9% ha sviluppato polmonite post-ostruttiva.

(*Continua*)

TABELLA 3] (Continua)

Intervento	Studio/Anno	Sede	Emottisi	Disegno dello Studio	Risultato
Colla di N-butil cianoacrilato	Bhattacharyya e coll. ⁵⁸ /2002	India	Qualunque emottisi di durata > 7 giorni	6 pazienti, retrospettivo	La colla per via endoscopica ha arrestato l'emottisi in tutti e 6 i casi, 1 con emottisi ricorrente entro 24 h.
APC	Morice e coll. ⁵⁵ /2001	Stati Uniti	Emottisi moderata e grave o lieve che durava > 7 giorni	31 pazienti, retrospettivo	L'APC è stata efficace nel controllare l'emottisi in tutti i casi; 6 pazienti hanno avuto emottisi > 200 mL/24 h.
Colla di trombina o trombina-fibrinogeno	Tsukamoto e coll. ⁵⁹ /1989	Giappone	Tutte le emottisi	19 di 33 pazienti trattati con ciascuna modalità, retrospettivo	L'applicazione di trombina per via endobronchiale è stata efficace nell'arrestare l'emottisi in 6 casi (60%) e la trombina-fibrinogeno è stata efficace in 9 casi (64%).

APC = coagulazione argon plasma; BAE = embolizzazione delle arterie bronchiali; MH = emottisi massiva; RCT = trial randomizzato controllato; rFVIIa = fattore VII ricombinante attivato; TXA = acido tranexamico.
^aElenco cronologico della letteratura con MH nella popolazione studiata. Sono stati esclusi i case report.

chirurgia toracica; tuttavia, il loro ruolo nell'emottisi massiva è obsoleto poiché a causa dei loro singoli lumi non permettono un'efficiente evacuazione dei coaguli o l'utilizzo di broncoscopi flessibili standard con canali di lavoro ampi abbastanza per evacuare l'emorragia e i coaguli di sangue dalle vie aeree (Fig. 1B).^{46,47} Dovrebbe essere organizzato l'immediato trasferimento in una ICU per il monitoraggio continuo e il trattamento.

Broncoscopia flessibile

La broncoscopia flessibile ha molteplici e differenti ruoli nello scenario dell'emottisi massiva. Sia che venga utilizzata per la lateralizzazione, l'intubazione selettiva, il posizionamento di bloccanti bronchiali, l'estrazione di coaguli o ragioni terapeutiche, la sua versatilità e mobilità rendono la broncoscopia flessibile uno strumento prezioso. Sebbene la tempistica della broncoscopia flessibile nella gestione dei pazienti che sono stabili con emottisi minore rimanga controversa, tra i pazienti che sono instabili, la broncoscopia precoce viene preferita per localizzare l'emorragia, isolare il sanguinamento con un bloccante bronchiale o per l'intubazione selettiva e l'evacuazione del sangue dalle vie aeree.^{11,44,48} Sia la TC che la broncoscopia sono complementari nella localizzazione e nella diagnosi dell'emottisi.³⁸ Nei pazienti che sono instabili in cui il trasferimento non è sicuro e l'intubazione e l'isolamento polmonare è di suprema importanza, la broncoscopia flessibile è la procedura di scelta e può essere effettuata a letto del paziente, se disponibile. Quando la rimozione di grandi coaguli di sangue ostruenti non può essere effettuata con efficienza attraverso il canale del broncoscopio, l'estrazione del coagulo utilizzando una criosonda è altamente efficace includendo la sonda all'interno del coagulo per estrarre il coagulo aderente congelato con il broncoscopio in un'unica unità (Fig 2).⁴⁹

La broncoscopia permette anche l'instillazione diretta di farmaci nei segmenti sanguinanti. Anticamente, venivano utilizzate sia le soluzioni saline fredde ghiacciate che diluizioni di epinefrina. Si pensa che entrambe le terapie causino vasocostrizione locale e sono state ampiamente utilizzate senza evidenze rigorose. Conlan e Hurwitz⁵⁰ hanno descritto una serie di 12 pazienti con emottisi massiva trattata con aliquote di 50 mL di salina ghiacciata a 4°C (300-750 mL per paziente) con la risoluzione dell'emorragia. Sebbene Conlan e Hurwitz⁵⁰ abbiano notato una bradicardia sinusale transitoria in un singolo paziente, vi è stato il controllo dell'emorragia in tutti i pazienti sottoposti al trattamento. Non è stato effettuato nessun trial



Figura 3 – Le vie aeree sinistre sono messe in sicurezza, la ventilazione è mantenuta attraverso porte laterali del broncoscopio rigido e l'emorragia destra è controllata.

controllato rigoroso per valutare l'efficacia della soluzione salina ghiacciata per il controllo dell'emorragia. L'utilizzo di salina ghiacciata è diventata pratica comune; tuttavia, i volumi instillati di salina ghiacciata sono tipicamente più piccoli.

L'epinefrina endobronchiale e la norepinefrina vengono anch'esse comunemente utilizzate; tuttavia, il dosaggio e la concentrazione sicura variano abbastanza ampiamente in letteratura.⁵¹ A differenza della salina ghiacciata, la sicurezza dell'epinefrina endobronchiale è stata messa in discussione date le segnalazioni di vasospasmo coronarico e aritmia.^{51,52} Se utilizzata, vengono suggerite concentrazioni più basse di epinefrina 1:100.000 in aliquote di 2 mL, non superando 0,6 mg.⁵¹ Viene raccomandato lo stretto monitoraggio cardiaco e di evitarla in pazienti con coronaropatia o aritmia. Inoltre, l'epinefrina instillata viene rapidamente diluita e lavata via immediatamente dai segmenti sanguinanti dall'emorragia attiva. Per questa ragione, l'utilità dell'epinefrina endobronchiale nei casi di emottisi fatale è nelle migliori delle ipotesi discutibile. Malgrado l'adesione ai principi fondamentali della gestione delle vie aeree e l'utilizzo di misure conservative come il lavaggio con soluzione salina ghiacciata, la maggior parte dei casi richiede ulteriori terapie per l'emostasi. Valipour e coll.⁵³ hanno studiato 76 pazienti con emottisi massiva e hanno trovato che solo 13 casi (17%) hanno avuto la risoluzione dell'emottisi con soltanto tali misure conservative.

In aggiunta ai passaggi precedentemente menzionati, la broncoscopia flessibile offre altri benefici nel caso in cui l'emorragia si stia verificando dalle grosse vie aeree centrali o dalle più piccole e inaccessibili vie aeree periferiche. Nell'emorragia delle vie aeree distali, il

broncoscopio può identificare la via aerea segmentale sanguinante e quindi può essere incuneato nel segmento sanguinante per permettere il tamponamento locale finché non si sia formato il coagulo di sangue. Questa tecnica viene spesso utilizzata nel contesto dell'emorragia legata a una procedura, come nel caso di biopsie polmonari transbronchiali, quando l'esatto sito del sanguinamento è noto.

Nei casi in cui l'emorragia origini dalle vie aeree prossimali, comunemente a causa di neoplasie maligne delle vie aeree centrali, terapie locali termoablativie come l'elettrocauterizzazione, la coagulazione con l'argon plasma, o il Nd:YAG laser hanno tutte dimostrato utilità nell'ottenere l'emostasi.^{54,55} Da notare tuttavia che la maggior parte delle cause di emottisi massiva non si verifica nelle vie aeree centrali immediatamente accessibili.

Sono state descritte altre tecniche di controllo locale dell'emottisi utilizzando substrati per promuovere l'emostasi o il tamponamento che sono la cellulosa ossidata rigenerata, la gelatina di trombina, i rubinetti di silicone, gli stent per le vie aeree e i sigillanti polimeri.^{53,56-60} L'acido tranexamico (TXA), un farmaco antifibrinolitico che inibisce competitivamente l'attivazione del plasminogeno, è stato studiato prospetticamente in gruppi di emottisi submassiva sia in forma EV che nebulizzata. Sebbene non siano stati inclusi pazienti con emottisi massiva, il TXA era associato a una riduzione dell'emottisi e alla necessità di procedure interventistiche.^{61,62} Inoltre, il fattore VII ricombinante attivato è stato anche utilizzato in casi di emottisi a causa di emorragia alveolare diffusa.⁶³ La Tabella 3 elenca varie tecniche endobronchiali utilizzate nella gestione dell'emottisi massiva. Tuttavia, la maggior parte della letteratura disponibile sull'emottisi massiva è limitata per diverse ragioni che includono le seguenti: ridotta dimensione dei campioni, mancanza di gruppi di controllo per il confronto, inclusione di popolazioni eterogenee e utilizzo contemporaneo di parecchie diverse misure terapeutiche.

Broncoscopia rigida

La broncoscopia rigida è uno strumento altamente efficace che offre diversi benefici rispetto alla broncoscopia flessibile nella gestione dell'emottisi massiva.⁶⁴ Il broncoscopio rigido fornisce una superiore stabilizzazione delle vie aeree permettendo l'immediato isolamento selettivo di ciascun bronco principale e anche la ventilazione.⁵⁰ Grossi coaguli ematici ostruenti possono

essere rapidamente evacuati dalle vie aeree. Inoltre, il più ampio canale può accogliere strumenti specializzati per l'uso concomitante, come un broncoscopio flessibile, bloccanti bronchiali, fibre per termoablazione, strumenti di cauterizzazione, o strumenti per il debulking o il tamponamento (Fig 1D, 3). La broncoscopia flessibile viene utilizzata in tandem con la broncoscopia rigida per meglio valutare i lobi superiori e le vie aeree più distali. La broncoscopia rigida può non essere disponibile universalmente data la necessità di equipaggiamento specializzato e addestramento.

BAE

Dopo la stabilizzazione con successo delle vie aeree e l'iniziale emostasi, la maggior parte dei pazienti con emottisi massiva richiede una terapia definitiva, spesso nella forma di una BAE percutanea. Inizialmente introdotta nel 1972, la BAE è sia minimamente invasiva che altamente efficace nel controllare l'emottisi.⁶⁵ Utilizzando un approccio percutaneo, un arteriogramma rivela le arterie bronchiali che tipicamente originano a livello di T5 e T6 dall'aorta toracica; tuttavia, le arterie collaterali bronchiali possono originare da siti ectopici. Uno stravasato attivo si trova soltanto in una minoranza di casi (10-15%); tuttavia, altre anomalie visibili come tortuosità, malformazioni arterovenose, aneurismi, dilatazione e ipertrofia delle arterie bronchiali possono anche suggerire la fonte responsabile del sanguinamento. Possono essere utilizzate diverse sostanze per l'embolizzazione come particelle di alcool polivinilico da 300 a 600 µm, microsfele di gelatina trisaccaridica, colla N-butilcianoacrilato, spugne di gelatina e spirali metalliche per occludere l'apporto vascolare bronchiale.^{5,65-67}

In una revisione sistematica sulla BAE, Panda e coll.⁶⁷ hanno esaminato 22 studi totalizzando 3.265 pazienti e definito la percentuale di successo iniziale della BAE dal 70% al 99%. Tuttavia, la percentuale di recidiva per sanguinamento è alta, stimata fino al 58% entro 30 giorni.⁶⁸ È interessante che, sebbene le tecnologie per effettuare la BAE si siano evolute, le percentuali di emottisi ricorrente sono rimaste immutate.⁶⁷ I fattori di rischio per la recidiva post-BAE comprendono sanguinamento da aspergilloma, TB, bronchiectasie, circolazione collaterale sistemica e shunt broncopulmonare.^{4,67} Il fallimento della BAE può essere causato dalla ricanalizzazione delle arterie embolizzate, dall'embolizzazione incompleta delle arterie esistenti e dallo sviluppo di un nuovo circolo ematico collaterale.^{5,69}

Sebbene poco comune, la complicazione più temuta dell'embolizzazione è l'ischemia del midollo spinale a causa dell'embolia delle arterie spinali anteriori, che si stima si verifichi dall'1,4% al 6,5% dei casi.³⁵ Con i miglioramenti dell'imaging e le tecniche di embolizzazione altamente selettive, questa complicazione è divenuta meno comune.⁴ Altre rare complicazioni comprendono l'ischemia esofagea o la dissezione subintimale dell'aorta o delle arterie bronchiali.

Trattamento chirurgico

Sebbene la chirurgia venisse una volta vista come l'unica terapia disponibile per l'emottisi fatale, con gli avanzamenti della broncoscopia flessibile, la TC e la radiologia interventistica, le indicazioni chirurgiche si sono evolute. Tuttavia, l'emottisi massiva legata a rottura iatrogena dell'arteria polmonare, complesse malformazioni arterovenose, o emottisi refrattaria secondaria ad aspergillomi, grossi ascessi polmonari e trauma toracico rimangono tutte circostanze in cui la chirurgia dovrebbe essere prontamente considerata come prima linea di terapia.^{44,70,71} In altre circostanze, la chirurgia rimane un'emergenza se le altre metodiche falliscono. Andrejak e coll.⁷² hanno revisionato i risultati di 111 casi di emottisi severa trattati con la chirurgia e hanno riportato una più alta mortalità tra i casi effettuati in urgenza (34%) rispetto ai casi programmati dopo l'iniziale controllo dell'emorragia (4%) o pianificati dopo la dimissione (0%). Considerato il più alto rischio associato della chirurgia, si preferisce l'intervento iniziale con la BAE o il controllo broncoscopico locale. I fattori di rischio di esito chirurgico negativo sono età avanzata, pneumonectomia, alcolismo, necessità prechirurgica di trasfusione ematica o farmaci vasopressori.⁷²

Conclusioni

La risposta all'emottisi potenzialmente fatale dovrebbe consistere in una fase iniziale di stabilizzazione in cui le vie aeree vengono messe in sicurezza e l'origine dell'emottisi viene localizzata e isolata dal polmone adiacente non sanguinante, seguita da un approccio multidisciplinare per guidare la terapia. Successivamente, il trattamento dovrebbe prevedere BAE, broncoscopia terapeutica, chirurgia o una combinazione di queste metodiche. In circostanze selezionate, potrebbero essere vantaggiose ulteriori integrazioni per controllare il sanguinamento. Tuttavia, hanno la precedenza l'aderenza all'algoritmo di gestione sistematica focalizzata sui fondamentali della gestione delle vie aeree ed

evitare che regioni polmonari vengano travolte dall'emorragia. Sebbene l'emottisi da minore a moderata rappresenti una frequente presentazione clinica, l'emottisi massiva si può verificare con poco preavviso e costituisce sempre un'emergenza.

Quindi, la gestione di successo richiede un'attenta implementazione di simulazioni, esercitazioni e pratiche di preparazione di un team di risposta selezionato che includa terapisti respiratori, pneumologi, radiologi interventisti e chirurghi toracici.

Riconoscimenti

Contributo degli autori: K. D. e S. S. hanno partecipato alla raccolta dei dati, alla scrittura del manoscritto e alla revisione del manoscritto. S.S. è il garante del manoscritto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Nessuna dichiarazione.

Altri contributi: Ringraziamo Lauren J. Hugdahl per la sua assistenza nel disegno e nella produzione dell'immagine.

