



OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CHEST EDIZIONE ITALIANA

ANNO XXII | NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2020

EDITORIALS

- 2 Riabilitazione nella BPCO. FITT come obiettivo?
Suhani Patel; Matthew Maddocks e Coll.
- 4 Il processo decisionale sul rischio nell'era della nuova malattia da coronavirus
Valerie F. Reyna

GENERAL INTEREST COMMENTARY AND ANNOUNCEMENT

- 6 La prima descrizione dell'asma dovuto a condizioni cardiache nella storia della medicina
Ali Taghizadeh; Reza Mohammadinasab e Coll.
- 9 Brodo di pollo al tempo del COVID
Stephen I. Rennard; Andre C. Kalil e Coll.

ORIGINAL RESEARCH CHEST INFECTIONS

- 11 Previsione del rischio individualizzata per i test positivi della malattia da coronavirus 2019. Risultati su 11.672 pazienti
Lara Jehi; Xinge Ji e Coll.

GUIDELINES AND CONSENSUS STATEMENTS

CHEST INFECTIONS

- 23 Il ruolo dell'imaging del torace nella gestione del paziente durante la pandemia da COVID-19. Multinational Consensus Statement della Fleischner Society
Geoffrey D. Rubin; Christopher J. Ryerson e Coll.

ORIGINAL RESEARCH

COPD

- 34 Variazione del $\dot{V}O_{2peak}$ in risposta all'allenamento aerobico e sua relazione con la prescrizione dell'esercizio fisico nelle persone affette da BPCO. Una revisione sistematica e metanalisi
Thomas J. C. Ward e Coll.

GUIDELINES AND CONSENSUS STATEMENTS

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

- 48 Tosse cronica secondaria a bronchite cronica stabile. Report del Gruppo di Esperti CHEST
Mark A. Malesker; Priscilla Callahan-Lyon e Coll.

NOVEL REPORTS

- 62 Terapia con il plasma da convalescenti per pazienti critici con infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2
Bin Zhang; Shuyi Liu e Coll.

CHEST PEARLS

- 67 Una donna di 77 anni con sindrome di Sjögren riporta dispnea progressiva da sforzo e tosse non produttiva
Vasilios Tzilas; Leonidas Marinos e Coll.

I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



A I P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



REVOLUTION in Asma

Rivalutazione delle conoscenze
per verificarne i paradigmi

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

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

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

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

GINA - Global Initiative for Asthma - 2019

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

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

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



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



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





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 Sciurba, 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 Rochwerf, 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. Hemnes, 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. Sterman, 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 Raoof, 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 Rahaman 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

Director, Publishing

Kavitha Reinhold, MA

Managing Editor

Laura Riordan, MS

Journal Operations Coordinator, Publishing & Digital Content

Carla Miller

Senior Editorial Coordinators

Barbara J. Anderson
Laura Lipsey

INTERNATIONAL EDITIONS

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

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

Future CHEST Meetings

CHEST Annual Meeting 2021

Orlando, FL | In-person & Online
October 17-20, 2021
www.chestmeeting.chestnet.org

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); journalonlinesupport-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 <http://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	Stefano Marinari U.O.S.D. Pneumologia P.O. "SS. Annunziata", Chieti 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
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	Claudio Micheletto U.O.C. di Pneumologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	Stefano Picciolo U.O.C. Malattie Respiratorie Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Messina 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	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	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:	Claudio Micheletto (p 4, 11) U.O.C. di Pneumologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	Stefano Picciolo (p 62, 67) U.O.C. Malattie Respiratorie Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Messina
Francesca de Blasio (p 6, 9) Applied Nutrition and Dietetics Dipartimento di Scienze Mediche Università degli Studi di Torino	Luigi Panza (p 23) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive La Sapienza Università di Roma	
Stefano Marinari (p 48) U.O.S.D. Pneumologia P.O. "SS. Annunziata", Chieti	Maria Rosaria Pellegrino (p 2, 34) S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio A.O.U. Policlinico di Modena	

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



EDITORIALS

- 2 Riabilitazione nella BPCO. FITT come obiettivo?
Suhani Patel; Matthew Maddocks; William D.-C. Man
>> [Si veda l'articolo, pagina 34](#)
- 4 Il processo decisionale sul rischio nell'era della nuova malattia da coronavirus
Valerie F. Reyna
>> [Si veda l'articolo, pagina 11](#)

GENERAL INTEREST COMMENTARY AND ANNOUNCEMENT

- 6 La prima descrizione dell'asma dovuto a condizioni cardiache nella storia della medicina
Ali Taghizadieh; Reza Mohammadinasab; Javad Ghazi-Sharbaf; Saeid Safiri
- 9 Brodo di pollo al tempo del COVID
Stephen I. Rennard; Andre C. Kalil; Richard Casaburi

ORIGINAL RESEARCH

CHEST INFECTIONS

- 11 Previsione del rischio individualizzata per i test positivi della malattia da coronavirus 2019. Risultati su 11.672 pazienti
Lara Jehi; Xinge Ji; Alex Milinovich; Serpil Erzurum; Brian P. Rubin; Steve Gordon; James B. Young; Michael W. Kattan
>> [Si veda l'editoriale, pagina 4](#)

GUIDELINES AND CONSENSUS STATEMENTS

CHEST INFECTIONS

- 23 Il ruolo dell'imaging del torace nella gestione del paziente durante la pandemia da COVID-19. Multinational Consensus Statement della Fleischner Society
Geoffrey D. Rubin; Christopher J. Ryerson; Linda B. Haramati; Nicola Sverzellati; Jeffrey P. Kanne; Suhail Raoof; Neil W. Schlager; Annalisa Volpi; Jae-Joon Yim; Ian B. K. Martin; Deverick J. Anderson; Christina Kong; Talissa Altes; Andrew Bush; Sujal R. Desai; Jonathan Goldin; Jin Mo Goo; Marc Humbert; Yoshikazu Inoue; Hans-Ulrich Kauczor; Fengming Luo; Peter J. Mazzone; Mathias Prokop; Martine Remy-Jardin; Luca Richeldi; Cornelia M. Schaefer-Prokop; Noriyuki Tomiyama; Athol U. Wells; Ann N. Leung

ORIGINAL RESEARCH

COPD

- 34 Variazione del $\dot{V}O_{2peak}$ in risposta all'allenamento aerobico e sua relazione con la prescrizione dell'esercizio fisico nelle persone affette da BPCO. Una revisione sistematica e metanalisi
Thomas J. C. Ward; Charles D. Plumptre; Thomas E. Dolmage; Amy V. Jones; Ruth Trethewey; Pip Divall; Sally J. Singh; Martin R. Lindley; Michael C. Steiner; Rachael A. Evans
>> [Si veda l'editoriale, pagina 2](#)

GUIDELINES AND CONSENSUS STATEMENTS

EDUCATION AND CLINICAL PRACTICE

- 48 Tosse cronica secondaria a bronchite cronica stabile. Report del Gruppo di Esperti CHEST
Mark A. Malesker; Priscilla Callahan-Lyon; J. Mark Madison; Belinda Ireland; Richard S. Irwin; on behalf of the CHEST Expert Cough Panel - Approvato dall'American Association for Respiratory Care

NOVEL REPORTS

- 62 Terapia con il plasma da convalescenti per pazienti critici con infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2
Bin Zhang; Shuyi Liu; Tan Tan; Wenhui Huang; Yuhao Dong; Luyan Chen; Qiuying Chen; Lu Zhang; Qingyang Zhong; Xiaoping Zhang; Yujian Zou; Shuixing Zhang

CHEST PEARLS

- 67 Una donna di 77 anni con sindrome di Sjögren riporta dispnea progressiva da sforzo e tosse non produttiva
Vasilios Tzilas; Leonidas Marinos; Argyrios Tzouvelekis; Demosthenes Bouros

Riabilitazione nella BPCO FITT come obiettivo?

Suhani Patel, MSc

Harefield, UK

Matthew Maddocks, PhD

London, UK

William D.-C. Man, MBBS, PhD

Harefield, UK

La riabilitazione motoria è una pietra miliare nella gestione della BPCO, con la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease che riconosce nella riabilitazione polmonare “la più efficace strategia terapeutica per migliorare la dispnea, lo stato di salute e la tolleranza all’esercizio”.¹ Nonostante questa posizione apparentemente elevata, il viaggio che ha portato a stabilire l’importante ruolo dell’allenamento fisico nella BPCO è stato lungo e arduo. Inizialmente si credeva che i meccanismi alla base dei miglioramenti clinici osservati con la riabilitazione polmonare fossero piuttosto di natura psicologica che fisiologica e si era scettici riguardo alla possibilità che i pazienti con limitazione al flusso aereo potessero raggiungere un’intensità di esercizio sufficiente a indurre dei cambiamenti fisiologici. Tuttavia, un lavoro pionieristico negli anni Novanta ha dimostrato che, nei pazienti con BPCO, un allenamento ad alta intensità era associato a una ridotta acidosi lattica indotta dall’attività fisica e a un miglioramento della capacità ossidativa del muscolo scheletrico.^{2,3}

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 34

AFFILIAZIONI: Dal Harefield Respiratory Research Group, Royal Brompton e Harefield NHS Foundation Trust, (Ms Patel e Dr Man) e dal Cicely Saunders Institute of Palliative Care, Policy and Rehabilitation, King’s College Londra (Dr Maddocks).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI: Gli autori hanno riferito a *CHEST* quello che segue: W. M. riferisce compensi personali da Jazz Pharmaceuticals, da Mundipharma, da Novartis, concessioni da Pfizer, dal National Institute for Health Research e da British Lung Foundation. Nessuna dichiarazione (S. P., M. M.).

CORISPONDENZA: Suhani Patel, MSc, Harefield Respiratory Research Group, Harefield Hospital, Hill End Rd, Harefield, Middlesex, UB9 6JH, Regno Unito; e-mail: s.patel1@rbht.nhs.uk

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.040>
CHEST 2020; 158(1):9-10

In questo numero di *CHEST*, Ward e coll.⁴ ci forniscono un’ulteriore prova dei benefici fisiologici della riabilitazione motoria nella BPCO. Il consumo di ossigeno al massimo dell’esercizio ($\dot{V}O_{2peak}$) è il marcatore obiettivo e il gold standard di adeguata funzionalità cardiorespiratoria. Gli autori hanno condotto una sintesi rigorosa dell’evidenza, una revisione sistematica e una metanalisi, attingendo dai dati di 3.484 partecipanti in 112 studi.⁴ La metanalisi di 13 studi randomizzati controllati (n = 540) ha dimostrato un aumento complessivamente moderato del $\dot{V}O_{2peak}$ dopo allenamento aerobico rispetto alla cura abituale, con una dimensione dell’effetto di 0,52 (CI = 0,34-0,69), pari a una variazione assoluta di 142 mL/min.⁴

Un aspetto interessante di questa revisione sistematica è stato il tentativo degli autori di indagare l’influenza di parametri dell’allenamento (tipicamente noti come FITT: frequenza, intensità, tempo e tipo) sui risultati. Questo è stato impegnativo perché alcuni degli studi inclusi spesso presentavano una descrizione superficiale dell’intervento. In particolare c’era una significativa eterogeneità nella prescrizione dell’intensità, con alcuni studi che hanno utilizzato una percentuale di un parametro fisiologico “massimo” (per esempio, $\dot{V}O_{2peak}$, picco di lavoro, frequenza cardiaca massima o massima velocità di camminata) e altri che, invece, si sono avvalsi di misure soggettive (per esempio, livelli dei sintomi riportati dal paziente). Ward e coll.⁴ hanno affrontato questa eterogeneità dividendo gli interventi in “categorie di intensità” quasi oggettive, che vanno da un basso a un elevato livello di intensità, sebbene la creazione di tali categorie abbia inevitabilmente richiesto un certo grado di soggettività. Gli autori sono stati ulteriormente ostacolati dalla descrizione incoerente della progressione all’interno degli studi inclusi: solo il 40% degli studi riportava l’incremento dell’intensità o la durata dell’allenamento e il 29% dei lavori, invece, faceva riferimento a criteri di progressione insieme a un’abbozzata registrazione dell’aderenza.

Per gli altri parametri FITT, gli autori non erano in grado di dimostrare chiaramente che la frequenza o il tipo di esercizio potessero influenzare la risposta di $\dot{V}O_{2peak}$ durante la riabilitazione motoria. Tuttavia, questa revisione sistematica fornisce l’evidenza di un effetto dose-risposta dell’allenamento fisico. La meta-regressione, controllando i risultati per età e sesso, ha rilevato che la durata dell’esercizio, il numero totale di sessioni di esercizio e i programmi superiori a 12 settimane sono fattori associati a un incremento del $\dot{V}O_{2peak}$.

suggerendo che il volume totale di esercizio (o “tempo” nel gergo FITT) è importante. Tuttavia, questa associazione era molto più debole o è diventata non significativa quando è stata presa in considerazione la gravità della malattia, misurata attraverso il FEV₁.

Quali sono le implicazioni di questo studio? Primo, esso dimostra che l'allenamento con esercizi aerobici si traduce in un chiaro beneficio fisiologico per i pazienti con BPCO, confermando i risultati delle ricerche precedenti. Secondo, basandosi sulle loro osservazioni, gli autori propongono standard di qualità per riportare gli interventi di esercizio nei prossimi studi. Questo dovrebbe essere incoraggiato poiché faciliterà senza dubbio la ripetibilità, l'interpretazione e il raggruppamento di futuri studi sulla riabilitazione motoria dei pazienti affetti da BPCO. L'obiettivo dovrebbe essere quello di avvicinare la qualità di tali studi a quella degli studi sui medicinali, dove dose, durata, frequenza o metodo di somministrazione sono invariabilmente stabiliti. Tuttavia, la prescrizione di esercizi può essere incoerente, in particolare laddove vi sia l'accesso ad attrezzature specialistiche per la riabilitazione o monitoraggi cardiometabolici (per esempio, in comunità o a domicilio^{5,6}) o dove vi sia solo una scarsa supervisione per la guida nella progressione.⁷ Il monitoraggio personale del dispendio energetico durante l'allenamento fisico può fornire un modo più obiettivo per quantificare l'intensità e la durata dell'esercizio.⁸

In terzo luogo, gli autori hanno dimostrato un effetto dose-risposta dell'allenamento fisico; maggiore è il volume di esercizio, maggiore è il beneficio fisiologico. La domanda è: quanto è sufficiente? Questo è particolarmente importante per sistemi sanitari dove i rimborsi o le risorse possono essere limitati.⁹ Per esempio, le linee guida della British Thoracic Society per la riabilitazione polmonare hanno riconosciuto che i benefici maggiori si ottenevano da programmi con durata di 3 mesi o più, ma “per ragioni pratiche ed economiche, i programmi che durano più di 6-8 settimane non rappresentano lo standard”.¹⁰ Il servizio sanitario del Regno Unito ha quindi optato per programmi di riabilitazione polmonare di più breve durata in cambio di una copertura e un'accessibilità più globale.

Infine, il risultato più convincente di questa revisione sistematica e metanalisi è che i fattori del paziente sono più influenti sulla risposta alla riabilitazione motoria rispetto ai fattori legati al programma di allenamento. Il FEV₁ era il più importante fattore individuale determinante la risposta del $\dot{V}O_{2peak}$ durante l'allenamento e alcune delle associazioni tra il volume dell'esercizio e la risposta $\dot{V}O_{2peak}$ sono scomparse dopo il controllo per il FEV₁. Gli autori ipotizzano che i pazienti con FEV₁ più basso abbiano maggiori probabilità di avere una

limitazione della ventilazione durante l'esercizio e propongono delle strategie di allenamento alternative o aggiuntive che riducano il carico ventilatorio durante l'esercizio per pazienti con BPCO grave. I pazienti con una malattia più grave potrebbero avere una più alta prevalenza di fattori che riducono l'aderenza alla riabilitazione, come una deprivazione socioeconomica¹¹ o fragilità.¹² Indipendentemente da ciò, il punto di apprendimento è che i programmi di allenamento fisico dovrebbero essere adattati al paziente e alle comunità, per cui ci si dovrebbe concentrare sull'allenamento aerobico nell'ottica di un cambiamento comportamentale a lungo termine.⁵ Piuttosto che discutere se usare la cyclette sia meglio del tapis roulant, tre volte a settimana sia meglio di due o anche se 6 mesi rappresentino una durata migliore di 6 settimane, l'attenzione dovrebbe essere rivolta ad assicurare programmi di riabilitazione polmonare che tengano conto delle necessità individuali dei pazienti a cui può essere utile.

Bibliografia

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
2. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(1):9-18.
3. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):442-447.
4. Ward TJC, Plumptre CD, Dolmage TE, et al. Change in $\dot{V}O_{2peak}$ in response to aerobic exercise training and the relationship with exercise prescription in people with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;158(1):131-144.
5. Polkey MI, Qiu ZH, Zhou L, et al. Tai chi and pulmonary rehabilitation compared for treatment-naïve patients with COPD: a randomized controlled trial. *Chest*. 2018;153(5):1116-1124.
6. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax*. 2018;73(1):29-36.
7. Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax*. 2019;74(10):996-998.
8. Mesquita R, Spina G, Pitta F, et al. Physical activity patterns and clusters in 1001 patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2017;14(3):256-269.
9. Garvey C, Novitch RS, Porte P, Casaburi R. Healing pulmonary rehabilitation in the United States: a call to action for ATS members. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(8):944-946.
10. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68(Suppl 2):ii1-30.
11. Steiner MC, Lowe D, Beckford K, et al. Socioeconomic deprivation and the outcome of pulmonary rehabilitation in England and Wales. *Thorax*. 2017;72(6):530-537.
12. Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71(11):988-995.

Il processo decisionale sul rischio nell'era della nuova malattia da coronavirus

Valerie F. Reyna, PhD
Ithaca, NY

La malattia pandemica da coronavirus 2019 (COVID-19) illustra l'importanza di combinare salute pubblica e dati clinici per salvare vite umane, insieme alla ricerca sui meccanismi biologici, sociali e psicologici. La pandemia, infatti, è il risultato di questo genere di diversi fattori causali e il suo contrasto richiede un approccio multi-fattoriale. In questo numero di *CHEST*, Jehi e coll.¹ presentano un modello matematico che integra dati sui pazienti (per esempio, fattori sociali, esposizione a COVID-19, comorbidità, farmaci) con i dati clinici dei risultati dei test COVID-19. Il nomogramma e calcolo del rischio che ne derivano forniscono uno strumento decisionale passo dopo passo per individuare le previsioni di rischio per i pazienti, mettendo in evidenza la probabilità di un test diagnostico positivo per COVID-19. Questo notevole risultato non sarebbe stato possibile senza la moderna potenza di calcolo, i progressi nelle scienze decisionali e l'allineamento cruciale della raccolta di dati basata sulla ricerca con dati clinici estesi.

Il modello di Jehi e coll. non è perfetto (nessun modello lo è) ed è vincolato dai limiti discussi dagli autori.

PER IL RELATIVO ARTICOLO SI VEDA PAGINA 11

AFFILIAZIONI: Dall'Istituto di Human Neuroscience Institute, Center for Behavioral Economics and Decision Research, Cornell University.

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

CORRISPONDENZA: Valerie F. Reyna, PhD, Human Neuroscience Institute, Center for Behavioral Economics and Decision Research, Cornell University, Martha Van Rensselaer Hall, G331, Ithaca, NY 14853; e-mail: vr53@cornell.edu

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.005>.

CHEST 2020; 158(4):1310-1311

Tuttavia, poiché i Paesi affrontano carenze di forniture, di test e letti d'ospedale durante la crisi del COVID-19, modelli come questo possono essere utilizzati per impiegare scarse risorse in modo più efficace. Come sottolineano gli autori, la disponibilità di questo tipo di strumento non dovrebbe in alcun modo essere interpretata come accettare o razionalizzare una capacità di test inadeguata. La disponibilità dello strumento non dovrebbe diminuire la responsabilità di fare ciò che è clinicamente corretto per i singoli pazienti; infatti, può aiutare a estendere equamente le risorse a più pazienti. Una responsabilità etica fondamentale è fornire cure salvavita a ciascun paziente, sebbene la realtà non sia all'altezza di questo ideale.