Bibliografia

- Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1131-1132.
- Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, Lyons HA. Massive hemoptysis. *Arch Intern Med*. 1968;121(6):495-498.
- Garzon AA, Gourin A. Surgical management of massive hemoptysis. A ten-year experience. *Ann Surg*. 1978;187(3):267-271.
- Tom LM, Palevsky HI, Holsclaw DS, et al. Recurrent bleeding, survival, and longitudinal pulmonary function following bronchial artery embolization for hemoptysis in a U.S. adult population. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(12):1806-1813.e1801.
- Chun JY, Morgan R, Belli AM. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):240-250.
- Lee BR, Yu JY, Ban HJ, et al. Analysis of patients with hemoptysis in a tertiary referral hospital. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;73(2):107-114.
- Ong TH, Eng P. Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):317-320.
- Reechaipichitkul W, Latong S. Etiology and treatment outcomes of massive hemoptysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(2):474-480.
- Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci*. 1987;294(5):301-309.
- Amirana M, Frater R, Tirschwell P, Janis M, Bloomberg A, State D. An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1968;97(2):187-192.
- Dweik RA, Stoller JK. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med*. 1999;20(1):89-105.
- Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration*. 2012;83(2):106-114.
- Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2015;59(9):533-541.
- Mondoni M, Carlucci P, Job S, et al. Observational, multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. *Eur Respir J*. 2018;51(1).
- Singh SK, Tiwari KK. Etiology of hemoptysis: a retrospective study from a tertiary care hospital from northern Madhya Pradesh, India. *Indian J Tuberc*. 2016;63(1):44-47.
- Bernasconi M, Koegelenberg CFN, Koutsokera A, et al. Iatrogenic bleeding during flexible bronchoscopy: risk factors, prophylactic measures and management. *ERJ Open Res*. 2017;3(2).
- Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB, American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 suppl):368S-403S.
- Arooj P, Bredin E, Henry MT, et al. Bronchoscopy in the investigation of outpatients with hemoptysis at a lung cancer clinic. *Respir Med*. 2018;139:1-5.
- Miller RR, McGregor DH. Hemorrhage from carcinoma of the lung. *Cancer*. 1980;46(1):200-205.
- Coss-Bu JA, Sachdeva RC, Bricker JT, Harrison GM, Jefferson LS. Hemoptysis: a 10-year retrospective study. *Pediatrics*. 1997;100(3):E7.
- Mal H, Rullon I, Mellot F, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest*. 1999;115(4):996-1001.
- Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest*. 2002;122(4):1461-1464.
- Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*. 2006;129(3):734-737.
- George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med*. 1991;324(1):27-39.
- Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med*. 1983;308(1):8-12.
- Khan I, Bellinger C, Lamb C, Chin R, Conforti J. Bronchoscopy in uremic patients. *Clin Pulm Med*. 2010;17(3):146-148.
- Wahidi MM, Rocha AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. A survey of pulmonologists and review of the literature. *Respiration*. 2005;72(3):285-295.
- Papin TA, Lynch JP III, Weg JG. Transbronchial biopsy in the thrombocytopenic patient. *Chest*. 1985;88(4):549-552.
- Diaz-Fuentes G, Bajantri B, Adrish M. Safety of bronchoscopy in patients with echocardiographic evidence of pulmonary hypertension. *Respiration*. 2016;92(3):182-187.
- Hetzl J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration*. 2018;95(3):188-200.
- Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*. 2016;91(3):215-227.
- Campos JH, Hallam EA, Van Natta T, Kernstine KH. Devices for lung isolation used by anesthesiologists with limited thoracic experience: comparison of double-lumen endotracheal tube, Univent torque control blocker, and Arndt wire-guided endobronchial blocker. *Anesthesiology*. 2006;104(2):261-266.
- Mason RP, Broaddus VC, Martin TR, et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Vol 1. 5th ed., Philadelphia, PA: Elsevier; 2010.
- McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 2):S39-S45.

35. Yoon YC, Lee KS, Jeong YJ, Shin SW, Chung MJ, Kwon OJ. Hemoptysis: bronchial and nonbronchial systemic arteries at 16-detector row CT. *Radiology*. 2005;234(1):292-298.
36. Hartmann IJ, Remy-Jardin M, Menchini L, Teisseire A, Khalil C, Remy J. Ectopic origin of bronchial arteries: assessment with multidetector helical CT angiography. *Eur Radiol*. 2007;17(8):1943-1953.
37. Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(5):1217-1224.
38. Hirschberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997;112(2):440-444.
39. Tsoumakidou M, Chrysafakis G, Tsiligianni I, Maltezas G, Siafakas NM, Tzanakis N. A prospective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration*. 2006;73(6):808-814.
40. Herth F, Ernst A, Becker HD. Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest*. 2001;120(5):1592-1594.
41. Gupta M, Srivastava DN, Seith A, Sharma S, Thulker S, Gupta R. Clinical impact of multidetector row computed tomography before bronchial artery embolization in patients with hemoptysis: a prospective study. *Can Assoc Radiol J*. 2013;64(1):61-73.
42. Noe GD, Jaffe SM, Molan MP. CT and CT angiography in massive haemoptysis with emphasis on pre-embolization assessment. *Clin Radiol*. 2011;66(9):869-875.
43. Khalil A, Fartoukh M, Parrot A, Bazelly B, Marsault C, Carrette MF. Impact of MDCT angiography on the management of patients with hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):772-778.
44. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med*. 2000;28(5):1642-1647.
45. Gagnon S, Quigley N, Dutau H, Delage A, Fortin M. Approach to hemoptysis in the modern era. *Can Respir J*. 2017;2017:1565030.
46. Campos JH. An update on bronchial blockers during lung separation techniques in adults. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1266-1274.
47. Haponik EF, Fein A, Chin R. Managing life-threatening hemoptysis: Has anything really changed? *Chest*. 2000;118(5):1431-1435.
48. Radchenko C, Alraiyes AH, Shojaae S. A systematic approach to the management of massive hemoptysis. *J Thorac Dis*. 2017;9(suppl 10):S1069-S1086.
49. Sehgal IS, Dhooira S, Agarwal R, Behera D. Use of a flexible cryoprobe for removal of tracheobronchial blood clots. *Respir Care*. 2015;60(7):e128-e131.
50. Conlan AA, Hurwitz SS. Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. *Thorax*. 1980;35(12):901-904.
51. Khoo KL, Lee P, Mehta AC. Endobronchial epinephrine: Confusion is in the air. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1137-1138.
52. Steinfurt DP, Herth FJ, Eberhardt R, Irving LB. Potentially fatal arrhythmia complicating endobronchial epinephrine for control of iatrogenic bleeding. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1028-1030.
53. Valipour A, Kreuzer A, Koller H, Koessler W, Burghuber OC. Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis. *Chest*. 2005;127(6):2113-2118.
54. Han CC, Prasetyo D, Wright GM. Endobronchial palliation using Nd:YAG laser is associated with improved survival when combined with multimodal adjuvant treatments. *J Thorac Oncol*. 2007;2(1):59-64.
55. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest*. 2001;119(3):781-787.
56. Peralta AR, Chawla M, Lee RP. Novel bronchoscopic management of airway bleeding with absorbable gelatin and thrombin slurry. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25(3):204-211.
57. Bylicki O, Vandemoortele T, Laroumagne S, Astoul P, Dutau H. Temporary endobronchial embolization with silicone spigots for moderate hemoptysis: a retrospective study. *Respiration*. 2012;84(3):225-230.
58. Bhattacharyya P, Dutta A, Samanta AN, Chowdhury SR. New procedure: bronchoscopic endobronchial sealing: a new mode of managing hemoptysis. *Chest*. 2002;121(6):2066-2069.
59. Tsukamoto T, Sasaki H, Nakamura H. Treatment of hemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Chest*. 1989;96(3):473-476.
60. Lee SA, Kim DH, Jeon GS. Covered bronchial stent insertion to manage airway obstruction with hemoptysis caused by lung cancer. *Korean J Radiol*. 2012;13(4):515-520.
61. Bellam BL, Dhivar DP, Suri V, et al. Efficacy of tranexamic acid in haemoptysis: A randomized, controlled pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;40:80-83.
62. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein Shochet G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest*. 2018;154(6):1379-1384.
63. Heslet L, Nielsen JD, Levi M, Sengelov H, Johansson PI. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care*. 2006;10(6):R177.
64. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010;80(1):38-58.
65. Remy J, Voisin C, Dupuis C, et al. Treatment of hemoptysis by embolization of the systemic circulation [in French]. *Ann Radiol (Paris)*. 1974;17(1):5-16.
66. Lee H, Yoon CJ, Seong NJ, Jeon CH, Yoon HI, Go J. Cryptogenic hemoptysis: effectiveness of bronchial artery embolization using n-butyl cyanoacrylate. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(8):1161-1166.
67. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(4):307-317.
68. Fruchter O, Schnee S, Rusanov V, Belenky A, Kramer MR. Bronchial artery embolization for massive hemoptysis: long-term follow-up. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(1):55-60.
69. Marshall TJ, Flower CD, Jackson JE. The role of radiology in the investigation and management of patients with haemoptysis. *Clin Radiol*. 1996;51(6):391-400.
70. Endo S, Otani S, Saito N, et al. Management of massive hemoptysis in a thoracic surgical unit. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(4):467-472.
71. Yun JS, Song SY, Na KJ, et al. Surgery for hemoptysis in patients with benign lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3532-3538.
72. Andrejak C, Parrot A, Bazelly B, et al. Surgical lung resection for severe hemoptysis. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1556-1565.

Riduzione del rischio e rimodellamento inverso del ventricolo destro con triplice terapia upfront nell'ipertensione arteriosa polmonare

Michele D'Alto, MD, PhD; Roberto Badagliacca, MD, PhD; Paola Argiento, MD, PhD; Emanuele Romeo, MD, PhD; Andrea Farro, MD; Silvia Papa, MD; Berardo Sarubbi, MD, PhD; Maria Giovanna Russo, MD; Carmine Dario Vizza, MD, PhD; Paolo Golino, MD, PhD; Robert Naeije, MD, PhD

PREMESSA: La terapia di combinazione è attualmente consigliata nei pazienti con le forme più gravi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) e risultati eccellenti sono stati ottenuti grazie all'uso di una triplice terapia di combinazione upfront (*ab initio*). In questo studio abbiamo valutato l'effetto di questo approccio sulla funzione del ventricolo destro (VD) e sulla prognosi dei pazienti con IAP grave.

METODI: Ventuno pazienti (età media 44 ± 15 anni) con prima diagnosi di IAP idiopatica severa e test di vasoreattività con ossido nitrico negativo sono stati trattati con terapia di combinazione upfront con ambrisentan, tadalafil e treprostinil sottocutaneo tra il 2014 e il 2018. La valutazione clinica, la classe funzionale secondo la World Health Organization (WHO), il test del cammino dei 6-min, i biomarcatori, l'ecocardiografia e il cateterismo cardiaco destro sono stati effettuati in condizioni basali e al follow-up.

RISULTATI: A un follow-up mediano di due anni tutti i pazienti erano ancora vivi. Il punteggio di rischio REVEAL si è ridotto da 10 ± 1 a 5 ± 1 , la pressione atriale destra da 13 ± 3 a 5 ± 2 mmHg, la pressione polmonare media da 60 ± 9 a 42 ± 5 mmHg, le resistenze vascolari polmonari (RVP) da $16,4 \pm 4,4$ a $5,5 \pm 1,3$ unità Wood, l'NT-proBNP da 3.379 ± 1.921 a 498 ± 223 pg/mL la classe funzionale WHO da $3,4 \pm 0,5$ a $2,0 \pm 0,4$ (tutti $p < 0,001$). L'indice cardiaco è aumentato da $1,8 \pm 0,3$ a $3,5 \pm 0,8$ L/min/m² e la distanza al test dei 6-min da 158 ± 130 a 431 ± 66 m (entrambi $p < 0,001$). L'ecocardiogramma ha mostrato una riduzione dell'area dell'atrio e del ventricolo destro, un miglioramento dell'indice di eccentricità del ventricolo sinistro e della frazione di eiezione bidimensionale (tutti $p < 0,001$) in maniera proporzionale alla riduzione delle RVP indotta dalla terapia.

CONCLUSIONI: La triplice terapia di combinazione upfront con ambrisentan, tadalafil e treprostinil sottocutaneo in pazienti con IAP idiopatica severa con test di vasoreattività negativo ha determinato un significativo miglioramento clinico ed emodinamico e un rimodellamento inverso del ventricolo destro.

CHEST Edizione Italiana 2020; 1:36

PAROLE CHIAVE: rimodellamento cardiaco; ipertensione arteriosa polmonare; triplice terapia di combinazione

ABBREVIAZIONI: 6MWD = test del cammino dei 6-min; CO = portata cardiaca; FAC = frazione di variazione dell'area; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; LV = ventricolare sinistro; mPAP = pressione arteriosa polmonare media; NO = ossido nitrico; NT-proBNP = N-terminale pro-peptide natriuretico cerebrale; PAP = pressione polmonare arteriosa; PVR = resistenza vascolare polmonare; REVEAL = Registry to Evaluate Early and Longterm Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management; RHRR = rimodellamento inverso del lato destro del cuore; RV = ventricolare destro; RVEDA = area telediastolica ventricolare destra; WHO = World Health Organization

AFFILIAZIONI: Dipartimento di Cardiologia (Drs D'Alto, Argiento, Romeo, Farro, Sarubbi, Russo e Golino), AORN Ospedali dei Colli, P.O. "V. Monaldi" - Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli, Italia; Dipartimento di cardiologia (Drs Badagliacca, Papa e

Vizza), Policlinico Umberto I, La Sapienza Università di Roma, Italia; Department of Pathophysiology (Dr Naeije), Free University of Brussels, Bruxelles, Belgio.

SUPPORTO FINANZIARIO: Gli autori hanno riportato a CHEST di non aver ricevuto alcun finanziamento per questo studio.

CORRISPONDENZA: Michele D'Alto, MD, PhD, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Monaldi - Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", piazzale E. Ruggieri 1, 80128, Napoli, Italia; e-mail: mic.dalto@tin.it

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.009>

CHEST 2020; 157(2):376-383

La criobiopsia transbronchiale per la diagnosi delle interstiziopatie polmonari diffuse

Linee guida CHEST e report di un Expert Panel

Fabien Maldonado, MD, FCCP; Sonye K. Danoff, MD, PhD, FCCP; Athol U. Wells, MD, PhD; Thomas V. Colby, MD; Jay H. Ryu, MD, FCCP; Moishe Liberman, MD, PhD; Momen M. Wahidi, MD, FCCP; Lindsay Frazer, PhD; Juergen Hetzel, MD; Otis B. Rickman, DO, FCCP; Felix J. F. Herth, MD, FCCP; Venerino Poletti, MD, FCCP; Lonny B. Yarmus, DO, FCCP

PREMESSA: La criobiopsia transbronchiale (TBC) viene sempre più riconosciuta come una potenziale alternativa alla biopsia chirurgica polmonare (SLB) per la diagnosi delle interstiziopatie polmonari (ILDs). Obiettivo di questa analisi è esaminare la letteratura sulla TBC in relazione all'utilità diagnostica e alla sicurezza per fornire ai clinici una guida basata sull'evidenza e sul parere degli esperti.

METODI: Un panel di esperti ha sviluppato alcune domande chiave relative all'utilità diagnostica e alla sicurezza della TBC per la valutazione delleILDs utilizzando il modello PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome). È stata effettuata una ricerca della letteratura attraverso MEDLINE (via PubMed) e la Cochrane Library, integrata da ricerche manuali. I riferimenti bibliografici sono stati selezionati per inclusione e sono stati utilizzati strumenti di valutazione verificati per valutare la qualità degli studi inclusi, per estrarre dati e per classificare il livello di evidenza a supporto di ciascuna raccomandazione o statement. Sono state redatte raccomandazioni "graded" e statement basati sul consenso, votati utilizzando una tecnica Delphi modificata per ottenere il consenso.

RISULTATI: La revisione sistematica e l'analisi critica della letteratura basate su quattro quesiti PICO hanno portato a sei statement: due raccomandazioni "graded" basate sull'evidenza e quattro statement basati sul consenso.

CONCLUSIONI: L'evidenza sull'utilità e sicurezza della TBC per la diagnosi delleILDs è limitata ma suggerisce che la TBC è più sicura della SLB e il suo contributo alla diagnosi ottenuto attraverso una discussione multidisciplinare è equivalente a quello della SLB, anche se la resa diagnostica sembra essere maggiore con la SLB (circa 80% per la TBC, vs 95% per la SLB). Sono necessarie ricerche aggiuntive per incrementare la conoscenza relativa all'utilità e sicurezza della TBC, il suo ruolo nell'algoritmo diagnostico dellaILD e l'impatto degli aspetti tecnici della procedura sulla resa diagnostica e sulla sicurezza.