Questa responsabilità etica è accentuata dal fatto che le disparità sanitarie non sono distribuite in modo casuale nella società, ma ricadono invece in modo sproporzionato sui gruppi sociali che hanno subito discriminazioni. In effetti, l'esempio di lavoro presentato da Jehi e coll. nella Figura 2 del loro articolo illustra chiaramente come il rischio salta, semplicemente cambiando l'etnia da bianca a nera nel modello, mantenendo tutte le altre variabili costanti, dal 13,79 al 23,95%. Una significativa disparità etnica è stata osservata in entrambi i campioni dell'Ohio e della Florida, nonostante le differenze tra questi stati. Pertanto, sebbene l'allocazione di scarse risorse possa essere propagandata come una decisione economica razionale e imparziale in linea di principio, raramente risulta essere così nella pratica. La ricerca che incorpora fattori sociali, comportamentali, economici e biologici è necessaria per comprendere e migliorare queste discrepanze negli obiettivi di salute.

Oltre alle disparità sociali e ai potenziali meccanismi alla base delle disuguaglianze sanitarie, i risultati del modello di Jehi e coll. offrono anche suggerimenti sui potenziali meccanismi e mediatori che sono speculativi su questo punto, ma che hanno qualche base su meccanismi biologici plausibili. Per esempio, alcuni dei farmaci correlati a un rischio ridotto potrebbero fornire intuizioni terapeutiche, sebbene, ancora una volta, potrebbero invece semplicemente mostrare che i dati osservati del mondo reale riflettono associazioni non casuali (per esempio, le persone più ricche con una migliore assistenza sanitaria per cominciare hanno più probabilità di essere vaccinati per la polmonite).

Tuttavia, è importante studiare e riportare questi risultati come un passo verso un'eventuale verifica causale di potenziali trattamenti.

Fornire strumenti decisionali (nomogramma e calcolatore) è un passaggio spesso trascurato ma essenziale per incoraggiare l'adozione di un modello sui risultati e di altra ricerca nella pratica clinica. Una rigorosa ricerca psicologica ha dimostrato che questi concetti sono controintuitivi e anche gli esperti (per esempio, medici ben addestrati che sono stati istruiti sul teorema di Bayes) hanno molte probabilità non solo di ritrovarsi confusi ma anche sistematicamente in errore riguardo alle probabilità a posteriori (per esempio, come discusso da Sox e coll.²). Per esempio, supponiamo che il tasso basale di una malattia sia del 10% e che un test diagnostico abbia l'80% di sensibilità e specificità (ovvero, una probabilità dell'80% di un risultato "positivo" se il paziente ha la malattia; l'80% di possibilità di un risultato "negativo" se il paziente non ha la malattia). Se un paziente ha un risultato positivo al test, quante probabilità ci sono che abbia la malattia? È più vicino al 30 o al 70%? Questa domanda è stata posta a 82 medici, tutti affiliati a un ospedale universitario. Sono state fornite due risposte per ridurre il carico computazionale e per consentire alle stime di contare come corrette se fossero nel campo di applicazione corretto. Si noti, inoltre, che è probabile che il 30% contro il 70% sia una differenza clinicamente significativa. Solo il 31% dei medici ha selezionato la risposta corretta del 30%, ben al di sotto delle possibilità.³

Alcuni autori come Klein e coll.⁴ hanno sostenuto che fornire nomogrammi e calcolatori non aiuta necessariamente le persone a comprendere il rischio. Tuttavia, se combinato con la comprensione concettuale o essenziale e un metodo per distinguere le classi sovrapposte (cioè, le classi di casi positivi, casi negativi, quelli con malattia e quelli senza malattia), i giudizi post-test di studenti di medicina e medici possono essere migliorati.^{5,6}

Il supporto decisionale può assumere una varietà di forme,⁷ ma è improbabile che gli operatori sanitari adottino questo supporto senza una visione intuitiva del motivo per cui dovrebbero essere prese le decisioni designate, il che riconduce all'inevitabile questione della comprensione dei meccanismi alla base dei risultati sanitari.

I leader a ogni livello devono considerare come possono supportare gli sforzi integrati che sono stati esemplificati dal lavoro di Jehi e coll.,¹ mantenendo la privacy dei pazienti ma rimuovendo le barriere burocratiche e creando una cultura dell'urgenza sul sostegno alla ricerca. Parallelamente, è essenziale anche condurre l'opinione pubblica, un processo che richiederà anni e per questo deve iniziare adesso. I leader devono compiere uno sforzo concertato per spiegare le ragioni di questa ricerca per salvare vite umane e, più in generale, il ruolo essenziale della scienza nella salute pubblica.⁸

Bibliografia

1. Jehi L, Ji X, Milinovich A, et al. Individualizing risk prediction for positive Coronavirus Disease 2019 testing: results from 11,672 patients. *Chest*. 2020;158(4):1364-1375.
2. Sox HC, Higgins MC, Owens DK. *Medical Decision-making*. 2nd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2013.
3. Reyna VF. How people make decisions that involve risk: a dual-process approach. *Current Dir Psychol Sci*. 2004;13(2):60-66.
4. KleinWMP, Ferrer RA, Kaufman AR. How (or do) people "think" about cancer risk, and why that matters. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):983-984.
5. Brush JE Jr, Lee M, Sherbino J, Taylor-Fishwick JC, Norman G. Effect of teaching Bayesian methods using learning by concept vs learning by example on medical students' ability to estimate probability of a diagnosis: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1918023.
6. Lloyd FJ, Reyna VF. A web exercise in evidence-based medicine using cognitive theory. *J General Intern Med*. 2001;16(2):94-99.
7. Delaney BC, Kostopoulou O. Decision support for diagnosis should become routine in 21st century primary care. *Br J General Pract*. 2017;67(664):494-495.
8. Reyna VF. A scientific theory of gist communication and misinformation resistance, with implications for health, education, and policy [published online ahead of print April 20, 2020]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912441117>

La prima descrizione dell'asma dovuto a condizioni cardiache nella storia della medicina

Ali Taghizadieh, MD

Reza Mohammadinasab, PhD

Javad Ghazi-Sha'rbaf, PhD

Saeid Safiri, PhD

Tabriz, Iran

PAROLE CHIAVE: asma; cardiologia; condizioni cardiache; storia

L'asma è stato spesso descritto nei libri di testo storici nel corso dei secoli. La parola "asma" deriva direttamente dalla parola greca *ἀσθμα* che significa respiro corto o ansimante.¹ Nel Medioevo, numerosi libri greci, compresi i libri di medicina, furono tradotti in arabo, in cui l'asma è definito come *al-Rabw*.²

La prima descrizione dell'asma risale ad Areteo di Cappadocia (I secolo d.C.).³ La maggior parte dei medici medievali dedicò una sezione, breve o ampliata, a tale condizione, chiamandola *al-Rabw*. Essi approfondirono la malattia alla luce degli antichi manoscritti di medicina redatti da Ippocrate e Galeno, attingendo anche alle proprie esperienze cliniche. Essi discussero, nei loro trattati, riguardo alla tipologia e ai sintomi di ciascuna condizione e ai tipi di trattamento. Avicenna (980-1037),

uno dei più noti medici clinici del Medioevo, dedicò un capitolo speciale all'asma.⁴ Egli scrisse che l'asma era la costrizione delle vie respiratorie provocata dall'accumulo di muco nella trachea; tale costrizione porta a difficoltà di respirazione, facendo sentire il paziente come se le vie respiratorie fossero più limitate ristrette, il che porta alla loro molto più veloce respirazione.

I sintomi dell'asma sono stati descritti anche come segue:⁴ (1) tosse, attraverso la quale il corpo cerca di liberarsi del muco denso nei polmoni; (2) iperventilazione, aumento della profondità del respiro o delle sue dimensioni a causa delle necessità del paziente e (3) tachipnea causata dall'irrigidimento delle vie respiratorie, che rende la respirazione più difficile (costringendo l'individuo a fare respiri costanti per normalizzare la ventilazione per minuto). I pazienti con asma non potevano respirare facilmente neanche quando erano sdraiati, il che faceva loro venir voglia di dormire in posizione seduta o in piedi; in posizione sdraiata,

AFFILIAZIONI: Dal Tuberculosis and Lung Diseases Research Center (Dr Taghizadieh), Department of Internal Medicine (Dr Taghizadieh), School of Medicine, Department of History of Medicine (Dr Mohammadinasab), School of Traditional Medicine, Department of Community Medicine (Dr Safiri), School of Medicine, and Aging Research Institute (Dr Safiri), Tabriz University of Medical Sciences e dal Department of Islamic History and Civilization (Dr Ghazi-Sha'rbaf), Faculty of Theology, Azarbaijan Shahid Madani University.

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

CORRISPONDENZA: Saeid Safiri, PhD, Department of Community Medicine, School of Medicine, Golgasht St, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran 5166614766; e-mail: saeidsafiri@gmail.com; safiris@tbzmed.ac.ir

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.011>.

CHEST 2020; 158(2):461-463



Figura 1 – Indice del Kunnash fi-l Tib. Fonte: el-KUNNAŞŪ'IKEBÎR (Collection in Medicine), YUHANNA b. SERABÎYUN, Ayaşofya, N.: 3716.

i muscoli del torace e la pleura viscerale esercitano una pressione sulle vie respiratorie, facendole contrarre. Questo fenomeno è noto come *Intisab ul-nafas* oppure ortopnea.

Nel X secolo, Yaqūb Kashkari, un noto medico e presidente del grande ospedale di Baghdad, fornì la prima descrizione dell'asma secondario a malattie cardiache, una descrizione simile a quelle che si trovano nella medicina moderna. Kashkari scrisse un libro completo sulla medicina, *Kunnash fi-l Tib*, che godette di notevole fama nei Paesi musulmani durante il Medioevo.⁵ Sebbene la versione stampata del libro sia stata fornita da F. Sezgin all'Istituto di storia della medicina arabo-islamica di Francoforte, il manoscritto originale è ospitato nella Ayasofya Library of Istanbul, Turchia (Manoscritto n. 3716). In ogni sezione del libro, Kashkari ha descritto ciascuna singola condizione medica in grande dettaglio, indipendentemente dalle sezioni precedenti o seguenti. Ha prima descritto in modo completo e preciso la malattia, poi il suo trattamento. Il testo in questione contiene una preziosa raccolta di informazioni, poiché l'autore aveva una profonda esperienza clinica e ha dedicato la maggior parte della

sua vita al trattamento dei pazienti. Egli, inoltre, aveva accesso ai libri di testo greci, persiani e indiani, citati nel suo libro.⁵

Nella sezione 28 del libro (Fig. 1),⁵ Kashkari fornisce una descrizione dell'*Intisab ul-nafas*, che si riferisce appunto all'ortopnea come descritto nella medicina moderna. Kashkari fa riferimento alla descrizione di Galeno secondo cui i pazienti con asma respirano velocemente e continuamente, sebbene non abbiano febbre e il loro respiro sia simile a quello delle persone che respirano sotto sforzo fisico. Kashkari non solo descrive l'asma e identifica l'ortopnea come un sintomo critico, ma ha anche introdotto i sintomi dell'asma secondario a condizioni cardiache, i quali non erano ancora mai stati precedentemente affrontati da altri medici.

Kashkari descrive le condizioni respiratorie come segue: "in cui l'asma è dicotomizzato in *profondo* e *più profondo*. Nella tipologia di asma profondo, un respiro profondo si verifica utilizzando i muscoli intercostali, a causa delle condizioni anormali del torace, dei polmoni e del cuore. La seconda tipologia è caratterizzata da un respiro molto più profondo e più lungo del primo. Questo tipo di respirazione coinvolge sei tipi di muscoli

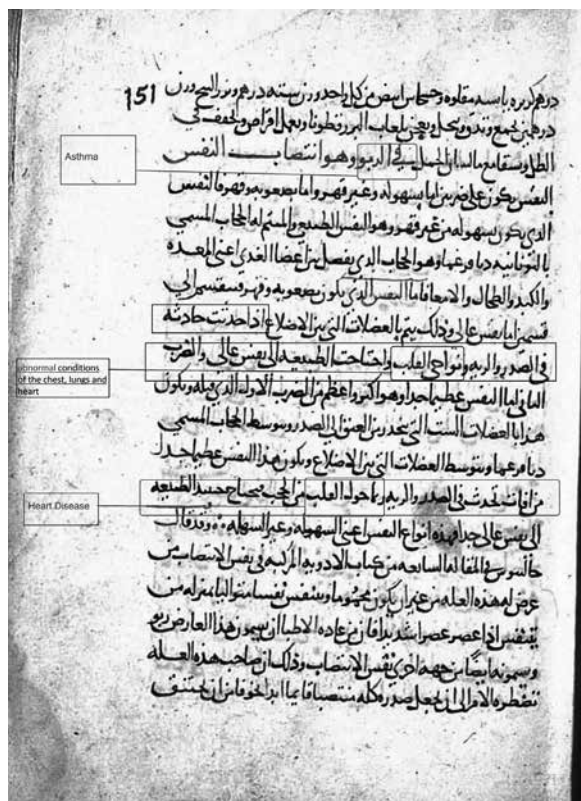


Figura 2 – Descrizione delle condizioni anormali del torace, dei polmoni e del cuore in *Kunnash fi-l Tib*. Fonte: el-KUNNAŠŪL-KEBĪR (Collection in Medicine), YUHANNA b. SERABIYUN, Ayasofya, N.: 3716.

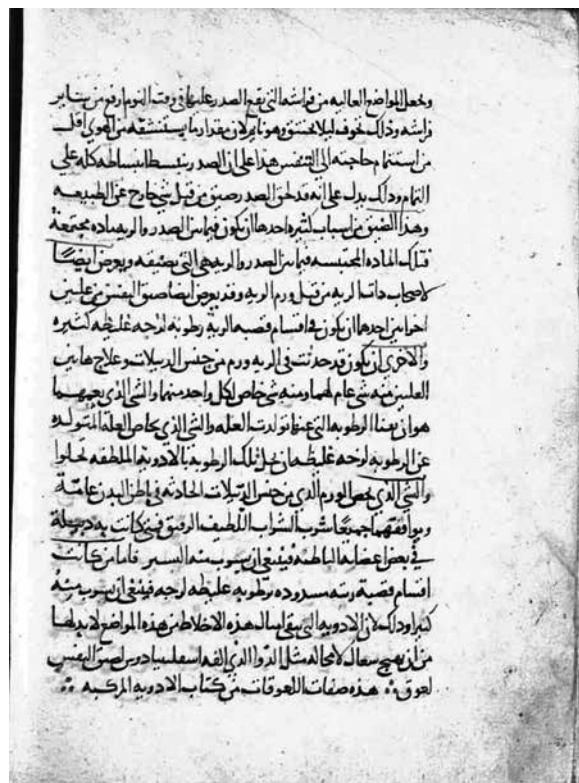


Figura 3 – Definizione delle malattie polmonari e dei loro fattori di rischio in *Kunnash fi-l Tib*. Fonte: el-KUNNAŠŪL-KEBĪR (Collection in Medicine), YUHANNA b. SERABIYUN, Ayasofya, N.: 3716.

nelle regioni del collo e del torace, oltre a un muscolo sottile noto come diaframma e ai muscoli intercostali. L'asma, infatti, si manifesta a causa di complicazioni a carico del torace, dei polmoni e probabilmente del cuore".⁵

Questa descrizione dell'asma come risultato di una condizione cardiaca sembra essere la prima fornita da un medico nel Medioevo. È interessante notare che gli studi dei tempi moderni abbiano poi rivelato quanto la ridotta funzionalità polmonare, l'asma e le malattie cardiovascolari siano effettivamente strettamente associate.^{6,7} La parte originale di questo libro di testo è presentata nelle Figure 2 e 3.

Dopo aver letto queste spiegazioni, è possibile apprezzare il valore del lavoro di Kashkari nella storia della medicina, dal momento che egli ha spiegato chiaramente questo fenomeno circa 1.000 anni fa.

Esso può essere considerato un importante punto di svolta nella diagnosi e nel trattamento dell'asma.

Bibliografia

1. Ellul-Micallef R. Asthma: a look at the past. *Br J Dis Chest*. 1976;70: 112-116.
2. Davidson HA. *Moses Maimonides: the Man and His Works*. Oxford, England: Oxford University Press; 2004.
3. Karamanou M, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first clinical description of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1420-1421.
4. Avicenna. *The Canon of Medicine (al-Qanun Fi'l-tibb)*. Vol 1. New York, NY: AMS Press; 1973.
5. Kashkari Y. *Kunnāsh/Book on Medicine*. Frankfurt, Germany: Frankfurt Institute for the History of Arabic-Islamic Medicine; 1985.
6. Håland G, Carlsen KCL, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1682-1689.
7. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol*. 2004;33(4): 743-748.

Brodo di pollo al tempo del COVID

Stephen I. Rennard, MD, FCCP

Andre C. Kalil, MD

Omaha, NE

Richard Casaburi, MD, PhD, FCCP

Torrance, CA

PAROLE CHIAVE: zuppa di pollo; studi clinici; COVID-19

La pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) ha portato a una varietà di comportamenti in quanto le persone cercano di far fronte a rischi personali e sociali molto concreti, nonché alle ansie associate. Alcuni comportamenti, come l'accumulo di carta igienica, rasenterebbero il comico se la situazione non fosse così tragica. Altri, come il lavaggio delle mani, il distanziamento sociale e lo stare a casa hanno un impatto reale sulla diffusione virale e sono cruciali. Come previsto, molte persone, dai comuni cittadini ai ricercatori biomedici, stanno cercando rimedi. Tuttavia, l'urgenza della ricerca di nuove cure durante l'attuale crisi ha un lato oscuro. Che le persone disperate corrano il rischio di sfruttamento fraudolento è ben noto e, purtroppo, è già stato segnalato. Allo stesso modo, sforzi ben intenzionati possono avere effetti negativi. In questo contesto, il brodo di pollo può offrire alcuni spunti.

ABBREVIAZIONI: COVID-19 = malattia da coronavirus 2019

AFFILIAZIONI: Dal Department of Internal Medicine (Drs Rennard e Kalil), University of Nebraska Medical Center e dalla Division of Respiratory and Critical Care Physiology and Medicine (Dr Casaburi), Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO/NON CONFLITTO DI INTERESSI:

Gli autori hanno riferito a *CHEST* quanto segue: S. R. è stato un dipendente di AstraZeneca dal 2015 al 2019 e ha svolto attività di consulenza presso GlaxoSmithKline e BerGenBio, nessuna delle quali è correlata al presente lavoro. R. C. è un consulente o membro dei comitati consultivi per GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Regeneron e Genentech ed è membro dell'ufficio dei relatori per GlaxoSmithKline; il suo Ente ha ricevuto fondi di sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Regeneron e Genentech. Nessuno di questi si riferisce al presente lavoro. Nessuna dichiarazione (A. K.).

CORRISPONDENZA: Stephen Rennard, MD, Dipartimento di Medicina, University of Nebraska Medical Center, 42nd and Emile Sts, Omaha, NE 68198; e-mail: srennard@unmc.edu

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.044>

CHEST 2020; 158(3):864-865

Alcuni anni fa, abbiamo condotto uno studio limitato su un potenziale effetto antinfiammatorio del brodo di pollo. Tale studio è stato pubblicato su *Chest* e ben ricevuto.¹ Grazie alla sua risonanza, all'esperienza comune e ai pareri offerti, lo studio è stato poi referenziato e discusso nella stampa laica al di là del significato scientifico dei risultati. Com'era prevedibile, è emersa la questione se il brodo di pollo potesse essere benefico per COVID-19.

Il nostro studio in vitro ha dimostrato un modesto effetto inibitorio sulla migrazione dei neutrofili.¹ Speculativamente, questo può fornire un meccanismo per una minore infiammazione e un minor numero di sintomi come il "raffreddore". Naturalmente, un effetto antineutrofilo potrebbe anche aumentare il rischio di infezione. È importante sottolineare che il nostro studio non era una sperimentazione clinica e non è stato dunque possibile trarre conclusioni sull'effetto clinico, buono o cattivo che fosse.