CHEST Edizione Italiana 2020; 1:37-49

PAROLE CHIAVE: medicina basata sull'evidenza; linee guida; interstiziopatie polmonari diffuse; criobiopsia transbronchiale

ABBREVIAZIONI: CHEST = American College of Chest Physicians; COI = conflitto di interesse; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; ILD = interstiziopatia polmonare diffusa; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; MDD = discussione multidisciplinare; PICO = Population, Intervention, Comparator, Outcome; SLB = biopsia chirurgica polmonare; TBC = criobiopsia transbronchiale; UIP = polmonite interstiziale usuale

AFFILIAZIONI: Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care (Drs Maldonado e Rickman), Vanderbilt University, Nashville, TN; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Danoff), Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimora, MD; Interstitial Lung Disease Unit (Dr Wells), Royal Brompton Hospital, Imperial College London, Londra, UK; Department of Pathology (Dr Colby), Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; Pulmonary and Critical Care Medicine

Sintesi delle raccomandazioni

1. In pazienti con sospetta interstiziopatia polmonare (ILD), suggeriamo che la criobiopsia transbronchiale (TBC) possa essere eseguita al fine di fornire reperti istologici per una diagnosi basata sulla discussione multidisciplinare (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa).

Commenti: La scelta tra la TBC e la biopsia chirurgica polmonare (SLB) dovrebbe essere basata sulla expertise e sulla disponibilità del centro, sulla valutazione rischio-beneficio e sulla preferenza del paziente a seguito del consenso informato. In alcuni casi, una TBC non diagnostica può essere seguita da una SLB o ripetuta. In altri casi, una SLB può essere preferibile. A oggi, i dati pubblicati sulla sicurezza e la resa diagnostica delle TBC sono stati confinati a un numero relativamente piccolo, ma in aumento, di centri specializzati con un'esperienza consolidata, che limita la loro validità esterna.

2. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo l'esecuzione della biopsia di almeno due differenti sedi polmonari (o segmenti differenti dello stesso lobo o lobi diversi) (raccomandazione debole, qualità di evidenza bassa).

(Dr Ryu), Mayo Clinic, Rochester, MN; Division of Thoracic Surgery (Dr Liberman), University of Montreal, Montreal, QC, Canada; Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine (Dr Wahidi), Duke University Medical Center, Durham, NC; CHEST (Dr Frazer), Glenview, IL; Department of Medical Oncology and Pneumology (Dr Hetzel), University Hospital of Tübingen, Tübingen, Germany; Department of Pneumology and Critical Care Medicine (Dr Herth), Thoraxklinik, Translational Lung Research Center Heidelberg, German Center for Lung Research, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio e del Torace (Dr Poletti), Ospedale GB Morgagni-L. Pierantoni, Forlì FC, Italia; Department of Respiratory Diseases & Allergy (Dr Poletti), Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine (Dr Yarmus), Baltimore, MD.

DICHIARAZIONE DI RESPONSABILITÀ: Le linee guida CHEST sono da intendere come informazioni generali, non si tratta di consigli medici e non sostituiscono la cura medica professionale e il consiglio medico che dovrebbe essere sempre richiesto per ogni condizione clinica. La dichiarazione di responsabilità completa di queste linee guida è consultabile al link <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo studio è stato completamente sostenuto da finanziamenti interni all'American College of Chest Physicians.

CORRISPONDENZA: Fabien Maldonado, MD, FCCP, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, 1611 21st Ave S, T-1218 Medical Center North, Nashville, TN 37232; e-mail: fabien.maldonado@vumc.org

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.048>.

CHEST 2020; 157(4):1030-1042

Commenti: La TBC effettuata in due diverse sedi polmonari è associata a un rischio considerevolmente maggiore di pneumotorace rispetto alla TBC effettuata in una sola sede (24,6% vs 15,2%). Il rischio maggiore di uno pneumotorace deve essere valutato rispetto al beneficio di una resa diagnostica maggiore, in particolare in pazienti con patologia polmonare più avanzata.

3. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo di eseguire la biopsia posizionando la punta della criosonda a 1 cm dalla pleura (statement basato sul consenso).

Commenti: Questa raccomandazione è basata sulle considerazioni istologiche e sulla sicurezza. Nei casi di sospetta IPF, il pattern istologico è tipicamente predominante nelle aree subpleuriche. La distanza dalla pleura per le biopsie è stata scelta per compensare la resa diagnostica con il rischio di pneumotorace e sanguinamento.

4. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo l'utilizzo della fluoroscopia (statement basato sul consenso).

Commenti: La distanza della punta della criosonda dalla pleura può essere dedotta dalla resistenza percepita quando la criosonda raggiunge la pleura e dalla distanza misurata con la fluoroscopia quando il fascio di raggi è perpendicolare all'asse della criosonda. Viene suggerito l'utilizzo di routine della fluoroscopia e il campionamento dei segmenti polmonari che consente di ottenere un fascio di raggi quanto più perpendicolare possibile alla criosonda.

5. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo che la TBC sia effettuata con un bloccante bronchiale attraverso un tubo endotracheale o un broncoscopio rigido (statement basato sul consenso).

Commenti: In caso di sanguinamento endobronchiale, il posizionamento preventivo di un bloccante bronchiale consente un tamponamento immediato senza ulteriori manovre di posizionamento. In centri esperti potrebbe essere ammessa l'esecuzione di TBC con broncoscopio rigido senza il posizionamento preventivo di un Fogarty, ma suggeriamo comunque l'uso sistematico di un bloccante bronchiale preventivo.

6. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo l'utilizzo di una criosonda piccola (1,9 mm) piuttosto che grande (2,4 mm) (statement basato sul consenso).

Commenti: Il diametro più piccolo della criosonda la rende più semplice da manovrare nelle vie aeree e facilita un riscontro tattile quando la criosonda raggiunge la pleura, il che può ridurre il rischio di sanguinamento e pneumotorace.

Premessa

Le interstiziopatie polmonari (ILDs) sono un gruppo eterogeneo di malattie polmonari parenchimali diffuse caratterizzate da pattern istopatologici variabili di infiammazione e fibrosi.¹ Questi differenti pattern istopatologici sono associati a una molteplicità di contesti clinici con specifiche implicazioni cliniche relative al corso della malattia, alle strategie di gestione e alla prognosi.² Il pattern più facilmente riscontrabile, la polmonite interstiziale usuale (UIP), è il reperto istologico distintivo della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), ma è riscontrabile anche in altri contesti clinici, compresi alcuni pazienti con ILD associata a malattia del tessuto connettivo o con polmonite da ipersensibilità cronica, con differenti implicazioni prognostiche. Il riscontro di un pattern UIP, nell'IPF, nella polmonite da ipersensibilità o nella malattia reumatica polmonare, è spesso associato a una prognosi infausta.³⁻⁵

La TC torace ad alta risoluzione in pazienti affetti da interstiziopatia polmonare può evidenziare diversi pattern includendo opacità a vetro smerigliato (ground glass), opacità reticolari e a volte honeycombing. Studi precedenti di correlazione tra le alterazioni radiologiche e istologiche, hanno consentito di identificare alcuni pattern istopatologici basati su quadri radiologici riscontrati alla TC ad alta risoluzione (tipologia delle lesioni polmonari e distribuzione). Per esempio, una distribuzione subpleurica con predominanza basale di opacità reticolari con bronchiectasie da trazione e honeycombing senza altre caratteristiche che suggeriscano una diagnosi alternativa, consente una diagnosi certa di UIP senza necessità di conferma istologica.^{6,7}

In molti pazienti affetti da ILD l'eziologia della malattia non è certa e una diagnosi precisa non può essere raggiunta solo sulla base dell'imaging, generando un'incertezza diagnostica e gestionale. Per tali pazienti, al momento, il gold standard per stabilire il pattern istopatologico è la biopsia chirurgica polmonare (SLB). Tuttavia, vi è un significativo tasso di mortalità e morbilità associato alla SLB, in particolare nei pazienti con un pattern UIP, età superiore a 65 anni, un significativo coinvolgimento polmonare o con una riacutizzazione di ILD.^{8,9} Il più grande studio retrospettivo a oggi pubblicato, confrontando i dati tra il 2000 e il 2011 negli

Stati Uniti, ha riportato un tasso di mortalità ospedaliera dopo SLB per ILD dell'1,7% per procedure elettive e del 16% per procedure non elettive.⁸ Lo stesso studio ha stimato che approssimativamente 12.000 SLB erano state effettuate annualmente nel periodo dello studio.

Come regola generale, le biopsie transbronchiali convenzionali con pinza normale non sono state considerate sufficienti eccetto che per specifici scenari.¹⁰ Valutando a posteriori le biopsie transbronchiali ottenute con pinza normale, le caratteristiche istologiche della UIP possono essere identificate e sono specifiche, mentre la sensibilità delle biopsie convenzionali con pinza normale sembra essere relativamente bassa, intorno al 30%.^{11,12} Le biopsie transbronchiali con pinza normale sono molto utili in alcune situazioni, che non dovrebbero generalmente portare a considerare la biopsia chirurgica polmonare, come per esempio nelle granulomatosi e nelle polmoniti organizzative criptogeniche.¹³ In alcuni casi selezionati, tuttavia, la SLB è ancora considerata.^{6,7} Negli ultimi anni, la criobiopsia transbronchiale (TBC) è stata considerata come un'alternativa alla SLB. Il vantaggio proposto della TBC è che potrebbe fornire reperti istologici clinicamente utili (poiché le biopsie hanno dimensioni maggiori rispetto a quelle ottenute con pinza normale e non presentano artefatti di compressione che spesso ostacolano l'identificazione del pattern) essendo meno invasiva e con minori rischi di morbilità e mortalità in confronto alla SLB. Per essere un'alternativa alla SLB, la TBC dovrebbe fornire una resa diagnostica equivalente.

Poiché la TBC viene sempre più adottata come potenziale alternativa alla SLB per la diagnosi delle ILDs, sono state sollevate preoccupazioni sulla sicurezza e sull'utilità della procedura.¹⁴⁻¹⁷ Sebbene in precedenza siano state proposte raccomandazioni di esperti¹⁸, sono necessarie linee guida solide in merito all'utilità e alla sicurezza della procedura, al suo ruolo potenziale nell'algoritmo diagnostico dell'ILD e agli aspetti tecnici della procedura che si sono dimostrati influenzare la resa diagnostica e la sicurezza della procedura stessa. Il panel di esperti riconosce che le seguenti raccomandazioni sono largamente basate su una evidenza debole, non dovrebbero essere considerate come vincolanti e che un clinico dovrebbe sentirsi libero di approcciarsi alla scelta della procedura tenendo conto delle specifiche condizioni del suo paziente.

Metodi

Composizione dell'Expert Panel

I co-chair del panel (F. M. e L. B. Y.) sono stati valutati sulla base di potenziali conflitti di interesse e approvati dal Professional Standards Committee di CHEST. I membri aggiuntivi del panel sono stati nominati

dai co-chair sulla base della loro expertise relativa a potenziali domande sulle linee guida. Il panel era composto dai co-chair delle linee guida, nove membri (S. K. D., T. V. C., A. U. W., J. H. R., M. L., V. P., J. H., F. H., and O. B. R.), un metodologo (L. B. F.) e un membro aggiuntivo (M. M. W.) con il ruolo di persona di contatto del Guidelines Oversight Committee di CHEST. È stato inizialmente considerato l'inserimento

di un rappresentante dei pazienti ma a causa della scarsità dei dati disponibili, l'attesa bassa qualità dell'evidenza e l'incerta natura delle raccomandazioni, il chair e il co-chair non lo hanno reputato necessario.

Conflitti di interesse

Tutti i candidati del panel sono stati valutati per potenziali conflitti di interesse dal Professional Standards Committee. I candidati che non avevano conflitti di interesse sono stati confermati, mentre i candidati con potenziali conflitti di interesse intellettuali ed economici gestibili sono stati "approvati con management". Ai membri "approvati con management" è stato proibito di votare per le raccomandazioni rispetto alle quali avevano conflitti di interesse. È stata realizzata una griglia utilizzata per tenere traccia dei conflitti di interesse per ogni domanda clinica chiave e utilizzata durante il voto per garantire che i termini di gestione venissero osservati (e-Tabella 1).

Sviluppo delle domande chiave e ricerca sistematica della letteratura

Il panel di esperti ha creato quattro domande cliniche chiave utilizzando il format PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) (Tabella 1). Con l'aiuto del metodologo il panel ha rivisto i quesiti PICO per identificare e finalizzare i termini di ricerca, i criteri di inclusione ed esclusione e i database da cercare.

Il metodologo ha portato a termine una ricerca sistematica della letteratura per tutti i quesiti PICO nel novembre 2017 utilizzando MEDLINE (via PubMed) e la Cochrane Library. Per identificare gli studi sono state utilizzate una combinazione dei titoli di argomenti medici della National Library of Medicine e altre parole chiave specifiche di elementi PICO delle domande chiave. Le strategie di ricerca con MEDLINE (via PubMed) sono disponibili (e-Appendice 1). Sono state riviste le voci bibliografiche degli studi trovati e ulteriori studi sono stati inseriti manualmente ai risultati della ricerca. Le ricerche sono state limitate ai risultati in lingua inglese ma non alla data di pubblicazione; tuttavia, i criteri di inclusione hanno limitato il disegno dello studio alle revisioni sistematiche, agli studi controllati randomizzati e agli studi di coorte prospettici e retrospettivi. I casi clinici e le case series sono stati esclusi. La selezione degli studi è dettagliata nelle e-Figura 1a e 1b (diagrammi PRISMA).

Selezione degli studi e estrazione dei dati

I risultati delle ricerche della letteratura sono stati rivisti in base alla rilevanza in due round. I membri del panel hanno selezionato gli studi identificati utilizzando criteri di inclusione ed esclusione predefiniti basati sui componenti PICO delle domande chiave. Nel primo round i membri del panel hanno rivisto i titoli e gli abstract degli studi identificati, e quelli ritenuti potenzialmente rilevanti sono stati poi sottoposti a un secondo round di selezione, durante il quale veniva stabilito quali studi includere. Le decisioni di includere i vari studi sono state prese autonomamente e in parallelo dai due panelists e poi confrontate al fine di raggiungere un consenso.

Sono state utilizzate tabelle di dati strutturate per estrarre i dati rilevanti dai vari studi inclusi dopo il secondo round di selezione. Lavorando in coppia, un membro completava in autonomia l'estrazione dei dati, e l'altro membro rivedeva in autonomia i dati estratti. Le discrepanze sono risolte state attraverso la discussione dalla coppia di membri originaria. Sono disponibili le tabelle compilate dei livelli di evidenza per ciascun quesito PICO (e-Tabella 2).

Rischio di errore di valutazione

Il metodologo ha valutato il rischio di errore in tutti gli studi considerati utilizzando i seguenti strumenti di valutazione, ove opportuno, basati sul disegno dello studio: il Cochrane Risk of Bias tool per gli studi randomizzati controllati, il Cochrane Bias Methods Group Tool to Assess Risk of Bias per gli studi di coorte e il Documentation and Appraisal Review Tool per le revisioni sistematiche.¹⁹⁻²¹

Metanalisi

Dopo aver completato la valutazione di qualità e l'estrazione dei dati, è stato utilizzato il programma OpenMeta[analyst]²² per eseguire le analisi quando i dati erano omogenei e raggruppabili. Per raggruppare le stime individuali sono stati utilizzati un modello a effetti casuali e il modello DerSimonian e Laird. Sono stati utilizzati i rischi relativi per riportare i risultati per variabili dicotomiche e differenza media per dati continui con un intervallo di confidenza (CI) del 95%. Per verificare l'eterogeneità statistica sono stati utilizzati il valore I^2 di Higgins e il test di χ^2 . Valori I^2 di Higgins $\geq 50\%$ e $p < 0,05$ erano considerati rappresentare un'eterogeneità significativa.