La distinzione tra prove a sostegno e prove del beneficio si perde facilmente, in particolare di fronte a una crisi. La stragrande maggioranza degli agenti promettenti con prove a sostegno non riesce poi a tradursi in farmaci per una serie di motivi, tra cui tossicità e mancanza di efficacia.² Sebbene sia una consapevolezza comune tra i ricercatori clinici, è spesso una sorpresa per molti del pubblico in generale. Di conseguenza, emerge la corsa a utilizzare agenti promettenti per trattare il COVID-19, come è avvenuto nella crisi dell'Ebola.³ Purtroppo, nella crisi dell'Ebola, la mancanza di rigorosi studi clinici ben progettati ha portato a una conoscenza molto scarsa in merito a quali farmaci fossero efficaci e quali no.³

Un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha elencato 79 agenti/combinazioni potenzialmente terapeutiche per l'infezione da SARS-CoV-2.⁴ Probabilmente ne verranno presi in considerazione altri. Alcuni agenti sperimentali, come il remdesivir, sono stati richiesti per uso compassionevole,⁵ e altri vengono utilizzati off-label. La Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente rilasciato un'autorizzazione per l'uso emergenziale di cloroquina e idrossicloroquina per alcuni pazienti con COVID-19.⁶ In particolare, i pazienti adolescenti e adulti che sono ricoverati in ospedale e non possono partecipare a una sperimentazione clinica possono qualificarsi per

l'autorizzazione all'uso emergenziale. Questo è stato interpretato da alcuni come "approvazione della Food and Drug Administration" di questi medicinali per il trattamento del COVID-19, ma non lo è. Tuttavia, nell'atmosfera carica che circonda la pandemia, c'è stata una corsa a questi medicinali. Nonostante le raccomandazioni della società medica e delle agenzie sanitarie, il pubblico in generale, alla disperata ricerca di soluzioni, continua a esercitare un'enorme pressione per l'accesso a terapie non completamente testate e potenzialmente pericolose. Per molti di questi, i dati a sostegno della loro sicurezza ed efficacia sono simili o inferiori a quelli del brodo di pollo.

Determinare se un farmaco funzioni o meno non è facile. Con un tasso di mortalità del 50% per i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva,⁷ un medicinale che riduce il tasso di mortalità al 25% richiederebbe 58 pazienti da trattare con il farmaco e 58 pazienti con placebo per avere una probabilità dell'80% di trovare una differenza statisticamente significativa nei tassi di mortalità, con un livello di significatività di $p < 0,05$. Per una più piccola ma probabilmente importante riduzione relativa al 20% del tasso di mortalità, sarebbero necessari 387 individui in ciascun gruppo. Sono possibili approcci statistici alternativi, ma i numeri richiesti per disporre di dati significativi sono maggiori di quanto è possibile riscontrare nella maggior parte dei singoli centri. Ciò significa che gli studi clinici devono essere condotti nel contesto di gruppi collaborativi. Fortunatamente, tali gruppi sono stati organizzati rapidamente.⁸ Inoltre, sono in atto piani per il raggruppamento di dati con accesso aperto.⁹ Questi sforzi dovrebbero aiutare a ottimizzare le conoscenze in merito alla crisi attuale permettendo di andare avanti.

Ovviamente, il brodo di pollo apporta diversi benefici oltre al suo potenziale valore medicinale. Il brodo di pollo, spesso preparato attraverso un procedimento lungo e amorevole, può fornire un vero effetto psicologico di supporto. I meccanismi attraverso i quali tale sostegno faccia sentire meglio sono complessi e non completamente esplorati,¹⁰ ma non vi sono dubbi sui loro benefici anche durante le crisi umanitarie.¹¹ Gli operatori sanitari che si congratulano con i pazienti dimessi dall'ospedale dopo aver recuperato, i membri della comunità che si congratulano con gli operatori sanitari per il loro operato, i volontari che fabbricano mascherine e altri atti di sostegno della comunità sono contributi positivi al benessere generale e dovrebbero essere incoraggiati. Naturalmente, questi interventi dovrebbero essere più efficaci possibile e le mascherine fatte in casa dovrebbero essere progettate in accordo con le migliori prove disponibili per assicurarne l'efficacia.¹²

Le persone cercheranno sempre questi "brodi di pollo" perché forniscono supporto sociale insieme alla rassicurazione associata al *fare qualcosa*. Tuttavia, è essenziale che queste misure non compromettano interventi di valore comprovato e non causino danni. È stato facile per alcuni, rassicurati dalla convinzione che la giovane età fosse protettiva, rinunciare alle distanze sociali. Né le maschere fatte in casa dovrebbero essere una scusa per trascurare le distanze sociali. Il sostegno morale per rafforzare gli spiriti degli operatori sanitari non può far fallire le richieste di attrezzature e supporto adeguati. Tuttavia, se aggiunti a tutti gli altri sforzi necessari per affrontare la crisi del COVID-19, i "brodi di pollo" potrebbero avere qualcosa da offrire. I "brodi di pollo", se utilizzati in modo appropriato, non dovrebbero precludere altre azioni importanti. Ancora più importante, è necessario che alla guida ci sia una scienza solida, necessaria per affrontare questa crisi, con un forte focus sulla performance di rigorosi studi clinici randomizzati.

Bibliografia

1. Rennard BO, Ertl RF, Gossman GL, Robbins RA, Rennard SI. Chicken soup inhibits neutrophil chemotaxis in vitro. *Chest*. 2000;118(4):1150-1157.
2. Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):419-431.
3. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897-1898.
4. World Health Organization. WHO R&D Blueprint website for the most up-to-date prioritization of therapeutics. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>. Accessed April 3, 2020.
5. Gilead Sciences update on the company's ongoing response To COVID-19. <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19>. Accessed April 5, 2020.
6. Hinton DM. Request for emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 coronavirus disease. <https://www.fda.gov/media/136534/download>. Accessed April 5, 2020.
7. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:343-346.
8. National Institutes of Health Clinical Center. Adaptive COVID-19 treatment trial. NCT04280705. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?term=remdesivir&cond=covid-19&draw=2&rank=5>. Updated May 7, 2020.
9. COVID-19 clinical research resources. <https://isarc.tghn.org/covid-19-clinical-research-resources/>. Accessed April 5, 2020.
10. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-1832.
11. Bangpan M, Felix L, Dickson K. Mental health and psychosocial support programmes for adults in humanitarian emergencies: a systematic review and meta-analysis in low and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2019;4(5):e001484.
12. Edwards E. Making your own face mask? Some fabrics work better than others, study finds. *NBC News. NBC television*. April 3, 2020.

Previsione del rischio individualizzata per i test positivi della malattia da coronavirus 2019

Risultati su 11.672 pazienti

Lara Jehi, MD, MHCD; Xinge Ji, MS; Alex Milinovich, MS; Serpil Erzurum, MD; Brian P. Rubin, MD, PhD; Steve Gordon, MD; James B. Young, MD; Michael W. Kattan, PhD

PREMESSA: La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) sta investendo tutto il mondo. Nonostante le molteplici serie di casi, mancano conoscenze utilizzabili per adattare il processo decisionale in modo proattivo.

QUESITO DI RICERCA: Un modello statistico può prevedere con precisione l'infezione da COVID-19?

DISEGNO E METODI DELLO STUDIO: Abbiamo sviluppato un registro prospettico di tutti i pazienti testati per COVID-19 nella Cleveland Clinic per creare modelli di previsione del rischio individualizzati. Qui ci focalizziamo sulla probabilità di un test COVID-19 nasale oppure orofaringeo positivo. È stato costruito un algoritmo di regressione logistica dell'operatore di selezione e di restringimento minimo assoluto, che ha rimosso le variabili che non contribuivano all'indice di concordanza con convalida incrociata del modello. Dopo la convalida esterna in una coorte distinta dal punto di vista temporale e geografico, il modello di previsione statistica è stato illustrato come un nomogramma e utilizzato in un calcolatore di rischio online.

RISULTATI: Nella coorte di sviluppo, 11.672 pazienti hanno soddisfatto i criteri dello studio, inclusi 818 pazienti (7,0%) risultati positivi per COVID-19; nella coorte di convalida, 2.295 pazienti hanno soddisfatto i criteri, inclusi 290 pazienti risultati positivi per COVID-19. I pazienti maschi, afroamericani, anziani e quelli con esposizione nota a COVID-19 erano a maggior rischio di essere positivi per COVID-19. Il rischio era ridotto in coloro che erano stati vaccinati con pneumococcico polisaccaridico o antinfluenzale o che assumevano melatonina, paroxetina o carvedilolo. Il nostro modello aveva una discriminazione favorevole (c-statistica = 0,863 nella coorte di sviluppo e 0,840 nella coorte di convalida) e calibrazione. Presentiamo sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo a diversi punti di cutoff di previsione. Il calcolatore è disponibile gratuitamente su <https://riskcalc.org/COVID19>.

INTERPRETAZIONE: La previsione di un test positivo per COVID-19 è possibile e potrebbe aiutare a indirizzare le risorse sanitarie. Dimostriamo la rilevanza di età, razza, sesso e caratteristiche socioeconomiche nella suscettibilità a COVID-19 e suggeriamo un potenziale ruolo di modifica di alcune vaccinazioni e farmaci comuni che sono stati identificati in studi di riproposizione di farmaci.

CHEST Edizione Italiana 2020; 3:11-22

PAROLE CHIAVE: COVID-19; malattia infettiva; modello predittivo; test

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 4

ABBREVIAZIONI: ACE2 = enzima di conversione dell'angiotensina 2; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; IPA = indice di accuratezza predittiva; LASSO = operatore di selezione e ritiro assoluto minimo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2

AFFILIAZIONI: Dal Neurological Institute (Dr Jehi), Quantitative Health Science Department (Dr Kattan, Ms Ji e Mr Milinovich), Lerner Research Institute, the Respiratory Institute (Dr Erzurum), Robert J. Tomsich Pathology and Laboratory Medicine Institute

La prima infezione con sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), il nuovo virus responsabile della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), è stata segnalata negli Stati Uniti il 21 gennaio 2020.¹ Sei mesi dopo, il sistema sanitario degli Stati Uniti e la nostra società stanno lottando in un ambiente di politiche di distanziamento sociale in continua evoluzione e utilizzo previsto dei requisiti, con linee guida di trattamento in costante cambiamento. Un approccio scientifico alla pianificazione e alla fornitura di assistenza sanitaria è assolutamente necessario per abbinare le nostre risorse limitate con la domanda costantemente insoddisfatta. Questo divario tra domanda e offerta è più evidente con i test diagnostici. Afflitta da sfide tecniche e normative,² la produzione di reagenti e test COVID-19 è in ritardo rispetto a quanto necessario per combattere una pandemia di questa portata. Di conseguenza, la maggior parte degli ospedali limita i test ai pazienti sintomatici e ai propri operatori sanitari esposti. Ciò sta accadendo in un momento in cui gli esperti chiedono di espandere le capacità di test oltre agli individui sintomatici per misurare meglio la trasmissibilità dell'infezione, limitare la diffusione tramite quarantena di quelli infetti e caratterizzare le componenti epidemiologiche della COVID-19.³ Il recente allentamento della Food and Drug Administration sui regolamenti e sullo sviluppo

di test point-of-care renderà disponibili più test; tuttavia, data la domanda prevista, è improbabile che la fornitura di test sarà sufficiente. Anche se si rendesse disponibile una quantità sufficiente di test, sono comunque necessarie indicazioni guidate da dati scientifici. Un'altra sfida è rappresentata dalle prestazioni diagnostiche non ottimali del test,⁴ che solleva preoccupazioni sui risultati falsi negativi che complicano gli sforzi per contenere la pandemia. A meno che non sviluppiamo un targeting intelligente delle nostre capacità di test, saremo svantaggiati in modo significativo nella nostra capacità di compiere progressi nella valutazione dell'estensione della malattia, dirigere l'assistenza clinica e, infine, controllare la COVID-19.

Abbiamo sviluppato un registro prospettico che allinea la raccolta dei dati per la ricerca con l'assistenza clinica di tutti i pazienti testati per COVID-19 nel nostro sistema sanitario integrato. Presentiamo qui la prima analisi del nostro registro COVID-19 della Cleveland Clinic, con l'obiettivo di sviluppare e convalidare un modello di previsione statistica per guidare l'utilizzo di questa limitata risorsa prevedendo un rischio individualizzato di un "test positivo". Un nomogramma è uno strumento statistico visivo che può prendere in considerazione numerose variabili per prevedere un risultato di interesse per un paziente.⁵

Metodi

Selezione del paziente

Abbiamo incluso tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, che sono stati testati per COVID-19 in tutte le sedi della Cleveland Clinic in Ohio e Florida. Sebbene imperfetto, questo fornisce una migliore rappresentazione della popolazione rispetto ai test limitati al campus principale della Cleveland Clinic. L'approvazione del Cleveland Clinic Institutional Review Board è stata ottenuta contemporaneamente all'avvio delle capacità di test (IRB#20-283). Il requisito del consenso informato scritto è stato annullato.

Registro COVID-19 della Cleveland Clinic

Sono stati raccolti dati demografici, comorbidità, viaggi e storia di esposizione a COVID-19, farmaci, sintomi presentati, trattamento e risultati della malattia (e-Appendice 1). Le variabili del registro sono state

scelte per riflettere la letteratura disponibile sulla caratterizzazione della malattia COVID-19, sulla progressione e sui trattamenti proposti, compresi i farmaci che si proponevano di avere potenziali benefici attraverso studi di riproposizione di farmaci.⁶

L'acquisizione dei dati di ricerca dettagliati è facilitata dalla creazione di modelli clinici standardizzati che vengono implementati in tutto il sistema sanitario, mentre i pazienti cercavano cure per problemi correlati a COVID-19.

I dati sono stati estratti tramite ricerche automatizzate precedentemente convalidate⁷ dalla nostra cartella clinica elettronica (EPIC; EPIC Systems Corporation, Madison, WI) e manualmente da un team di studio formato su fonti uniformi per le variabili di studio. I dati dello studio sono stati raccolti e gestiti con l'utilizzo di Research Electronic Data Capture (Redcap; Vanderbilt University, Nashville, TN) strumenti di acquisizione elettronica dei dati installati presso la Cleveland Clinic.^{8,9}

Protocolli di test COVID-19

Il quadro clinico per la nostra pratica di test è mostrato nella Figura 1. Con l'aumento della domanda di test, abbiamo adattato le nostre politiche e protocolli organizzativi per conciliare la domanda con la sicurezza del paziente e del caregiver. Ciò è avvenuto in tre fasi.

Fase I (12-13 marzo 2020): abbiamo ampliato l'assistenza primaria attraverso la telemedicina. Se i pazienti chiamavano per sapere se avevano COVID-19, venivano sottoposti a screening tramite una visita virtuale con l'uso di Express Care Online della Cleveland Clinic o chiamavano il loro riferimento di cure primarie. Se avevano bisogno di recarsi nelle nostre sedi, abbiamo chiesto loro di chiamare in anticipo prima dell'arrivo. Il nostro obiettivo era limitare l'esposizione agli operatori sanitari

(Dr Rubin), Infectious Disease Department (Dr Gordon) e Cardiology (Dr Young), Cleveland Clinic, Cleveland, OH.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo studio è stato finanziato dalla Cleveland Clinic e dal National Institutes of Health/National Center for Advancing Translational Sciences [Grant UL1TR002548].

CORRISPONDENZA: Lara Jehl, MD, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195; e-mail: jehil@ccf.org

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.580>.

CHEST 2020; 158(4):1364-1375

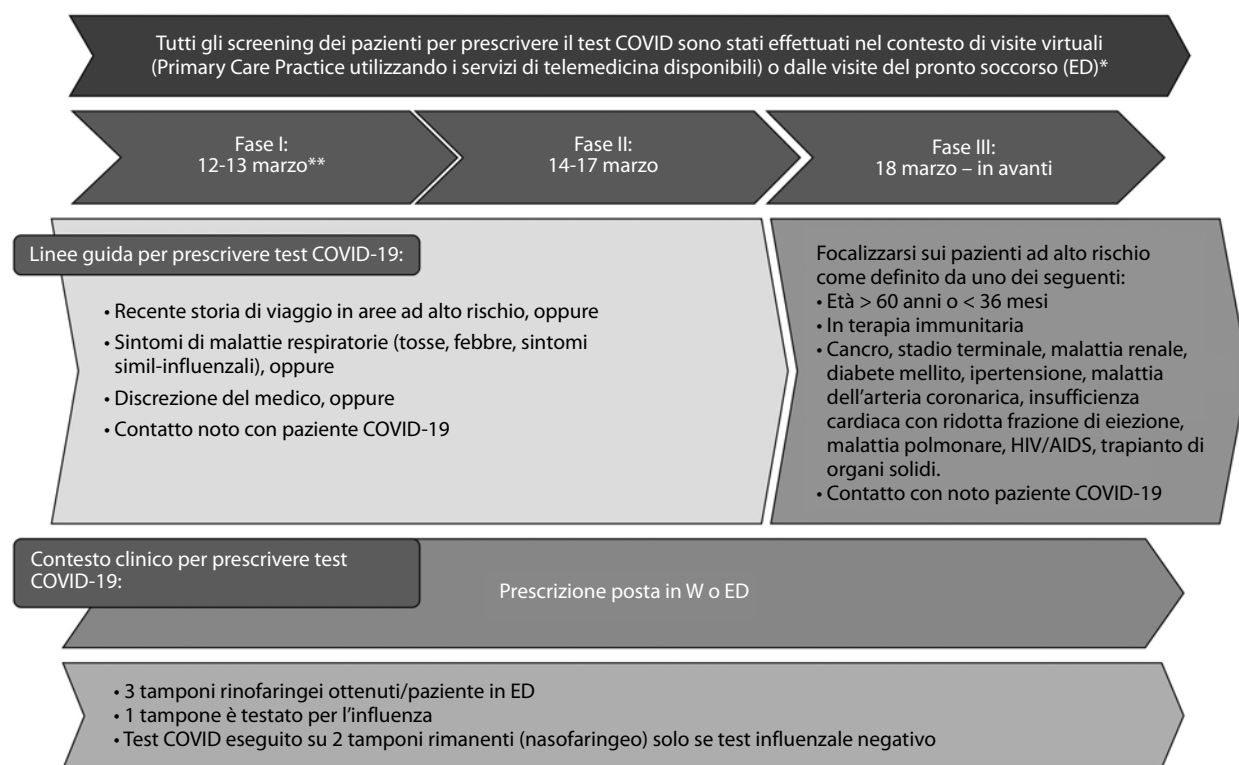


Figura 1 – La sequenza temporale mostra l'evoluzione del quadro clinico verso la prescrizione dei test COVID durante i primi 10 giorni di test. L'asterisco singolo indica che i pazienti sono stati inviati all'ED solo se avevano bisogno di una valutazione di sintomi aggiuntivi e non solo per ottenere il test COVID. Il doppio asterisco indica che le linee guida per ordinare il test COVID seguivano le raccomandazioni dei Centers for Disease Control and Prevention. Il cambiamento principale nella fase III era una migliore definizione delle categorie ad alto rischio, piuttosto che fare affidamento sulla "discrezione del medico". Da notare, solo il 6,7% è stato testato nella fase I + fase II a causa della sola discrezione del medico, quindi quel numero era troppo piccolo per eseguire qualsiasi lavoro di modello in quel gruppo. COVID = malattia da coronavirus 2019; OR = sala operatoria; VV = visita virtuale.

e garantire che i medici potessero richiedere i test in modo appropriato, seguendo le raccomandazioni sui test del Center for Disease Control. Per i test era necessaria la prescrizione di un medico.

Fase II (14-17 marzo 2020): il test eseguibile in auto è stato avviato sabato 14 marzo. I pazienti dovevano ancora avere la richiesta di un medico per un test COVID-19, simile alla Fase I. Le linee guida per i test erano simili alla Fase I. All'arrivo nel luogo di transito, i pazienti sono rimasti nella loro auto, hanno fornito la richiesta del loro medico e sono rimasti nella loro auto mentre venivano raccolti i campioni. I pazienti sono stati testati indipendentemente dalla loro capacità di pagare.

Fase III (dal 18 marzo in poi): data l'elevata richiesta di test, la bassa resa iniziale dei test e il ritardo di test in attesa di essere elaborati, c'è stato uno spostamento verso i test sui pazienti ad alto rischio (Fig. 1).

Processazione dei test COVID

I campioni da testare sono stati ottenuti mediante tamponi naso- e orofaringei; entrambi sono stati raccolti e raggruppati per essere testati. I test sono stati eseguiti con l'indicazione dei Centers for Disease Control and Prevention utilizzando l'estrazione Roche (Roche Life Science) e la strumentazione ABI 7500 DX PCR (Applied Biosystems/ThermoFisher Scientific), secondo i test di laboratorio standard nella nostra organizzazione.