Stima della qualità complessiva dell'evidenza delle prove

La certezza complessiva (qualità) dell'evidenza è stata stimata per ogni risultato di interesse utilizzando il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).²³ I profili di evidenza sono stati creati utilizzando il GRADEPro Guideline Development Tool, che ha classificato la qualità complessiva dell'evidenza per ciascun risultato come moderata, bassa o molto bassa. Ogni valutazione di qualità rappresenta la confidence negli effetti stimati per un risultato (Tabella 2).

Stesura delle raccomandazioni

Il panel ha elaborato raccomandazioni basate sull'evidenza relativa alla domanda chiave. Le raccomandazioni sono state classificate utilizzando il sistema di CHEST basato sul metodo GRADE (Tabella 3).²⁴ Nei casi in cui non vi era sufficiente evidenza, ma l'orientamento era ancora garantito, è stato sviluppato un suggerimento debole e lo "Statement senza voto basato sul consenso" ha sostituito il voto.²⁵

Sviluppo del consenso

Tutte le raccomandazioni e i suggerimenti elaborati sono stati presentati al panel in una survey online anonima per raggiungere il consenso attraverso una tecnica Delphi modificata. Ai membri del panel è stato chiesto di indicare il loro livello di accordo con ogni statement utilizzando una scala Likert a 5 punti derivata dalla griglia GRADE.²⁶ In aggiunta, i membri del panel potevano scegliere di fornire un feedback aperto per ogni statement. Le griglie sui conflitti di interesse sono state allegate alla survey e ai membri del panel con conflitti di interesse relativi a proprie raccomandazioni non è stato consentito di votare per quegli statement in conformità con i termini di gestione. In base alla policy di CHEST, ogni statement richiedeva una percentuale di partecipazione al voto del 75% e di consenso di almeno l'80% per l'approvazione. Ogni raccomandazione o suggerimento che non rispondeva a questi criteri veniva rivisto dal panel sulla base del feedback fornito e veniva diffusa e completata una nuova survey che inseriva le modifiche suggerite.

Processo di revisione tra pari

I revisori del Guidelines Oversight Committee, il Board of Regents di CHEST e la rivista CHEST hanno rivisto i metodi utilizzati e il contenuto del manoscritto per coerenza, accuratezza e completezza. Il manoscritto è stato rivisto in base al riscontro ricevuto dai revisori.

Risultati

Resa diagnostica

1. In pazienti con sospetta interstiziopatia polmonare (ILD), suggeriamo che la criobiopsia transbronchiale (TBC) possa essere eseguita al fine di fornire reperti

istologici per una diagnosi basata sulla discussione multidisciplinare (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa).

Commenti: La scelta tra la TBC e la biopsia chirurgica polmonare (SLB) dovrebbe essere basata sulla disponibilità

locale di esperienza, sulla valutazione rischio-beneficio e sulla preferenza del paziente a seguito del consenso informato. In alcuni casi, una TBC non diagnostica può essere seguita da una SLB o ripetuta. In altri casi, una SLB può essere preferibile. A oggi, i dati pubblicati sulla sicurezza e la resa diagnostica delle TBC sono stati confinati a un numero relativamente piccolo, ma in aumento, di centri specializzati con un'esperienza consolidata, che limita la loro validità esterna.

Quattro studi osservazionali che hanno confrontato la resa diagnostica della TBC e della SLB hanno soddisfatto i criteri di inclusione, includendo due studi prospettici^{17,27} e due studi retrospettivi.^{28,29} Un piccolo studio di coorte prospettico (n = 21) ha confrontato la resa diagnostica istologica delle TBC e delle SLB eseguite in sequenza negli stessi pazienti.¹⁷ La TBC è stata diagnostica in 17/21 casi (81%) e la SLB in 21/21 casi (100%). È stata riportata una scarsa concordanza tra la TBC e la SLB (kappa = 0,22). La concordanza tra le diagnosi TBC e SLB con discussione multidisciplinare (MDD) era rispettivamente discreta (kappa = 0,31 [95% CI, 0,06-0,56]) e moderata (kappa = 0,51 [95% CI, 0,27-0,75]). Queste analisi hanno incluso quattro TBC non diagnostiche e lo studio è stato criticato per altri limiti.³⁰ Un altro studio di coorte prospettico multicentrico (n = 65) ha confrontato la resa diagnostica istologica delle TBC e delle SLB eseguite in sequenza negli stessi pazienti.²⁷ La concordanza istologica era del 70,8% con una buona concordanza (kappa = 0,7) e con una confidenza diagnostica alla discussione multidisciplinare (MDD) per le TBC alta (39/65, 60% dei casi), la concordanza con la SLB era del 94,9%. In questo studio sono state raggiunte un'alta confidenza o diagnosi finali certe MDD in 39 (60%) su 65 TBC rispetto a 48 (74%) su 65 SLB (P = 0,090).

Anche due studi retrospettivi della stessa istituzione che hanno incluso popolazioni di pazienti simili hanno analizzato la resa diagnostica ma hanno valutato differenti outcome diagnostici.^{28,29} Nel primo studio, che ha stimato la sicurezza diagnostica nella diagnosi mediante discussione multidisciplinare di IPF, sono stati valutati 117 pazienti; 58 sono stati sottoposti a TBC e 59 a SLB.²⁹ Le diagnosi istopatologiche sono state conseguite nel 91% dei casi (53/58) nella coorte TBC e nel 98% dei casi (58/59) nella coorte SLB con una maggiore sicurezza diagnostica di UIP nella coorte SLB [52% (21/40) vs 85% (35/41); p = 0,0015]. Sono stati riportati aumenti significativi nella sicurezza diagnostica relativa alla MDD dopo aver incluso informazioni istologiche o da TBC (da 29 a 63%; p = 0,0003) o da SLB (da 30 a 65%; p = 0,0016) (e-Tabella 3a).

Il secondo studio, su una coorte più ampia, ha confrontato la resa diagnostica istopatologica e la sicurezza di TBC e SLB tra 447 pazienti con ILD.²⁸ In questa analisi, la TBC è risultata diagnostica in 246/297 casi (82,8%) rispetto alla SLB che è risultata diagnostica in 148/150 casi (98,7%). Questo rappresenta un tasso diagnostico istopatologico significativamente differente a favore della SLB (p = 0,013).

Due metanalisi hanno confrontato le rese diagnostiche di TBC e SLB.^{31,32} Sharp e coll.³¹ hanno trovato una resa diagnostica istologica del 84,4% (95% CI, 76-91%) per la TBC confrontata con una resa del 91,1% per la SLB (95% CI, 87-93%). Iftikhar e coll.³² hanno riportato rese per TBC e SLB dell'83,7% (95% CI, 77-89%) e del 92,7% (95% CI, 88-96%) rispettivamente. Si ipotizza che la minor resa della TBC in questa analisi sia correlata a un errore di campionamento, piuttosto che a una minore affidabilità dell'interpretazione istologica della biopsia.

Quattro studi osservazionali aggiuntivi (n = 19-55 pazienti) recuperati in base ai nostri parametri di ricerca hanno valutato la resa della TBC nel raggiungere una diagnosi.³³⁻³⁶ Insieme agli studi di Ravaglia e coll.²⁸ e Romagnoli e coll.¹⁷ sopra citati, questi sei studi hanno incluso 457 pazienti (range, 19-297) sottoposti a TBC per ILD. Questi studi hanno riportato una resa diagnostica tra il 72 e l'87% con una mediana del 79% (e-Tabella 3b). Sulla base delle nostre analisi di questi studi, la stima aggregata ponderata della resa diagnostica era dell'82,5% (95% CI, 79-86%; I² = 0%) (e-Fig. 2). I dati relativi alla resa diagnostica emersi da questi studi sono stati stimati avere una qualità di evidenza bassa.

Quattro studi osservazionali aggiuntivi che non sono stati considerati in base ai nostri criteri di ricerca a causa della perdita del confronto SLB o che sono stati esclusi a causa dell'inclusione di popolazioni di pazienti che si sovrapponevano a quelle degli studi considerati nella nostra analisi includono 651 pazienti aggiuntivi (n = 40-402) sottoposti a TBC per ILD.³⁷⁻⁴⁰ Le rese diagnostiche istopatologiche in questi studi variano tra il 73,4% e l'87,8%. Analogamente, sono state pubblicate recentemente revisioni sistematiche aggiuntive sulla resa diagnostica istopatologica delle TBC, seppur con una notevole sovrapposizione delle popolazioni di studio con quelle degli studi considerati in questa analisi.^{28,41,42} Queste revisioni riportano rese diagnostiche aggregate per la TBC comprese tra l'81 e l'85,9%.

L'evidenza della resa diagnostica comparata e della sicurezza di TBC and SLB fornita dagli studi osservazionali inclusi in questa analisi è di qualità bassa o

TABELLA 1] Quesiti PICO

Caratteristica dello studio	Criteria di inclusione	Criteria di esclusione
QC1: Confronto tra la resa diagnostica della criobiopsia transbronchiale e della biopsia chirurgica polmonare		
Popolazione	Pazienti con interstiziopatie polmonari sospette per i quali è necessaria la biopsia chirurgica polmonare	Pazienti non eligibili per una biopsia chirurgica polmonare
Interventi	Criobiopsia transbronchiale	Nessuno
Confronti	Biopsia chirurgica polmonare	Nessuno
Esiti	Resa diagnostica della procedura, diagnosi istologica, diagnosi basata sulla discussione multidisciplinare	Nessuno
Disegno dello studio	Revisione sistematica, RCT, studi di coorte prospettici e retrospettivi	Case series/report
QC2: Confronto tra la sicurezza della criobiopsia transbronchiale e della biopsia chirurgica polmonare		
Popolazione	Pazienti con interstiziopatie polmonari sospette per i quali è necessaria la biopsia chirurgica polmonare	Pazienti non eligibili per una biopsia chirurgica polmonare
Interventi	Criobiopsia transbronchiale	Nessuno
Confronti	Biopsia chirurgica polmonare	Nessuno
Esiti	Pneumotorace, sanguinamento, ospedalizzazione, riacutizzazione, mortalità	Nessuno
Disegno dello studio	Revisione sistematica, RCT, studi di coorte prospettici e retrospettivi	Case series/report
QC3: Confronto tra la resa diagnostica delle caratteristiche procedurali della criobiopsia transbronchiale		
Popolazione	Pazienti con interstiziopatie polmonari sospette sottoposti a criobiopsia transbronchiale	Nessuno
Interventi	Criobiopsia transbronchiale: a) di un lobo; b) di un segmento; c) con una sonda di 1,9 mm; d) con un tempo di congelamento ≤ 5 secondi; e) da una distanza ≤ 1 cm dalla pleura; f) utilizzando un bloccante endobronchiale; g) utilizzando la fluoroscopia	Nessuno
Confronti	Criobiopsia transbronchiale: a) di più di un lobo; b) di più di un segmento; c) con una sonda di 2,4 mm; d) con un tempo di congelamento > 5 secondi; e) da una distanza > 1 cm dalla pleura; f) senza l'utilizzo di un bloccante endobronchiale; g) senza l'utilizzo della fluoroscopia	Nessuno
Esiti	Resa diagnostica della procedura, diagnosi istologica, diagnosi basata sulla discussione multidisciplinare	Nessuno
Disegno dello studio	Revisione sistematica, RCT, studi di coorte prospettici e retrospettivi	Case series/report
QC4: Confronto tra la sicurezza delle caratteristiche procedurali della criobiopsia transbronchiale		
Popolazione	Pazienti con interstiziopatie polmonari sospette sottoposti a criobiopsia transbronchiale	Nessuno
Interventi	Criobiopsia transbronchiale: a) di un lobo; b) di un segmento; c) con una sonda di 1,9 mm; d) con un tempo di congelamento ≤ 5 secondi; e) da una distanza ≤ 1 cm dalla pleura; f) utilizzando un bloccante endobronchiale; g) utilizzando la fluoroscopia	Nessuno
Confronti	Criobiopsia transbronchiale: a) di più di un lobo; b) di più di un segmento; c) con una sonda di 2,4 mm; d) con un tempo di congelamento > 5 secondi; e) da una distanza > 1 cm dalla pleura; f) senza l'utilizzo di un bloccante endobronchiale; g) senza l'utilizzo della fluoroscopia	Nessuno
Esiti	Pneumotorace, sanguinamento, ospedalizzazione, riacutizzazione, mortalità	Nessuno
Disegno dello studio	Revisione sistematica, RCT, studi di coorte prospettici e retrospettivi	Case series/report

QC = Quesiti chiave; PICO = Population, Intervention, Comparator, Outcome; RCT = studio randomizzato controllato.

TABELLA 2] Valutazione della confidenza nella stima del risultato

Qualità di evidenza	Livello di confidenza nella stima del risultato
Alta	Siamo molto convinti che il vero risultato si trovi vicino alla stima del risultato
Moderata	Siamo moderatamente convinti del risultato stimato: il vero risultato è probabilmente vicino alla stima del risultato, ma c'è una possibilità che sia notevolmente differente
Bassa	La nostra convinzione del risultato stimato è limitata: il vero risultato può essere notevolmente differente dalla stima del risultato
Molto bassa	Abbiamo una convinzione molto bassa del risultato stimato: il vero risultato è probabile che sia notevolmente differente dalla stima del risultato

Dicitura delle definizioni tratta da Balslem e coll.²³

molto bassa. Questi dati suggeriscono che la resa diagnostica istopatologica della TBC è dell'ordine dell'80% o più, stabilmente al di sotto di quella della SLB come menzionato negli studi di cui sopra (91,1%-98,7%) e riportato da una metanalisi che ha mostrato una resa della SLB prossima al 95% (e-Tabella 3c).⁴³

Poiché la diagnosi di ILD non si basa soltanto sull'istologia ma avviene a seguito di una discussione multidisciplinare, negli studi di cui sopra veniva considerata anche la resa diagnostica della MDD. Negli studi che hanno valutato la resa diagnostica della TBC in base alla discussione multidisciplinare, si è riscontrato come questa fosse simile^{33,35} o maggiore^{29,39,40} della sola resa diagnostica istologica. Inoltre, Tomassetti e coll.²⁹ hanno rilevato che la sicurezza diagnostica relativa alla MDD con l'aggiunta dell'informazione istologica derivante dalla TBC era simile a quella della SLB (63% vs 65%, rispettivamente) per l'IPF. In una metanalisi, la stima della resa diagnostica della TBC in base alla discussione multidisciplinare era più bassa della stima della resa diagnostica di un'osservazione isolata (79% [95% CI, 65-93%] vs 83% [95% CI, 73-94%], rispettivamente).⁴²

Sicurezza

Due studi osservazionali, uno studio retrospettivo²⁸ e uno prospettico¹⁷, che hanno confrontato la sicurezza (mortalità e morbilità) della TBC e della SLB hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Ravaglia e coll.²⁸ hanno confrontato retrospettivamente la sicurezza delle procedure di TBC (n = 297) e SLB (n = 150) eseguite in un unico centro (e-Tabella 4a). Il tasso di mortalità dovuto agli eventi avversi dopo la biopsia era più basso nella coorte TBC rispetto alla coorte SLB [1/297 (0,3%) vs 4/150 (2,7%); p = 0,045], con un rischio relativo di 0,13 (95% CI, 0,01-1,12). Il sanguinamento grave (definito come determinante instabilità emodinamica o respiratoria, che richiede tamponamento o altri interventi chirurgici, trasfusioni o ricovero in ICU) era della stessa entità in entrambe le coorti sottoposte

a biopsia [0/297 (0%) vs 0/150 (0%)]. Il tasso di riacutizzazioni acute di ILD sottostante era più basso nella coorte TBC che nella coorte SLB [1/297 (0,3%) vs 5/150 (3,3%)] con un rischio relativo di 0,101 (95% CI, 0,012-0,857). Il tempo medio di ospedalizzazione era più basso nella coorte TBC che nella coorte SLB (2,6 giorni vs 6,1 giorni; p < 0,0001). È stato valutato che i risultati di sicurezza di questo studio hanno una qualità di evidenza molto bassa.

In aggiunta a questi studi comparativi, le ricerche sistematiche della letteratura hanno identificato cinque studi osservazionali che hanno riportato la sicurezza della TBC.^{33,35,44-46} Quattro di questi studi osservazionali (n = 32-74) hanno valutato il tasso di mortalità a seguito di TBC.^{33,35,45} Insieme allo studio comparativo di Ravaglia e coll.²⁸, questi cinque studi hanno incluso 532 pazienti sottoposti a TBC e riportano tassi di mortalità tra lo 0 e il 4,1% con una mediana dello 0,3% (e-Tabella 4b). La stima aggregata ponderata di mortalità tra 30 e 90 giorni dopo la TBC era dello 0,5% (95% CI, 0,1%-1,1%; I² = 0%) (e-Fig. 3a). L'evidenza del tasso di mortalità derivante da questi studi è stata valutata di qualità molto bassa.

Sette studi osservazionali che hanno incluso 628 pazienti (n = 21-297) hanno valutato il tasso di pneumotorace a seguito di TBC.^{17,28,33,35,44-46} Il tasso di pneumotorace oscillava dall'1,4% al 20,2% con una mediana di 9,5% (e-Tabella 4b). La stima aggregata ponderata del tasso di mortalità a seguito di criobiopsia era del 9,8% (95% CI, 3,4-16,3%; I² = 89,9%) (e-Fig. 3b). L'evidenza del tasso di pneumotorace derivante da questi studi è stata valutata di qualità molto bassa.

Sei studi osservazionali che hanno incluso 607 pazienti (n = 32-297) hanno valutato il tasso di sanguinamento grave (definito come causa di instabilità emodinamica o respiratoria, che richiede tamponamento o altri interventi chirurgici, trasfusioni o ricovero in ICU) a seguito di TBC.^{28,33,35,44-46} Il tasso di sanguinamento grave variava

TABELLA 3] Sistema grading di CHEST

Grado di raccomandazione	Vantaggio vs rischio e oneri	Forza metodologica delle evidenze a supporto	Implicazioni
Raccomandazione forte, qualità di evidenza alta	I benefici superano chiaramente il rischio e gli oneri, o viceversa	Siamo molto fiduciosi che il vero effetto sia molto vicino a quello della stima dell'effetto	La raccomandazione può essere applicata alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi
Raccomandazione forte, qualità di evidenza moderata	I benefici superano chiaramente il rischio e gli oneri, o viceversa	Siamo moderatamente fiduciosi della stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia vicino alla stima dell'effetto ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso	La raccomandazione può essere applicata alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi. Ricerche di qualità più elevata possono avere un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possono modificare la stima
Raccomandazione forte, qualità di evidenza bassa	I benefici superano chiaramente il rischio e gli oneri, o viceversa	La nostra fiducia della stima dell'effetto è limitata: il vero effetto può essere sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto	La raccomandazione può essere applicata alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi. È probabile che ricerche di qualità più elevata abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano modificare la stima
Raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa	I benefici superano chiaramente il rischio e gli oneri, o viceversa	Abbiamo poca fiducia nella stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto	La raccomandazione può essere applicata alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi. È probabile che ricerche di qualità più elevata abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano modificare la stima
Raccomandazione debole (condizionale), qualità di evidenza forte	I benefici sono strettamente bilanciati con rischi e oneri	Siamo molto fiduciosi che il vero effetto sia molto vicino a quello della stima dell'effetto	L'azione migliore può essere differente a seconda delle circostanze o dei valori dei pazienti o della società
Raccomandazione debole (condizionale), qualità di evidenza moderata	I benefici sono strettamente bilanciati con rischi e oneri	Siamo moderatamente fiduciosi della stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia vicino alla stima dell'effetto ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso	L'azione migliore può essere differente a seconda delle circostanze o dei valori dei pazienti o della società. Ricerche di qualità più elevata possono avere un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano modificare la stima
Raccomandazione debole (condizionale), qualità di evidenza bassa	Incertezza nelle stime di benefici, rischi e oneri; benefici, rischi e oneri possono essere strettamente bilanciati	La nostra fiducia della stima dell'effetto è limitata: il vero effetto può essere sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto	Altre alternative possono essere ugualmente ragionevoli. È probabile che ricerche di qualità più elevata abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano modificare la stima
Raccomandazione debole (condizionale), qualità di evidenza molto bassa	Incertezza nelle stime di benefici, rischi e oneri; benefici, rischi e oneri possono essere strettamente bilanciati	Abbiamo poca fiducia nella stima dell'effetto: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dalla stima dell'effetto	Altre alternative possono essere ugualmente ragionevoli. È probabile che ricerche di qualità più elevata abbiano un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e possano modificare la stima
Suggerimenti basati sul consenso			
Statement basato sul consenso	Incertezza dovuta alla mancanza di evidenza ma opinione degli esperti che i benefici superino rischi e oneri o viceversa	Evidenza insufficiente per una raccomandazione "graded"	La ricerca futura potrebbe avere un impatto importante sulla nostra fiducia nella stima dell'effetto e potrebbe cambiare la stima

da 0% a 6,3% con una mediana di 1,1% (e-Tabella 4b). La stima aggregata ponderata di sanguinamento grave a seguito di TBC era dello 0,3% (95% CI, 0,1-0,7%; $I^2 = 0\%$) (e-Fig. 3c). Cinque studi osservazionali che hanno incluso 310 pazienti ($n = 32-75$) hanno valutato il tasso di sanguinamento moderato (definito come sanguinamento controllato da bloccante endobronchiale o soluzione salina fredda) a seguito di TBC.^{33,35,44-46} Il tasso di sanguinamento moderato variava da 1,8% a 47%. La stima aggregata ponderata di sanguinamento moderato era dell'8,7% (95% CI, 2,2-15,2%; $I^2 = 86,7\%$) (e-Fig. 3d).

L'evidenza dei tassi di sanguinamento derivante da questi studi è stata valutata di qualità molto bassa. Inoltre, le stime quantitative e qualitative delle complicanze da sanguinamento sono limitate dall'utilizzo di diverse scale di gravità tra le pubblicazioni e dalla soggettività innata di chi fa la valutazione.

Mentre l'evidenza derivante da questi studi osservazionali è di qualità bassa o molto bassa, i dati disponibili suggeriscono un tasso di mortalità e di riacutizzazioni acute significativamente più basso a favore della TBC confrontato con la SLB.

Sito di campionamento

2. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo l'esecuzione della biopsia di almeno due differenti sedi polmonari (o segmenti differenti dello stesso lobo o lobi diversi) (raccomandazione debole, qualità di evidenza bassa).

Commenti: La TBC effettuata in due sedi è associata a un rischio sostanzialmente più alto di pneumotorace confrontato con quello della TBC effettuata in un sito (24,6% vs 15,2%). Il rischio più alto di pneumotorace deve essere valutato in confronto al beneficio di una maggiore resa diagnostica, in particolare in pazienti con un patologia polmonare avanzata.

La questione dell'eterogeneità istologica nelle ILDs è stata affrontata da ricerche precedenti sulla SLB. Diversi studi hanno dimostrato che la variabilità istologica interlobare era frequente in soggetti con UIP quando le SLB erano effettuate in lobi differenti o sull'analisi di campioni di tessuti prelevati da pazienti con UIP.^{47,48} La polmonite interstiziale usuale e la polmonite interstiziale fibrotica non specifica venivano rilevate in lobi differenti dello stesso polmone in fino il 26% dei casi. È pertanto ragionevole dedurre dalla letteratura sulla chirurgia che le TBC acquisite da differenti sedi possono ridurre il problema dell'errore di campionamento. La necessità di effettuare la biopsia su differenti punti nel polmone

può essere più rilevante per la TBC poiché i campioni nella TBC sono più piccoli che nella SLB.

Due studi osservazionali hanno confrontato le rese diagnostiche del campionamento delle TBC effettuato su una sede con il campionamento delle TBC effettuato su sedi multiple e hanno soddisfatto i criteri di inclusione.^{40,49} Entrambi gli studi suggeriscono che le TBC ottenute da almeno due sedi differenti (segmenti differenti dello stesso lobo o di due lobi dello stesso polmone) determinano un aumento significativo della resa diagnostica. In uno studio prospettico, Ravaglia e coll.⁴⁹ hanno arruolato 46 pazienti con sospetta interstiziopatia polmonare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TBC mediante l'utilizzo di una sonda di 2,4 mm e un tempo di congelamento di 5 secondi. I pazienti sono stati assegnati casualmente al gruppo A (quattro campioni ottenuti dallo stesso segmento) o al gruppo B (due campioni ottenuti da un segmento e due campioni ottenuti da segmenti differenti dello stesso lobo). L'analisi dei campioni è stata effettuata in sequenza e i patologi hanno riformulato la loro diagnosi istopatologica con l'aggiunta di ogni campione. La resa diagnostica media della procedura combinando i due gruppi e considerando il primo campione era del 69%. Quando una seconda biopsia veniva eseguita sullo stesso segmento, la resa diagnostica media aumentava al 78%, ma non era statisticamente significativa ($p = 0,340$). Solo quando i due campioni erano ottenuti da due segmenti differenti la resa diagnostica media aumentava al 96%, ($p = 0,004$) (e-Tabella 5a). Si sono verificati più pneumotorace nel gruppo B vs A (6/23 vs 1/22), ma questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,096$) (e-Tabella 5b).

Questi risultati sono stati confermati da un'analisi retrospettiva su un'ampia coorte di 699 pazienti sottoposti a TBC.⁴⁰ Entrambe le rese diagnostiche istologica (92,5% vs 84,8%; $p = 0,001$) e MDD (92,9% vs 88,4%; $p = 0,43$) erano significativamente migliori quando i campioni venivano ottenuti da due sedi [$n = 267$, differenti segmenti dello stesso lobo ($n = 166$; 62%) o da differenti lobi ($n = 101$; 38%)] confrontate con il campionamento di una sede, rispettivamente (e-Tabella 5c). Sono state utilizzate entrambe le sonde da 2,4 mm e 1,9 mm, con differenze non significative in termini di resa diagnostica istologica (88% vs 84,9%, rispettivamente; $p = 0,49$) o MDD (90,6% vs 98,4%, rispettivamente; $p = 0,201$) (e-Tabella 5d). Il tempo di congelamento della sonda da 2,4 mm era 5 secondi e quello della sonda da 1,9 mm era da 7 a 8 secondi. Il rischio di pneumotorace aumentava quando i campioni venivano prelevati da sedi differenti (una sede: 15,2%; due siti: 24,6%; $p = 0,002$) (e-Tabella 5e).

Mentre questi studi prospettici e retrospettivi che hanno confrontato la resa diagnostica forniscono una qualità di evidenza bassa, i dati disponibili suggeriscono che il campionamento della TBC da due sedi (due segmenti o due lobi) confrontato con quello da una sede determini una resa diagnostica maggiore, anche se a scapito di un aumento dei casi di pneumotorace.

Distanza dalla pleura

3. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo di eseguire la biopsia posizionando la punta della criosonda a 1 cm dalla pleura (statement basato sul consenso).

Commenti: Questa raccomandazione è basata sulle considerazioni istologiche e sulla sicurezza. In casi di sospetta IPF, il pattern istologico è tipicamente predominante nelle aree subpleuriche. La distanza dalla pleura per le biopsie è stata scelta per bilanciare la resa diagnostica con i rischi di pneumotorace e sanguinamento.

La ricerca della letteratura non ha restituito nessuno studio che abbia indagato l'impatto sulla resa diagnostica o la sicurezza delle differenti distanze della criosonda dalla pleura durante la TBC. Una distanza suggerita di 1 cm dalla punta della criosonda alla pleura è basata su considerazioni istologiche e di sicurezza. La diagnosi di IPF richiede il campionamento a livello del lobulo secondario del polmone, che in genere si trova in prossimità della pleura. I campioni ottenuti a una distanza di 1 cm dal rivestimento pleurico consentono di avere campioni istologici adeguati attenuando il rischio di pneumotorace associato a biopsie più distali. Al contrario, biopsie ottenute troppo prossimalmente espongono i pazienti a potenziali complicanze da sanguinamento dovuto alla lacerazione dei vasi arteriosi più grandi o delle vene polmonari.¹⁸

Utilizzo della fluoroscopia

4. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo l'utilizzo della fluoroscopia (statement basato sul consenso).

Commenti: La distanza della punta della criosonda dalla pleura deriva dalla resistenza percepita quando raggiunge la pleura e dalla distanza misurata con la fluoroscopia quando il raggio è perpendicolare all'asse della criosonda. Si suggerisce l'utilizzo di routine della fluoroscopia e dovrebbe essere favorito il campionamento di segmenti che consentano un percorso del raggio più perpendicolare.

Il posizionamento adeguato della criosonda può influenzare il tasso e la severità delle complicanze.¹⁸ Le biopsie troppo vicine alla pleura possono aumentare la percentuale di pneumotorace, mentre le biopsie ottenute troppo prossimalmente possono danneggiare i vasi sanguigni più grandi determinando un sanguinamento grave. La fluoroscopia può consentire un miglior controllo della posizione della criosonda nell'area subpleurica e potrebbe contenere questi rischi.

Uno studio osservazionale che ha indagato l'influenza dell'utilizzo della fluoroscopia durante la TBC sulla percentuale di pneumotorace ha soddisfatto i criteri di inclusione. Dhooria e coll.⁵⁰ hanno confrontato i tassi di pneumotorace in pazienti sottoposti a TBC eseguite senza fluoroscopia vs quelli di pazienti sottoposti a TBC con fluoroscopia nel tentativo di posizionare la punta della criosonda tra 1,5 e 2 cm dalla pleura parietale. Lo pneumotorace si verificava in nove dei 43 pazienti (20,9%) sottoposti a TBC senza l'utilizzo della fluoroscopia. Significativamente meno pneumotorace [5/85 (5,9%); $p = 0,01$] si sono verificati in pazienti sottoposti a TBC con l'utilizzo della fluoroscopia (e-Tabella 6a). Non è stata riportata l'influenza della fluoroscopia sulla severità del sanguinamento.

Utilizzo del bloccante bronchiale

5. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo che la TBC sia effettuata con un bloccante bronchiale attraverso un tubo endotracheale o un broncoscopio rigido (statement basato sul consenso).

Commenti: In caso di sanguinamento endobronchiale, il posizionamento preventivo di un bloccante bronchiale consente un tamponamento immediato senza un'ulteriore manovra di posizionamento. Mentre riconosciamo che l'esecuzione della TBC attraverso broncoscopio rigido senza il posizionamento preventivo di un Fogarty possa essere presa in considerazione quando eseguita in centri esperti, suggeriamo l'uso sistematico di un bloccante bronchiale.

Il sanguinamento dopo TBC è comune e possono verificarsi gravi emorragie.^{38,42,51-53} Il rischio di un sanguinamento grave è aumentato durante una TBC poiché ogni campione necessita di essere rimosso in blocco con il broncoscopio (poiché la dimensione del prelievo è superiore al diametro del canale operativo del broncoscopio impedendone in tal modo il passaggio). Il broncoscopio viene reinserito nelle vie aeree del paziente solo dopo che il tessuto campionato è stato

rilasciato dalla punta della criosonda dopo lo scongelamento. Questo processo comporta l'impossibilità di mantenere il broncoscopio incuneato dopo la biopsia, una tecnica utilizzata per limitare il sanguinamento endobronchiale dopo biopsie con pinze convenzionali, e un significativo periodo cieco durante il quale un sanguinamento endobronchiale significativo può passare inosservato.