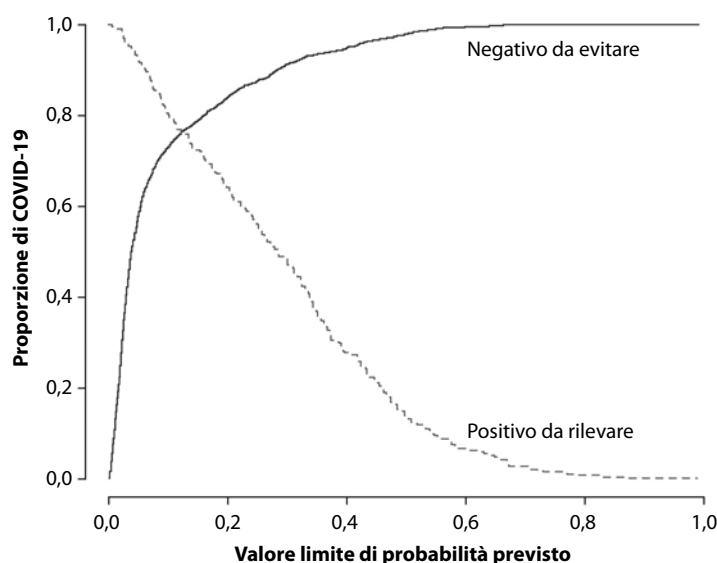
Metodi statistici

Modello di sviluppo: i dati di 11.672 pazienti che sono stati testati prima del 2 aprile sono stati utilizzati per sviluppare il modello (coorte di sviluppo). I dati di base sono presentati come mediana (intervallo interquartile) e numero (percentuale). Le variabili continue sono state confrontate con l'uso del test U Mann-Whitney e le variabili categoriche sono state confrontate con l'uso del test chi-quadrato. Inizialmente

è stato costruito un modello logistico multivariabile completo per prevedere il risultato del test con tampone naso-faringeo COVID-19 sulla base di dati demografici, comorbidità, storia di immunizzazione, sintomi, storia di viaggio, variabili di laboratorio e farmaci identificati prima del test. Per creare il modello, i metodi di imputazione del valore mancante per le variabili di laboratorio sono stati confrontati con l'uso di valori mediani e valori dall'imputazione multivariata da equazioni concatenate tramite i mouse del pacchetto R. Le spline cubiche ristrette con 3 nodi sono state applicate a variabili continue per allentare l'ipotesi di linearità. L'algoritmo di regressione logistica dell'operatore di selezione e ritiro assoluto minimo (LASSO) è stato eseguito per mantenere le caratteristiche più predittive. È stato applicato un metodo di convalida incrociata di 10 volte per trovare il parametro di regolarizzazione lambda, che ha fornito l'indice di concordanza cross-validato medio minimo. I predittori con coefficienti diversi da zero nel modello di regressione LASSO sono stati scelti per il calcolo del rischio previsto.

Validazione del modello: il modello finale è stato prima convalidato internamente mediante valutazione della discriminazione e calibrazione con 1.000 ricampionamenti. La procedura LASSO, che includeva una convalida incrociata di 10 volte per l'ottimizzazione di lambda, è stata ripetuta all'interno di ogni ricampionamento. Lo abbiamo quindi convalidato in una coorte temporale e geograficamente distinta di 2.295 pazienti testati presso gli ospedali della Cleveland Clinic in Florida dal 2 al 16 aprile 2020. Ciò è stato fatto per valutare la stabilità del modello nel tempo e la sua estensione a un'altra regione geografica.

Performance del modello: la discriminazione è stata misurata con l'indice di concordanza.¹⁰ La calibrazione è stata valutata visivamente tracciando le probabilità predette del nomogramma rispetto alle proporzioni degli eventi osservati. Più vicina è la curva di calibrazione lungo la linea di 45 gradi, migliore è la calibrazione. È stato anche



	Sensibilità	Specificità	NPV	PPV
Cutoff: 10%	0,803	0,730	0,963	0,301
Cutoff raccomandato: 12,3%	0,762	0,765	0,957	0,319
Cutoff: 30%	0,483	0,913	0,924	0,444

Figura 2 – Proporzioni di test negativi COVID-19 da evitare (linea continua, percentuale di veri negativi) rispetto alla percentuale di test positivi COVID-19 identificati (linea tratteggiata, tasso di positivi da rilevare) a valori limite di probabilità predetti nomogrammi diversi. Per esempio, se era richiesta una probabilità prevista di $\geq 0,60$ prima del test, quasi tutti i casi negativi sarebbero stati evitati, ma circa il 95% dei casi positivi sarebbe stato ignorato. Con una soglia del 12,3%, la proporzione di test negativi evitati è uguale alla proporzione di test positivi rilevati (intersezione della linea continua e di quella tratteggiata). La Tabella seguente mostra la sensibilità, la specificità, il VAN e il VPP per questo valore limite del 12,3%. Per valori limite più elevati, illustriamo come la sensibilità diminuisce mentre la specificità aumenta. NPV = valore predittivo negativo; PPV = valore predittivo positivo. Si veda la legenda della Figura 1 per la spiegazione delle altre abbreviazioni.

calcolato un punteggio di Brier in scala (indice di accuratezza della previsione [IPA])¹¹, perché questo presenta alcuni vantaggi rispetto al più popolare indice di concordanza. L'IPA varia da -1 a 1, dove un valore di 0 indica un modello inutile e valori negativi implicano un modello dannoso. Infine, è stata condotta l'analisi della curva di decisione per informare i medici sulla gamma di probabilità di soglia per le quali

il modello di previsione potrebbe avere un valore clinico.¹² Abbiamo quindi calcolato la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo per diversi cutoff raccomandati del test (Figura 2). Abbiamo aderito alla lista di controllo TRIPOD (Rapporto Trasparente di un modello predittivo multivariabile per Diagnosi e Prognosi Individuale) per lo sviluppo del modello di previsione.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Ci sono stati 11.672 pazienti che si sono presentati con sintomi di un'infezione delle vie respiratorie o con altri fattori di rischio per COVID-19 prima del 2 aprile 2020 e che sono stati sottoposti a test secondo il quadro illustrato nella Figura 1. La resa del test è cambiata man mano che i criteri di selezione sono diventati più rigorosi (e-Fig. 1). Tra il 2 e il 16 aprile 2020, 2.295 pazienti sono stati testati in Florida (coorte di convalida della Florida). Le caratteristiche cliniche della coorte di sviluppo e di convalida sono riportate nella Tabella 1.

Risultati del nomogramma

I metodi di imputazione sono stati valutati con 1.000 campioni ripetuti. Abbiamo scoperto che i modelli basati sull'imputazione mediana sembravano sovraper-

formare quelli basati sui dati dall'imputazione multivariata dall'imputazione di equazioni concatenate, quindi l'imputazione mediana è stata selezionata come base del modello finale. Le variabili che abbiamo esaminato, che non aggiungono valore oltre a quelle incluse nel nostro modello finale per la previsione del risultato del test COVID-19, includevano: essere un operatore sanitario nella Cleveland Clinic, affaticamento, produzione di espettorato, mancanza di respiro, diarrea e storia di trapianto. L'indice di concordanza corretto nella coorte di sviluppo era 0,863 (95% CI, 0,852-0,874) e l'IPA era 20,9% (95% CI, 18,1%-23,7%). L'indice di concordanza nella coorte di convalida della Florida era 0,839 (95% CI, 0,817-0,861) e l'IPA era 18,7% (95% CI, 13,6%-23,9%). La Figura 3 mostra le curve di calibrazione nelle coorti di sviluppo e convalida. Nella coorte di sviluppo, il rischio previsto corrisponde alle proporzioni osservate per le previsioni

TABELLA 1] Caratteristiche demografiche e cliniche al basale in 11.672 pazienti che sono risultati positivi vs negativi al COVID-19 nella coorte di sviluppo nel Cleveland Clinic Health System prima del 2 aprile 2020 e a Coorte di convalida di 2.295 pazienti nei pazienti del sistema sanitario della Florida Cleveland Clinic testati tra il 2 e il 16 aprile 2020