Uno studio osservazionale che valuta l'influenza dell'utilizzo preventivo di un palloncino come bloccante bronchiale durante la TBC sull'incidenza del sanguinamento ha soddisfatto i criteri di inclusione.⁵⁰ Un sanguinamento da moderato a grave, definito come un sanguinamento che richiede soluzione salina fredda, ventilazione meccanica post operatoria, trasfusione o incremento delle cure si è verificato in cinque dei 14 pazienti (35,7%) sottoposti a TBC senza l'utilizzo preventivo di un palloncino come bloccante bronchiale. L'incidenza di tale sanguinamento era significativamente più bassa in pazienti sottoposti a TBC con il posizionamento preventivo di un palloncino [2/114 (1,8%); $p < 0,001$] (e-Tabella 6b).

Questa evidenza suggerisce che il posizionamento preventivo di un palloncino possa limitare il rischio di sanguinamento durante TBC e aumentare la sicurezza della procedura. Preferibilmente, il palloncino viene posizionato nel segmento che alimenta l'area target e spinto in basso accanto al broncoscopio all'interno del broncoscopio rigido o attraverso un canale aggiuntivo attaccato al tubo flessibile.^{54,55} La broncoscopia rigida è preferita da alcuni per la sua capacità di controllare il sanguinamento endobronchiale, ma quando utilizzata con la jet ventilation potrebbe teoricamente aumentare il rischio di pneumotorace iatrogeno. Il palloncino viene gonfiato immediatamente dopo che la criosonda e il broncoscopio vengono recuperati in blocco dalle vie aeree. La quantità di inflazione necessaria e l'integrità del bloccante bronchiale, dovrebbero essere definite prima di effettuare la biopsia.

Dimensione della criosonda

6. In pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBC, suggeriamo l'utilizzo di una criosonda piccola (1,9 mm) piuttosto che grande (2,4 mm) (statement basato sul consenso).

Commenti: La criosonda di diametro inferiore è più facile da manovrare nelle vie aeree e facilita il riscontro tattile quando la criosonda raggiunge la pleura, che può ridurre il rischio di sanguinamento e pneumotorace.

Sono disponibili due criosonde per ottenere campioni durante TBC, la sonda piccola di 1,9 mm e la sonda grande di 2,4 mm. La dimensione della criosonda può influire sulla sicurezza della procedura biptica.

Uno studio osservazionale che ha confrontato la sicurezza delle procedure di TBC in base alla dimensione della criosonda utilizzata ha soddisfatto i criteri di inclusione. In questo recente studio retrospettivo che ha incluso 699 pazienti, Ravaglia e coll.⁴⁰ riferiscono che il tasso di pneumotorace era significativamente più basso quando veniva utilizzata la criosonda più piccola (1,9 mm) rispetto a quando veniva utilizzata la più grande (2,4 mm) (2,7% vs 21,2%; $p < 0,0001$). I dati limitati non suggeriscono una differenza tra le criosonde piccola e grande in merito al sanguinamento, definito come necessità di aspirazione o procedure endoscopiche, intervento chirurgico, trasfusione o ricovero in terapia intensiva (11% vs 12,8%; $p = 0,646$) (e-Tabella 6c).

Ricerche future

I dati sulla TBC nella diagnosi delle ILDs restano limitati e, di conseguenza, le raccomandazioni sono necessariamente provvisorie e dipendono dai risultati delle future ricerche. In particolare, i risultati di numerosi studi che valutano la concordanza tra TBC e SLB nello stesso paziente sono attesi nel prossimo futuro e potrebbero chiarire ulteriormente la resa istologica delle TBC. Negli Stati Uniti è in corso uno studio prospettico (NCT01972685) che ha completato l'arruolamento e dovrebbe essere pubblicato entro l'anno che confronta direttamente la SLB con la criobiopsia per le ILDs.⁵⁶ Come accennato in precedenza, tuttavia, la decisione di procedere con la TBC rispetto alla SLB dovrebbe tenere conto non solo della resa diagnostica ma anche dei rispettivi profili di rischio di entrambi gli interventi. La ricerca futura dovrebbe confrontare i contributi delle TBC e SLB alla sicurezza della diagnosi e all'accordo interosservatore e la conseguenza delle biopsie sulle strategie di gestione del paziente. La ricerca dovrebbe anche focalizzarsi sul miglioramento degli aspetti tecnici della procedura per garantire la sicurezza del paziente e un'adeguata acquisizione del campione: l'uso di una sonda più piccola che può essere recuperata attraverso il canale del broncoscopio, il numero e la posizione ottimali delle TBC e gli standard di istruzione e competenza standard per eseguire la procedura, insieme ad altre considerazioni tecniche, dovrebbero costituire la base dei futuri progetti di ricerca.

Conclusioni

I dati sull'utilità e sicurezza della TBC per le diagnosi diILD restano limitati. Al contrario, una serie sostanziale di prove suggerisce che la SLB, con una stima di 12.000 procedure eseguite annualmente perILD solo negli Stati Uniti, è associata con significative morbilità e mortalità.⁸ Mentre l'uso della SLB è sempre più messo in discussione nella comunitàILD, recenti linee guida sull'IPF continuano a raccomandare la SLB come una possibile opzione in pazienti con possibile UIP/IPF quando la diagnosi non può essere fondata solo su base radiologica.^{6,7} La TBC sembra essere più sicura della SLB e il suo contributo alla diagnosi a seguito della MDD è sostanzialmente equivalente a quello della SLB quando sono disponibili competenze locali (clinici, radiologi e patologi). La nostra revisione completa e sistematica della letteratura suggerisce che la TBC possa essere considerata come un'alternativa alla SLB, a condizione che vengano messe in atto alcune precauzioni, come l'uso preventivo di un bloccante bronchiale e la fluoroscopia. Queste raccomandazioni dovrebbero essere considerate provvisorie e subordinate alla conferma di questi dati preliminari e alla disponibilità di patologi clinici esperti inILD.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: I conflitti di interesse sono forniti nella e-Tabella 1.

Ulteriori informazioni: La e-Appendice, le e-Figure e le e-Tabelle sono reperibili nella sezione "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):426]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):277-304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-748.
3. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003;58(2):143-148.
4. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1322-1328.
5. Wang P, Jones KD, Urisman A, et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2017;152(3):502-509.
6. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
8. Hutchinsonson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1161-1167.
9. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia[see comment]. *Eur Respir J.* 2001;17(2):175-179.
10. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017;151(2):389-399.
11. Berbescu EA, Katzenstein AL, Snow JL, Zisman DA. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1126-1131.
12. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res.* 2012;13:96.
13. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2005;128(5 suppl 1):513S-519S.
14. DiBardino DM, Haas AR, Lanfranco AR, Litzky LA, Sterman D, Bessich JL. High complication rate after introduction of transbronchial cryobiopsy into clinical practice at an academic medical center. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(6):851-857.
15. Patel NM, Borczuk AC, Lederer DJ. Cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. A step forward or back? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):707-709.
16. Raghu G, Lederer DJ, Rabe KF. Cryobiopsy forILD: the heat is on. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1183-1184.
17. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1249-1256.
18. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration.* 2018;95(3):188-200.
19. Diekemper RL, Ireland BK, Merz LR. Development of the Documentation and Appraisal Review Tool for systematic reviews. *World J Meta-Anal.* 2015;3(3):142-150.
20. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
21. Higgins JAD, Sterne J. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT GS, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration website; 2011. Vol Version 5.1.0 (Updated March 2011).
22. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. OpenMetaAnalyst: closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J Statistical Software.* 2012;49(5):4700.
23. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406.
24. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest.* 2018;153(3):756-759.
25. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest.* 2014;146(1):182-192.

26. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337:a744.
27. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study [published online ahead of print September 27, 2019]. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30342-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30342-X).
28. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*. 2016;91(3):215-227.
29. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):745-752.
30. Maldonado F, Wells A, Danoff S, et al. Before freezing out cryobiopsy we need to thaw out flaws in the diagnosis of ILD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):937-938.
31. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM*. 2017;110(4):207-214.
32. Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI. Transbronchial lung cryobiopsy and video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. A meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1197-1211.
33. Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23(3):204-209.
34. Hagemeyer L, Theegarten D, Treml M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease—interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(1):2-9.
35. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J*. 2016;10(5):589-595.
36. Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, Ramirez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Archivos de Bronconeumologia*. 2015;51(6):261-267.
37. Almeida LM, Lima B, Mota PC, et al. Learning curve for transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung disease [published online ahead of print November 22, 2017]. *Rev Port Pneumol (2006)*. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.09.005>.
38. Cho R, Zamora F, Gibson H, Dincer HE. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a retrospective single-center experience. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2019;26(1):15-21.
39. Walscher J, Gross B, Eberhardt R, et al. Transbronchial cryobiopsies for diagnosing interstitial lung disease: real-life experience from a tertiary referral center for interstitial lung disease. *Respiration*. 2019;97(4):348-354.
40. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):16.
41. Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic yield and safety of cryoprobe transbronchial lung biopsy in diffuse parenchymal lung diseases: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Care*. 2016;61(5):700-712.
42. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(10):1828-1838.
43. Han Q, Luo Q, Xie JX, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1394-1401.e1391.
44. Frucher O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*. 2014;19(5):683-688.
45. Sriprasart T, Aragaki A, Baughman R, et al. A single US center experience of transbronchial lung cryobiopsy for diagnosing interstitial lung disease with a 2-scope technique. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(2):131-135.
46. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest*. 2017;151(2):400-408.
47. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1722-1727.
48. Katzenstein AL, Zisman DA, Litzky LA, Nguyen BT, Kotloff RM. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(12):1567-1577.
49. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments—diagnostic yield and complications. *Respiration*. 2017;93(4):285-292.
50. Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1711-1720.
51. Griff S, Schonfeld N, Ammenwerth W, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med*. 2014;14:171.
52. Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*. 2014;19(6):900-906.
53. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, et al. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. *Chest*. 2013;143(3):621-626.
54. Colella S, Haentschel M, Shah P, Poletti V, Hetzel J. Transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung diseases: best practice. *Respiration*. 2018;95(6):383-391.
55. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J, et al. Transbronchial cryobiopsy in fibrosing interstitial lung disease: modifications of the procedure lead to risk reduction. *Thorax*. 2019;74(7):711-714.
56. (US) CgBMNLoM. Comparison of transbronchial, cryoprobe and VATS biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease (ILD). Identifier NCT01972685.

Strumenti di elettrochirurgia e laser terapia per il trattamento delle ostruzioni neoplastiche delle vie aeree centrali

Amit K. Mahajan, MD, FCCP; Omar Ibrahim, MD; Ricardo Perez, MD; Catherine L. Oberg, MD; Adnan Majid, MD; Erik Folch, MD

L'ostruzione delle vie aeree centrali (CAO) è associata a una morbilità significativa e aumentata mortalità. È stato dimostrato che gli strumenti broncoscopici di elettrochirurgia e laser terapia sono dispositivi sicuri ed efficaci per il trattamento delle CAO neoplastiche. Sebbene le modalità terapeutiche come l'elettrocauterizzazione, coagulazione con argon plasma e laser siano state utilizzate per decenni, continuano a essere progettati ulteriori dispositivi come cateteri di ablazione a radiofrequenze per il trattamento delle CAO. Queste modalità sono considerate sicure nelle mani di operatori esperti, sebbene possano verificarsi complicanze gravi. Questa review descrive diversi strumenti di elettrochirurgia e laser terapia per il trattamento delle CAO neoplastiche insieme agli specifici vantaggi e svantaggi di ciascun dispositivo.

CHEST Edizione Italiana 2020; 1:50-57

PAROLE CHIAVE: ostruzione delle vie aeree; strumenti di elettrochirurgia; tumore polmonare

L'ostruzione delle vie aeree centrali (CAO) è associata a una significativa morbilità e aumentata mortalità. Una CAO è definita come un'occlusione di $\geq 50\%$ di trachea, bronchi principali, bronco intermedio o un bronco lobare.¹ Il verificarsi di una CAO neoplastica può dipendere da un tumore endobronchiale che origina direttamente dalla parete delle vie aeree, da una com-

pressione estrinseca, derivante dall'effetto massa del tumore, o da entrambi. Mentre l'incidenza attuale della CAO neoplastica non è nota, si stima che circa il 20-30% dei pazienti con tumore polmonare manifesti complicanze associate alla CAO.² Inoltre, fino al 40% di tutte le morti associate a tumore polmonare è dovuto a malattia locoregionale.³

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 2

ABBREVIAZIONI: APC = coagulazione con argon plasma; CAO = ostruzione delle vie aeree centrali; RFA = ablazione a radiofrequenze

AFFILIAZIONI: Interventional Pulmonology and Complex Airways Disease Program (Dr Mahajan), Division of Thoracic Surgery and Interventional Pulmonology, Inova Fairfax Medical Center, Falls Church, VA; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Ibrahim), University of Connecticut Medical School, Hartford, CT; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Perez), University of Connecticut Medical School, Hartford, CT; Division of Pulmonary, Critical Care Medicine, Clinical Immunology, and Allergy (Dr Oberg), David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA; Division of Thoracic Surgery and Interventional Pulmonology (Dr Majid), Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical

School, Boston, MA e Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Folch), Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

Ogni autore ha contribuito equamente a questo manoscritto.

CORRISPONDENZA: Amit K. Mahajan, MD, Division of Thoracic Surgery and Interventional Pulmonology, Inova Fairfax Medical Center, 2921 Telestar Ct, Falls Church, VA 22042; e-mail: amit.mahajan@inova.org

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.1919>

CHEST 2020; 157(2):446-453

La broncoscopia terapeutica è spesso usata come intervento palliativo per il trattamento della CAO neoplastica. Il debulking broncoscopico del tumore mira a ripristinare la pervietà delle vie aeree, alleviare la dispnea e controllare il sanguinamento legato al tumore. La sopravvivenza del paziente migliora quando gli interventi broncoscopici vengono usati per ricanalizzare le vie aeree ostruite, prima della chemioterapia e della radioterapia.^{4,5} Inoltre, i tumori endoluminali possono essere broncoscopicamente trattabili quando sono accessibili al broncoscopio flessibile, sono strettamente intraluminali e superficiali con margini distali e prossimali del tumore visibili.⁶

È stato dimostrato che gli strumenti broncoscopici di elettrochirurgia e laser terapia ablativa sono efficaci e sicuri per il trattamento dei tumori endobronchiali e misti delle vie aeree, ma sono di poca utilità per la compressione estrinseca. Mentre l'elettrocauterizzazione, la coagulazione con argon plasma (APC) e le laser terapie sono state utilizzate per decenni, continuano a essere progettati altri strumenti, come i cateteri di ablazione a radiofrequenze (RFA). Man mano che il campo della pneumologia interventistica si evolve, è essenziale la comprensione delle varie opzioni terapeutiche per il trattamento delle CAO neoplastiche. Quest'articolo fornisce un'ampia panoramica dei vari strumenti di ablazione elettrochirurgica e laser disponibili per il trattamento delle CAO neoplastiche così come i rischi, i benefici e le evidenze che ne supportano l'impiego.

Panoramica dell'elettrochirurgia

Per elettrochirurgia si intende la resezione e coagulazione di un tessuto, utilizzando la corrente elettrica ad alta frequenza.⁷ Gli strumenti elettrochirurgici per le vie

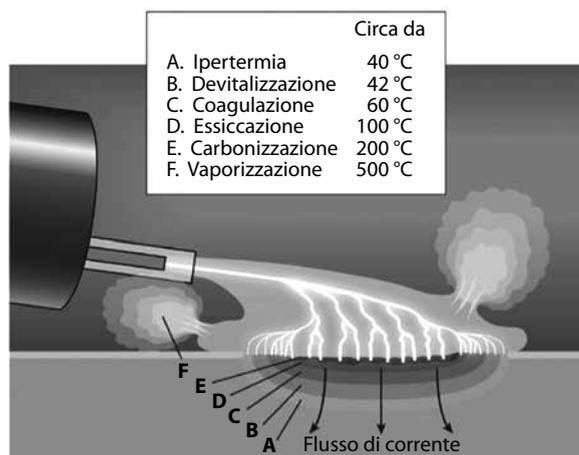


Figura 1 – Effetti delle diverse temperature sulla distruzione del tessuto.

aeree utilizzano gli effetti di energia termica intensa per ottenere la distruzione del tessuto. Questa corrente elettrica deriva dal trasferimento di elettroni da un atomo all'altro. Il voltaggio è la forza trainante che causa questo movimento. I generatori elettrochirurgici convertono basse correnti alternate a più alte frequenze, da 500.000 a 3.000.000 Hz, per produrre il calore intenso utilizzato per queste terapie.⁷

Gli effetti istologici dell'elettrochirurgia sono variabili e vanno dalla devitalizzazione del tessuto alla vaporizzazione dello stesso⁸ (Fig. 1). L'effetto prodotto dipende dal tipo di tessuto trattato, dalla progettazione dello strumento in uso, dal tipo e dal tempo di contatto, dalla potenza impostata e da come l'operatore sceglie di usare lo strumento.⁹ L'effetto di resezione elettrochirurgica è ottenuto generando una corrente continua, a basso voltaggio, che concentra energia in una piccola area, provocando la vaporizzazione del tessuto. Viceversa, l'effetto della coagulazione si verifica applicando una corrente interrotta, ad alto voltaggio, diffusa su un'ampia superficie. Il lento riscaldamento risultante del tessuto comporta la coagulazione.

Sono disponibili diversi strumenti di elettrochirurgia e possono essere distinti uno dall'altro sulla base del meccanismo d'azione, profondità di penetrazione, profilo di potenziali complicanze e dal costo del dispositivo (Tabelle 1 e 2). Questi strumenti possono essere utilizzati con un broncoscopio flessibile posizionato attraverso un tubo endotracheale, maschera laringea delle vie aeree, broncoscopio rigido, o senza una via aerea artificiale stabilita.

Mentre l'uso di questi dispositivi è considerato sicuro nelle mani di operatori esperti, possono verificarsi gravi complicanze, in particolare la perforazione delle vie aeree, emorragia massiva e ustione delle vie aeree. Una profonda comprensione dell'anatomia toracica insieme all'attenzione sul momento di attivazione dello strumento può aiutare a evitare la perforazione delle vie aeree e l'emorragia massiva.

L'elettrofisica degli strumenti di elettrochirurgia

Elettrocauterizzazione

La legge di Ohm stabilisce che la corrente elettrica è direttamente proporzionale al voltaggio e inversamente proporzionale alla resistenza del circuito (legge di Ohm: $I = V/R$, $V = IR$, $R = V/I$; dove I è la corrente, V il voltaggio e R la resistenza). Allo stesso modo, la potenza nel circuito è proporzionale al quadrato della corrente

TABELLA 1] Confronto tra i vari strumenti elettrochirurgici e terapie laser

Tecnica/strumento elettrochirurgico	Vantaggi e svantaggi	Meccanismo di azione	Effetto sul tessuto	Profondità di penetrazione (mm)	Potenziuali complicanze
Elettrocauterizzazione	<p>Vantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distruzione tissutale • Emostasi <p>Svantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profondità di penetrazione variabili in base allo strumento utilizzato 	<p>Da contatto, corrente elettrica alternata ad alta frequenza che passa attraverso una sonda per generare calore</p>	<p>Denaturazione delle proteine, coagulazione e morte cellulare diretta</p>	<p>Variabile in base alla sonda di elettrocauterizzazione utilizzata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Perforazione delle vie aeree • Danno bronchiale di parete • Sanguinamento • Ustione delle vie aeree
Coagulazione con argon plasma (APC)	<p>Vantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emostasi <p>Svantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà a ottenere l'effetto debulking dovuto alla natura di non contatto 	<p>Senza contatto, il catetere APC fornisce un gas inerte che agisce come un efficace conduttore di corrente monopolare ad alta frequenza attraverso una sonda flessibile</p>	<p>Denaturazione delle proteine ed evaporazione dell'acqua, a causa della distruzione e coagulazione tissutale</p>	<p>2-3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Embolia gassosa intracardiaca • Embolia gassosa cerebrale • Perforazione delle vie aeree • Ustione delle vie aeree
Ablazione con radiofrequenza (RFA)	<p>Vantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distruzione tissutale • Emostasi • Evacuazione dei fumi <p>Svantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flessibilità limitata nella broncoscopia 	<p>Da contatto, l'energia termica è indotta dall'emissione di impulsi ad alta frequenza di energia a radiofrequenza sulla punta del catetere RFA per generare plasma elettrico per riscaldare i tessuti adiacenti</p>	<p>Denaturazione delle proteine, disidratazione tissutale e coagulazione vasale</p>	<p>1,9</p>	<p>Le stesse dell'elettrocauterizzazione</p>
Laser Nd:YAG	<p>Vantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaporizzazione tissutale • Restringimento vascolare <p>Svantaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevata profondità di penetrazione 	<p>Senza contatto, radiazione luminosa assorbita e convertita in energia termica</p>	<p>Denaturazione delle proteine, coagulazione e morte cellulare diretta</p>	<p>Più di 10</p>	<p>Le stesse dell'elettrocauterizzazione</p>

TABELLA 1] Costo capitale e accessori monouso/riutilizzabili

	Tecnica/Strumento elettrochirurgico			
	Elettrocauterizzazione	Coagulazione con argon plasma	Ablazione con radiofrequenza	Laser Nd:YAG
Costo	\$ 40.000	\$ 60.000	\$ 40.000	\$ 200.000
Accessori di lavoro monouso o riutilizzabili	Riutilizzabile	Riutilizzabile	Riutilizzabile	Riutilizzabile

moltiplicato per la resistenza. Queste leggi fondamentali della fisica hanno significative implicazioni riguardanti la funzione di elettrocauterizzazione. Man mano che la corrente ad alta frequenza, o l'arco elettrico, attraversa il tessuto esso oppone resistenza. La resistenza è una proprietà intrinseca del tessuto, che si basa sulla sua specifica composizione chimica. Per esempio, la resistenza del tessuto diminuisce con buoni conduttori di energia, come l'acqua e gli ioni metallici. Man mano che la resistenza aumenta, l'energia si trasforma in calore. Quindi l'alta resistenza nei tessuti come quello adiposo, cartilagineo e osseo, è proporzionale alla quantità di calore generato. Quando le proteine e il coagulo contenente glucosio vengono riscaldati sopra i 70 °C, si verifica la coagulazione. A questa temperatura le proteine denaturano e il coagulo si disidrata e carbonizza.⁹ La struttura cellulare è alterata e appena la corrente aumenta ne consegue la necrosi cellulare. Questo effetto è noto come vaporizzazione, il primo meccanismo coinvolto nella resezione per elettrocauterizzazione.

I medici possono scegliere tra i diversi strumenti per trattare il tessuto con l'elettrocoagulazione come anse a cappio, pinze, bisturi e sonde a punta arrotondata. Un'ansa a cappio può essere usata per rimuovere le lesioni peduncolate endobronchiali con gambi sottili. L'ansa a cappio viene posizionata sopra la lesione e viene stretta attorno al suo gambo. Il gambo viene quindi resecato mentre contemporaneamente avviene l'emostasi¹⁰ (Figg. 2B e 3). Le pinze "calde" vengono

tipicamente usate per eseguire biopsie endobronchiali o lo sbrigliamento meccanico dei tumori altamente vascolarizzati. Questo strumento trasferisce corrente asportando contestualmente il campione bioptico determinando coagulazione e vaporizzazione (Fig. 2A).¹¹ Il bisturi di elettrocauterizzazione viene usato per resecare le stenosi a rete prima della dilatazione.¹²

La sonda per l'elettrocauterizzazione a punta arrotondata o smussata può essere utilizzata per ottenere effetti sia di coagulazione che di taglio e può essere o flessibile (Fig. 2C) o rigida. La sonda di elettrocauterizzazione è più efficace nel trattamento dei bronchi lobari e segmentali piuttosto che dei bronchi principali a causa del suo piccolo diametro.

I dati a supporto sull'uso dell'elettrocauterizzazione per il trattamento delle ostruzioni delle vie aeree derivano principalmente dai case series.^{5,11-14} de la Cruz e coll.¹⁴ hanno pubblicato una review retrospettiva sull'utilizzo dell'elettrocauterizzazione endobronchiale delle lesioni ostruttive neoplastiche delle vie aeree. Le indicazioni includevano l'emottisi, le atelettasie o entrambi. Quindici di 26 delle procedure (57%) sono state eseguite ambulatorialmente. Gli autori hanno riportato una frequenza di risposta dell'85% e una risposta completa nel 27%; non è stata osservata mortalità associata e una frequenza del 12% di emorragia grave. Più di recente, Horinouchi e coll.¹³ hanno condotto uno studio prospettico osservazionale per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'elettrocauterizzazione endobronchiale

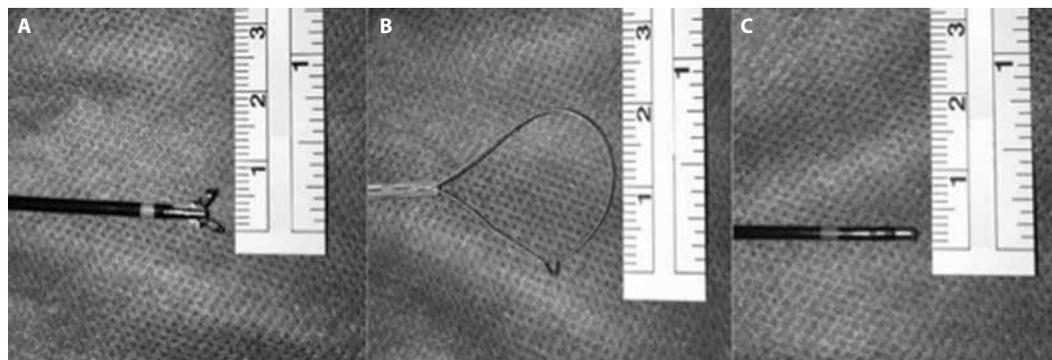


Figura 2 – Sonde per l'elettrocauterizzazione bronchiale. A, pinze; B, ansa a cappio; C, sonda a punta arrotondata. (Per concessione del Dr Carlos Sisniega.)

Figura 3 – A, Tumore carcinoide che ostruisce il sistema principale sinistro. B, Bronco principale sinistro dopo la resezione endobronchiale con sonda da elettrocauterizzazione.



in 37 pazienti con lesioni tracheobronchiali. L'outcome primario misurato era la rimozione con successo della lesione ostruttiva delle vie aeree con minimo sanguinamento ed emostasi. Gli autori non hanno riportato nessuna complicanza e successo nel 95% dei casi. Ci sono stati due casi di insuccesso, uno dovuto alle calcificazioni endobronchiali e l'altro al sanguinamento massivo che si è dimostrato di difficile controllo.¹³

Coagulazione con argon plasma

Il catetere APC trasporta gas argon, che si comporta come un efficace conduttore di correnti monopolarì ad alta frequenza attraverso una sonda flessibile. Una corrente ad alto voltaggio viene trasferita da un filo di tungsteno che ionizza il gas trasportato alla punta del catetere (Fig. 4).^{15,16} Con il termine “plasma” si intende il mezzo elettrico di conduzione prodotto quando gli atomi del gas si ionizzano. Man mano che il catetere APC devitalizza il tessuto (> 100 °C), la superficie diventa meno conduttiva elettricamente. Il gas con carica positiva si dirigerà nelle aree con carica negativa, permettendo di raggiungere il bersaglio frontalmente, tangenzialmente, radialmente o attorno ad angoli

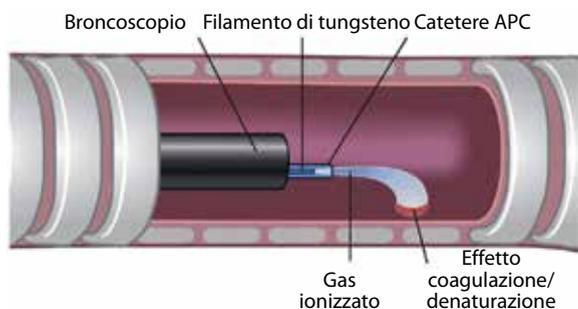


Figura 4 – Struttura della sonda per coagulazione con argon plasma. Il gas ionizzato scorre dalla superficie più vicina caricata negativamente in modalità superficiale non da contatto e causa effetto di coagulazione e denaturazione di 2-3 mm in profondità.

anatomici. Come risultato, il gas sarà diretto al tessuto adiacente con minore resistenza elettrica, determinando una penetrazione superficiale maggiormente uniforme (da 2 a 3 mm di profondità), riducendo il rischio della perforazione delle vie aeree. Il calore generato denatura effettivamente le proteine e determina l'evaporazione dell'acqua, che provoca degradazione tissutale e coagulazione ematica. Il tessuto trattato si restringe a causa della disidratazione.

L'uso dell'APC nelle patologie maligne delle vie aeree è stato ampiamente descritto.¹⁷ Come illustrato da Morice e coll.¹⁷, l'APC condivide la semplicità e l'accessibilità dell'elettrocauterizzazione con l'approccio senza contatto dello Nd: YAG laser. L'APC è complementare alle altre tecniche di debulking endobronchiale ed è utile per le lesioni endobronchiali principali o segmentali con o senza sanguinamento significativo. Il getto vaporizzato dell'APC è efficace per il trattamento delle lesioni in posizione laterale e angolate dove un laser a zero gradi, che tratta tessuti direttamente davanti al filamento del laser, può essere ingombrante. L'effetto superficiale e per natura senza contatto dell'APC, lo rende un'opzione meno efficace per il debulking aggressivo del tessuto in assenza di un ulteriore dispositivo per sbrigliare il tessuto trattato.

Studi che descrivono la profondità di penetrazione dell'APC includono esperimenti in vivo ed *ex vivo*. Uno studio *ex vivo* nel tessuto gastroenterico umano ha dimostrato che la profondità del danno termico aumenta con l'aumentare della potenza (40, 60 e 80 W). Anche la durata dell'applicazione (5, 10, 15, 20 e 25 s) aumentava progressivamente la profondità del danno termico. Tutti gli esperimenti sono stati condotti mantenendo una portata costante di 1,8 L/min per ridurre il rischio di embolia gassosa. L'iniezione di soluzione fisiologica nella sottomucosa riduceva il rischio di

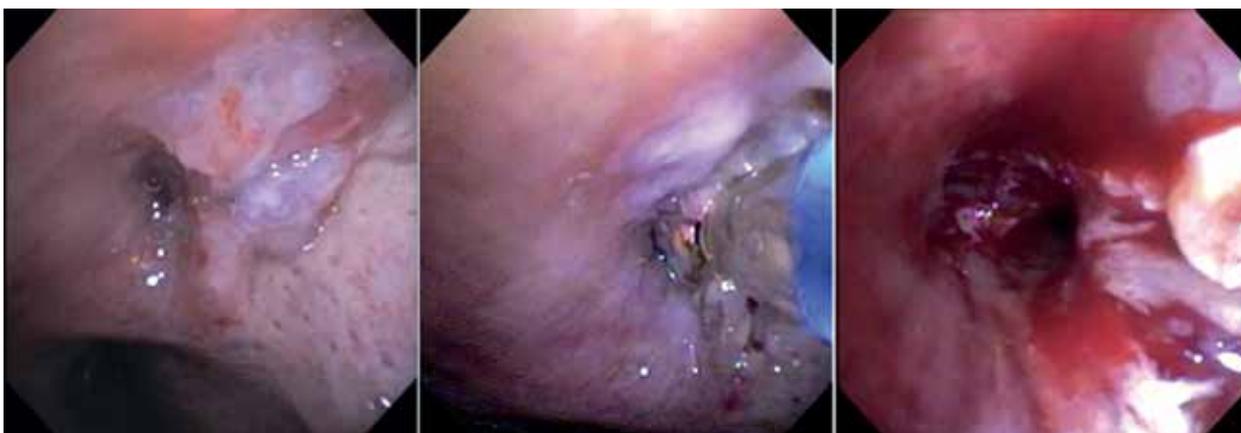


Figura 5 – Uso del catetere di ablazione a radiofrequenze per la distruzione di un carcinoma a cellule squamose del lobo superiore destro.

perforazione della muscolare propria. In questo studio, per evitare il danno della muscolare propria, l'energia totale applicata non superava gli 800 J in assenza di danni della sottomucosa e 2.000 J in presenza di danni della sottomucosa.¹⁸ Altri studi *in vivo* hanno dimostrato che mentre il danno termico a livello del colon dell'APC era correlato alla durata dell'ustione a all'energia totale applicata, esso era correlato scarsamente alla potenza.¹⁹

Inoltre, l'APC ha mostrato buoni risultati nel controllo del sanguinamento chirurgico, endoscopico e broncoscopico. L'esperienza e l'evidenza nell'ambito della broncoscopia frequentemente seguono le evidenze più forti derivanti dalla letteratura dell'endoscopia digestiva. Trial randomizzati controllati nel sanguinamento delle varici esofagee hanno dimostrato la superiorità dell'APC nella legatura endoscopica delle varici rispetto alla legatura da sola.²⁰

L'infiltrazione locale di gas e l'embolia gassosa sistemica sono state riportate durante l'APC.²¹ È stato descritto il verificarsi di embolia gassosa tramite le vene bronchiali nelle lesioni delle vie aeree.^{22,23} L'ingresso di gas nelle vene bronchiali può provocare embolia gassosa del cuore sinistro mentre l'ingresso nel circolo venoso sistemico può generare embolia del cuore destro. La fisiopatologia di queste rare complicanze non è completamente nota, ma può essere legata alla portata del gas argon, alla prossimità del tessuto e all'esposizione vasale. Il flusso ideale di gas per l'APC nelle vie aeree non è noto, ma si raccomanda di impostare il flusso di gas argon al più basso valore possibile per prevenire l'embolia gassosa.²⁴

Ablazione con radiofrequenza

La tecnologia RFA è una modalità terapeutica che è stata recentemente applicata al trattamento della CAO neoplastica. Il catetere RFA è uno strumento di contatto

che garantisce la distruzione e la coagulazione simultanea dei tessuti ed è attivato prima del contatto con il tessuto. Questa tecnica genera un arco plasmatico ionizzando l'aria tra il catetere e il tessuto per poi produrre calore in maniera simile all'APC. La natura rigida del catetere RFA permette un forzato sbrigliamento da contatto del tessuto contestualmente all'ablazione tissutale.

L'effetto dell'energia della radiofrequenza sul tessuto determina anche resezione e coagulazione (Fig. 5). Per esempio, l'escissione dei tumori a gambo sottile e pedunculato può essere effettivamente raggiunta usando sia il catetere RFA che l'ansa a cappio per l'elettrocoagulazione. Ancora, alcuni operatori considerano i cateteri RFA più efficaci nell'escissione dei tumori pedunculati con gambi ampi resecando la sola base e ottenendo contestualmente la coagulazione, mentre la legatura di una lesione a base ampia risulta più difficoltosa con l'ansa a cappio dell'elettrocauterizzazione.

La profondità di penetrazione affidabile è importante per valutare la sicurezza clinica con i cateteri elettrochirurgici da contatto come il catetere RFA. Gli esperimenti su animali *in vivo* eseguiti per determinare la profondità di penetrazione al variare dei livelli di energia e dei tempi di contatto forniscono dati sulla penetrazione dei tessuti. Il catetere RFA è stato utilizzato in due trachee di pecore maschio vive per testare diversi livelli di potenza al variare dei tempi di contatto elettrodo-tessuto per determinare l'effetto della penetrazione sul tessuto. Sono state utilizzate sia la modalità di taglio che quella di coagulazione. Questo studio ha dimostrato la riproducibilità e la coerenza, con profondità di penetrazione pari o inferiore a 1,9 mm sia per la funzione di taglio che di coagulazione ai vari livelli di energia.²⁵

Terapia ablativa laser

La terapia ablativa laser è stata una modalità comunemente usata per il trattamento della CAO neoplastica. Sebbene questo dispositivo non rientri nella tradizionale categoria di strumenti elettrochirurgici, esso viene spesso utilizzato per erogare terapie termiche. Esistono numerosi laser biomedici per uso broncoscopico e includono il laser a ittrio-alluminio-granato al neodimio (Nd:YAG), il laser a ittrio-alluminio-perovskite (Nd:YAP laser) al neodimio (Nd:YAP), il laser a CO₂, il laser agli ioni argon, il laser a eccimeri, il laser al potassio titanil fosfato (KTP), il laser ad alessandrite, il laser semiconduttore, laser a coloranti a impulsi e a olmio: YAG laser. Il laser Nd:YAG viene utilizzato più frequentemente ed è al centro di questa sezione.

Il laser Nd:YAG è una modalità senza contatto che crea energia luminosa dirigendo gli elettroni eccitati su un mezzo focalizzato. Il neodimio è un elemento delle terre rare di colore rosa, caricato nella struttura cristallina di ittrio, alluminio e granato. Il laser Nd:YAG crea luce infrarossa invisibile con una lunghezza d'onda di 1.064 nm che viene assorbita dal tessuto locale, creando così energia fotocinetica. Questa energia genera calore che denatura le proteine, provoca fotocoagulazione vascolare e vaporizza i tessuti. Rispetto al laser CO₂, il laser Nd:YAG è scarsamente assorbito sia dall'acqua che dall'emoglobina, ciò porta a una penetrazione nei tessuti di circa 10 mm.

Il laser Nd:YAG può essere facilmente utilizzato per fornire la terapia palliativa, adiuvante e potenzialmente curativa per le lesioni endobronchiali neoplastiche più comunemente situate nella trachea e nei bronchi principali.²⁶ Il tessuto altamente vascolarizzato avrà una lunghezza di assorbimento più breve, mentre il tessuto avascolare avrà una lunghezza di assorbimento più lunga.²⁷ La proprietà favorevole dell'assorbimento di energia locale e la profondità della distruzione dei tessuti riduce il rischio di perforazione degli organi. Il laser Nd:YAG è usato raramente per l'emottisi a causa dell'elevata profondità di penetrazione nei tessuti e dell'aumentato rischio di perforazione delle vie aeree. Inoltre, il laser Nd:YAG ha un'efficacia limitata con i tessuti scuri (cioè, tessuto carbonizzato) in quanto tale tessuto assorbe più radiazioni luminose, il che limita la profondità di penetrazione e riduce l'efficacia nella fotocoagulazione dei vasi.

Il sanguinamento è la complicanza più comunemente riscontrata con l'uso del laser Nd:YAG. Inoltre, può verificarsi l'effetto "popcorn" se la densità di potenza supera la densità di potenza del tessuto bersaglio.

In tali circostanze, può verificarsi un'esplosione di vapore quando la temperatura del tessuto supera il punto di ebollizione. L'esplosione può provocare emorragie, danni delle vie aeree o perforazione. Nel più grande studio che ha esaminato l'uso broncoscopico del laser Nd:YAG, il tasso complessivo di complicanze era del 2,35%, con rischi che includevano un'incidenza di sanguinamento dello 0,67%, rischio di pneumotorace dello 0,5%, rischio di pneumomediastino dello 0,31%, rischio di insufficienza respiratoria dello 0,42%, rischio di arresto cardiaco dello 0,34% e rischio di disfunzione miocardica dello 0,09%.¹¹ I pazienti con malattia in stadio IV hanno maggiori probabilità di avere complicanze correlate ai laser Nd:YAG.²⁸

La terapia laser può essere efficace per eliminare le ostruzioni maligne nei bronchi principali, in base alle capacità di vaporizzazione, ma può rivelarsi ingombrante e richiedere tempo a causa della limitata area di trattamento fornita dal laser Nd:YAG. Questa area di trattamento focalizzata a ogni modo rende la terapia laser uno strumento accurato per il trattamento delle ostruzioni nelle vie aeree segmentali. Nelle mani di operatori qualificati che eseguono un'adeguata selezione dei pazienti, il laser Nd:YAG può fornire una significativa palliazione e sollievo dei sintomi derivanti dalla CAO neoplastica.

Conclusioni

Determinare lo strumento elettrochirurgico da utilizzare per una specifica lesione neoplastica delle vie aeree centrali può essere impegnativo. Sebbene il costo degli strumenti elettrochirurgici e i laser abbia un'influenza significativa sulla preferenza del dispositivo, i medici possono fare affidamento su una modalità specifica basata sull'esperienza precedente, sulla modalità di applicazione desiderata, e sul profilo di sicurezza. Le lesioni che richiedono lo sbrigliamento, ma che si trovano in prossimità dei vasi principali, possono trarre vantaggio dall'uso di strumenti a contatto con una profondità di penetrazione ridotta, come la sonda di elettrocauterizzazione o il catetere RFA. Al contrario, le lesioni con elevata vascolarizzazione possono beneficiare di strumenti con profili di coagulazione più robusti, come l'APC o il laser in grado di vaporizzare i tessuti. Sebbene gli strumenti elettrochirurgici e le terapie laser possano essere efficaci per il trattamento delle CAO neoplastiche, ogni modalità presenta vantaggi e svantaggi che devono essere tutti valutati prima dell'uso.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: E. F. ha prestato servizio come consulente scientifico per Boston Scientific e Medtronic Corporation. A. K. M. ha prestato servizio come consulente scientifico per Boston Scientific e Medtronic Corporation. O. I. ha prestato servizio come consulente scientifico per Medtronic Corporation. A. M. ha prestato servizio come consulente scientifico per Boston Scientific, Olympus Corporation e Medtronic Corporation. Nessuna dichiarazione (R. P., C. L. O).

Bibliografia

- Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al; AQUIRE Bronchoscopy Registry. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest*. 2015;147(5):1282-1298.
- Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 858-911.
- Cox JD, Yesner RA. Causes of treatment failure and death in carcinoma of the lung. *Yale J Biol Med*. 1981;54(3):201-207.
- Chhajed PN, Baty F, Pless M, Somandin S, Tamm M, Brutsche MH. Outcome of treated advanced non-small cell lung cancer with and without central airway obstruction. *Chest*. 2006;130(6):1803-1807.
- Sutedja G, van Kralingen K, Schramel FM, Postmus PE. Fiberoptic bronchoscopic electrocautery under local anaesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report. *Thorax*. 1994;49(12):1243-1246.
- Sutedja TG, van Boxem AJ, Postmus PE. The curative potential of intraluminal bronchoscopic treatment for early-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2001;2(4):264-270.
- Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrocautery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3): 520-530.
- MacDonald AG. A short history of fires and explosions caused by anaesthetic agents. *Br J Anaesth*. 1994;72(6):710-722.
- Homasson JP. Endobronchial electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med*. 1997;18(6):535-544.
- Wahidi MM, Unroe MA, Adlakha N, Beyea M, Shofer SL. The use of electrocautery as the primary ablation modality for malignant and benign airway obstruction. *J Thorac Oncol*. 2011;6(9):1516-1520.
- Tremblay A, Marquette CH. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation: a practical approach. *Can Respir J*. 2004;11(4):305-310.
- Hooper RG, Jackson FN. Endobronchial electrocautery. *Chest*. 1988;94(3):595-598.
- Horinouchi H, Miyazawa T, Takada K, et al; Endobronchial Electrocautery Study Group. Safety study of endobronchial electrocautery for tracheobronchial lesions: multicenter prospective study. *J Bronchol*. 2008;15(4):228-232.
- De la Cruz LI, Pereira A, Krieger BP. Use of endobronchial electrocautery for the palliation of airway obstruction due to metastases from nonpulmonary malignancies. *J Bronchol*. 2006;13(3):124-127.
- Bergler WF. Argon plasma coagulation (APC) surgery in otorhinolaryngology. *Surg Technol Int*. 2003;11:79-84.
- Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ, Prenzel R, Macha HN, Farin G. [Argon plasma coagulation in bronchology: a new method—alternative or complementary?] [article in German]. *Pneumologie*. 2000;54(11):508-516.
- Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest*. 2001;119(3):781-787.
- Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Effects of argon plasma coagulation on human stomach tissue: an ex vivo study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(5):1040-1045.
- Norton ID, Wang L, Levine SA, et al. In vivo characterization of colonic thermal injury caused by argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(6):631-636.
- Kamal A, Abd Elmoety AA, Hamza Y, Zeid A. Endoscopic variceal ligation followed by argon plasma coagulation against endoscopic variceal ligation alone. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):49-55.
- Tan AC, Schellekens PP, Wahab P, Mulder CJ. Pneumatosis intestinalis, retroperitonealis, and thoracalis after argon plasma coagulation. *Endoscopy*. 1995;27(9):698-699.
- Reddy C, Majid A, Michaud G, et al. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series. *Chest*. 2008;134(5):1066-1069.
- Shaw Y, Yoneda KY, Chan AL. Cerebral gas embolism from bronchoscopic argon plasma coagulation: a case report. *Respiration*. 2012;83(3):267-270.
- Tellides G, Ugurlu BS, Kim RW, Hammond GL. Pathogenesis of systemic air embolism during bronchoscopic Nd:YAG laser operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):930-934.
- Mahajan AK, Herdina K, Howk KA, Andres D, Majid A. Performance of a novel electrocautery device for cutting and coagulation of central airway obstructions [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A7329.
- Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy: a five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest*. 1988;94(1):15-21.
- Squiers JJ, Teeter WA, Hoopman JE, et al. Holmium:YAG laser bronchoscopy ablation of benign and malignant airway obstructions: an 8-year experience. *Lasers Med Sci*. 2014;29(4): 1437-1443.
- Perin B, Zaric B, Jovanovic S, et al. Patient-related independent clinical risk factors for early complications following Nd:YAG laser resection of lung cancer. *Ann Thorac Med*. 2012;7(4):233-237.

Top 3 Reasons Members Join CHEST

- Access the journal *CHEST*® and clinical practice guidelines
- Advance your career through certification as an FCCP
- Stay up to date professionally

JOIN AND SAVE \$200



International health-care professionals can take advantage of this special offer to join CHEST at \$200 off the full rates.

You pay: Basic—\$95
Enhanced—\$195
Premium—\$295

YOU CHOOSE YOUR MEMBERSHIP

Review the membership levels to choose one that's right for you, then use promotion code **GLOBAL200** to save \$200.

With code you pay:

Benefits	Basic \$295 \$95	Enhanced \$395 \$195	Premium \$495 \$295
Online access to the journal <i>CHEST</i>	x	x	x
Discounts for courses and products	x	x	x
Online access to clinical practice guidelines	x	x	x
CHEST Career Connection access	x	x	x
Opportunity to join CHEST NetWorks	x	x	x
Access to the e-Community portal	x	x	x
Print access to the journal <i>CHEST</i>		x	x
Opportunity to become/remain an FCCP		x	x
Leadership opportunities		x	x
Invitation to networking events		x	x
Enhanced discounts			x
Advance access to event registration			x
Advance access to hotel reservations			x
Invitations to VIP events			x

GLOBAL200 code cannot be used with other discounts. Offer valid only for those residing outside the United States and Canada.

Join online or call the CHEST Help Team.

chestnet.org/join | 224/521-9800

Use promotion code: **GLOBAL200**

Il valore di un'idea sta
nel metterla in pratica

Thomas Alva Edison



La sinergia delle competenze è la forza delle nostre idee,
l'esperienza la capacità di metterle in pratica

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano

+39 02 66790460 - azienda@sintexservizi.it

www.sintexservizi.it

SEGUICI SU





**LA SALUTE
RESPIRATORIA:**
LE RISPOSTE DELLA
PNEUMOLOGIA DEL 21°
SECOLO DI FRONTE
AI NUOVI SCENARI
AMBIENTALI, TECNOLOGICI
ED ORGANIZZATIVI

Endorsement



WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT

6-9 Novembre 2021 - Milano, MiCo

AIPO 
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 | Fax +39 02 66790405
CONGRESSO@PNEUMOLOGIA2021.IT

seguici su 