Variabile	Coorte di sviluppo			Coorte di convalida della Florida		
	COVID-19 negativo	COVID-19 positivo	Valore p	COVID-19 negativo	COVID-19 positivo	Valore p
N.	10.854	818		2005	290	
Giudizio del medico	773 (99,3)	6 (0,7)	< 0,001	580 (98,5)	9 (1,5)	< 0,001
N. (%)						
Demografica						
Razza, N. (%)			< 0,001			< 0,001
Asiatica	174 (98)	9 (2)		46 (85,2)	8 (14,8)	
Nera	2.138 (91,1)	207 (8,9)		209 (79,8)	53 (20,2)	
Altro	1.194 (92,1)	102 (7,9)		369 (84,6)	67 (15,4)	
Bianca	7.348 (93,6)	500 (6,4)		1.381 (89,5)	162 (10,5)	
Maschi (%)	4.192 (91,0)	415 (9,0)	< 0,001	831 (85,8)	138 (14,2)	0,055
Etnia, N. (%)			< 0,001			< 0,001
Ispanica	505 (91,3)	48 (8,7)		529 (81,4)	121 (18,6)	
Non-ispanica	9.608 (93,2)	697 (6,8)		1.383 (89,6)	160 (10,4)	
Sconosciuta	741 (91,0)	73 (9,0)		93 (91,2)	9 (8,8)	
Fumatori, N. (%)			< 0,001			< 0,001
Attuali fumatori	1.593 (97,7)	37 (2,3)		67 (91,8)	6 (8,2)	
Precedenti fumatori	2.692 (93,0)	202 (7,0)		366 (81,3)	84 (18,7)	
No	5.141 (92,1)	440 (7,9)		626 (87,4)	90 (12,6)	
Sconosciuto	1.428 (91,1)	139 (8,9)		946 (89,6)	110 (10,4)	
Età, media (IQR), anni	46,89	54,23	< 0,001	56,02	51,60	< 0,001
Mancante: 0,3%	[31,57-62,85]	[38,81-65,94]		[41,95-67,52]	[36,69-63,08]	
Storia di esposizione: Sì,						
N. (%)						
Esposto a COVID-19?	1.510 (94,5)	88 (4,5)	0,013	492 (68,5)	226 (31,5)	< 0,001
Membri familiari con COVID-19?	911 (94,1)	57 (5,9)	0,174	467 (68,9)	211 (31,1)	< 0,001
Sintomi di esordio:						
Sì, N. (%)						
Tosse?	2.782 (95,5)	130 (4,5)	< 0,001	609 (70,8)	251 (29,2)	< 0,001
Febbre?	1.918 (94,6)	110 (5,4)	< 0,001	532 (69,9)	229 (30,1)	< 0,001
Astenia?	1.472 (94,4)	87 (5,6)	< 0,001	406 (68,4)	188 (31,6)	< 0,001
Produzione di secrezioni?	929 (96,0)	38 (4,0)	< 0,001	343 (68,2)	160 (31,8)	< 0,001
Sintomi simil-influenzali?	1.813 (94,3)	108 (5,7)	0,011	507 (70,7)	210 (29,3)	< 0,001
Dispnea?	1.578 (96,0)	64 (4,0)	< 0,001	462 (75,5)	150 (24,5)	< 0,001
Diarrea?	629 (95,0)	33 (5,0)	0,043	347 (69,5)	152 (30,5)	< 0,001
Perdita di appetito?	671 (93,4)	47 (6,6)	0,671	343 (67,0)	169 (33,0)	< 0,001
Vomito?	536 (97,1)	16 (2,9)	< 0,001	309 (73,2)	113 (26,8)	< 0,001
Comorbidità						
BMI, media (IQR), Kg/m ²	28,46	29,23	0,001	27,60	28,91	0,037
Dato mancante: 43,3%	[23,90-33,94]	[25,86-33,78]		[23,49-31,05]	[24,81-33,60]	
BPCO/enfisema?	304 (96,2)	12 (3,8)	0,031	36 (94,7)	2 (5,3)	0,257
Sì, N. (%)						
Asma? Sì, N. (%)	2.761 (94,9)	147 (5,1)	< 0,001	176 (91,7)	16 (8,3)	0,078

(Continua)

TABELLA 1] (Continuo)

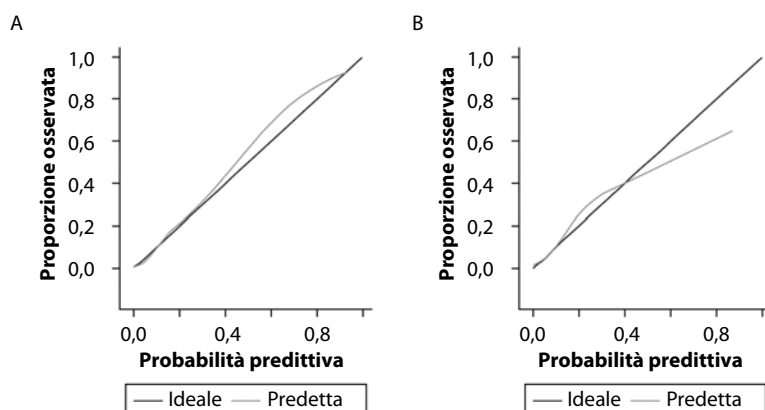
Variabile	Coorte di sviluppo			Coorte di convalida della Florida		
	COVID-19 negativo	COVID-19 positivo	Valore p	COVID-19 negativo	COVID-19 positivo	Valore p
Diabete mellito? Sì, N. (%)	2.486 (93,0)	188 (7,0)	0,993	224 (86,2)	36 (13,8)	0,6
Ipertensione? Sì, N. (%)	4.324 (92,7)	342 (7,3)	0,283	460 (86,3)	73 (13,7)	0,444
Malattia arteriosa Coronarica? Sì, N. (%)	1.325 (93,6)	90 (7,4)	0,336	141 (97,9)	3 (2,1)	< 0,001
Scompenso cardiaco? Sì, N. (%)	1.170 (94,7)	66 (5,3)	0,018	88 (96,7)	3 (3,3)	0,01
Cancro? Sì, N. (%)	1.616 (93,7)	108 (6,8)	0,208	245 (92,8)	19 (7,2)	0,006
Storia di trapianto? Sì, N. (%)	190 (96,4)	7 (3,6)	0,046	43 (95,6)	2 (4,4)	0,149
Sclerosi multipla? Sì, N. (%)	96 (91,4)	9 (8,6)	0,661	8 (88,9)	1 (11,1)	1
Malattie del tessuto connettivo? Sì, N. (%)	3.505 (94,5)	203 (5,5)	< 0,001	41 (89,1)	5 (10,9)	0,889
Malattie infiammatorie intestinali? Sì, N. (%)	943 (95,6)	45 (4,4)	0,002	34 (81,0)	8 (19,0)	0,304
Malattie immunosopres- sive? Sì, N. (%)	1.557 (94,5)	91 (5,5)	0,012	163 (92,6)	13 (7,4)	0,039
Storia di vaccinazione? Sì, N. (%)						
Vaccinazione influenzale?	5.940 (93,9)	384 (6,1)	< 0,001	328 (91,6)	30 (8,4)	0,011
Vaccinazione pneumococcica polisaccaridica?	2.667 (95,2)	135 (4,8)	< 0,001	115 (92,0)	10 (8,0)	0,143
Esami di laboratorio alla diagnosi						
Piastrine pre-test, media (IQR), U/L Dato mancante: 67,3%	245,00 [189,00-304,00]	190,00 [154,00-241,50]	< 0,001	236,00 [180,00-304,00]	213,50 [173,00-286,75]	0,698
AST pre-test, media (IQR), U/L Dato mancante: 72,9%	23,00 [17,00-34,00]	32,00 [24,25-47,00]	< 0,001	22,00 [18,00-34,50]	31,00 [21,00-53,25]	0,146
BUN pre-test, media (IQR), mg/dL Dato mancante: 67,2%	15,00 [11,00-23,00]	14,00 [10,00-22,00]	0,099	18,00 [13,00-27,25]	12,00 [8,25-15,50]	0,003
Cloro pre-test, media (IQR), mmol/L Dato mancante: 67,2%	101,00 [97,00-103,00]	99,00 [96,00-102,00]	< 0,001	100,00 [96,00-102,00]	97,50 [92,75-99,25]	0,026
Creatinina pre-test, media (IQR), mg/dL Dato mancante: 67,2%	0,90 [0,71-1,21]	1,01 [0,79-1,29]	< 0,001	0,94 [0,77-1,45]	0,92 [0,87-1,03]	0,677
Ematocrito pre-test, media (IQR), % Dato mancante: 67,3%	39,10 [34,20-43,00]	40,60 [37,15-43,85]	< 0,001	36,80 [32,20-41,00]	38,50 [36,02-43,20]	0,221

(Continua)

Variabile	Coorte di sviluppo			Coorte di convalida della Florida		
	COVID-19 negativo	COVID-19 positivo	Valore p	COVID-19 negativo	COVID-19 positivo	Valore p
Potassio pre-test, media (IQR), mmol/L Dato mancante: 67,3%	4,00 [3,80-4,40]	4,00 [3,70-4,20]	< 0,001	4,10 [3,90-4,60]	4,15 [3,90-4,35]	0,808
Farmaci domiciliari						
Trattamento immunosoppressivo? Sì (%)	423 (97,2)	12 (2,8)	0,001	97 (83,6)	19 (16,4)	0,271
Farmaci antiinfiammatori non-steroidi? Sì (%)	3.084 (95,1)	162 (5,0)	< 0,001	156 (94,0)	10 (6,0)	0,011
Steroidi? Sì (%)	2.317 (95,5)	109 (4,5)	< 0,001	135 (93,8)	9 (6,2)	0,024
Carvedilolo? Sì (%)	333 (96,2)	13 (3,8)	0,022	27 (100,0)	0	0,09
ACE inibitori? Sì (%)	805 (93,3)	58 (6,7)	0,784	60 (89,6)	7 (10,4)	0,718
ARB? Sì (%)	585 (91,7)	53 (8,3)	0,214	78 (90,7)	8 (9,3)	0,434
Melatonina? Sì (%)	513 (97,0)	16 (3,0)	< 0,001	18 (100,0)	0	0,206
Influencer sociali della salute						
Popolazione/Km ² , media (IQR) Dato mancante: 0,1%	3,06 [2,69-3,36]	3,08 [2,72-3,37]	0,24	3,20 [3,02-3,35]	3,28 [3,12-3,42]	< 0,001
Reddito medio x \$ 1.000, media (IQR), \$ Dato mancante: 0,1%	55,61 [38,73-78,56]	60,46 [42,77-84,24]	< 0,001	66,28 [53,41-89,11]	59,07 [47,59-75,56]	< 0,001
Popolazione per unità abitativa, media (IQR), N. Dato mancante: 0,1%	2,21 [1,88-2,56]	2,25 [1,89-2,59]	0,038	2,47 [1,83-2,87]	2,61 [2,11-2,92]	0,001

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccante il recettore dell'angiotensina; AST = aspartato aminotransferasi; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; IQR = range interquartile.

Figura 3 – Curve di calibrazione per modello predittivo di probabilità di un test positivo. L'asse x mostra le probabilità predittive generate dal modello statistico e l'asse y mostra la frazione dei pazienti che erano COVID-19 positivi al dato probabilistico previsto. La linea di 45 gradi indica quindi una calibrazione perfetta, per esempio una probabilità prevista di 0,2 è associata a una proporzione effettiva osservata di 0,2. La linea grigia continua indica la relazione del modello con il risultato. Più la linea è vicina alla linea dei 45-gradi, più si avvicina la probabilità prevista del modello alla proporzione effettiva. A, curva di calibrazione nella coorte di sviluppo di 11.672 pazienti testati alla Cleveland Clinic Health System prima del 2 aprile. B, curva di calibrazione nella Florida Validation Cohort (2.295 pazienti testati nella Cleveland Clinic Florida dal 2-16 aprile 2020). Come dimostrato, c'è una eccellente corrispondenza tra la probabilità predetta di un test positivo e la frequenza osservata della positività COVID-19 in entrambe le coorti. Si veda la legenda di Figura 1 per la spiegazione delle abbreviazioni.



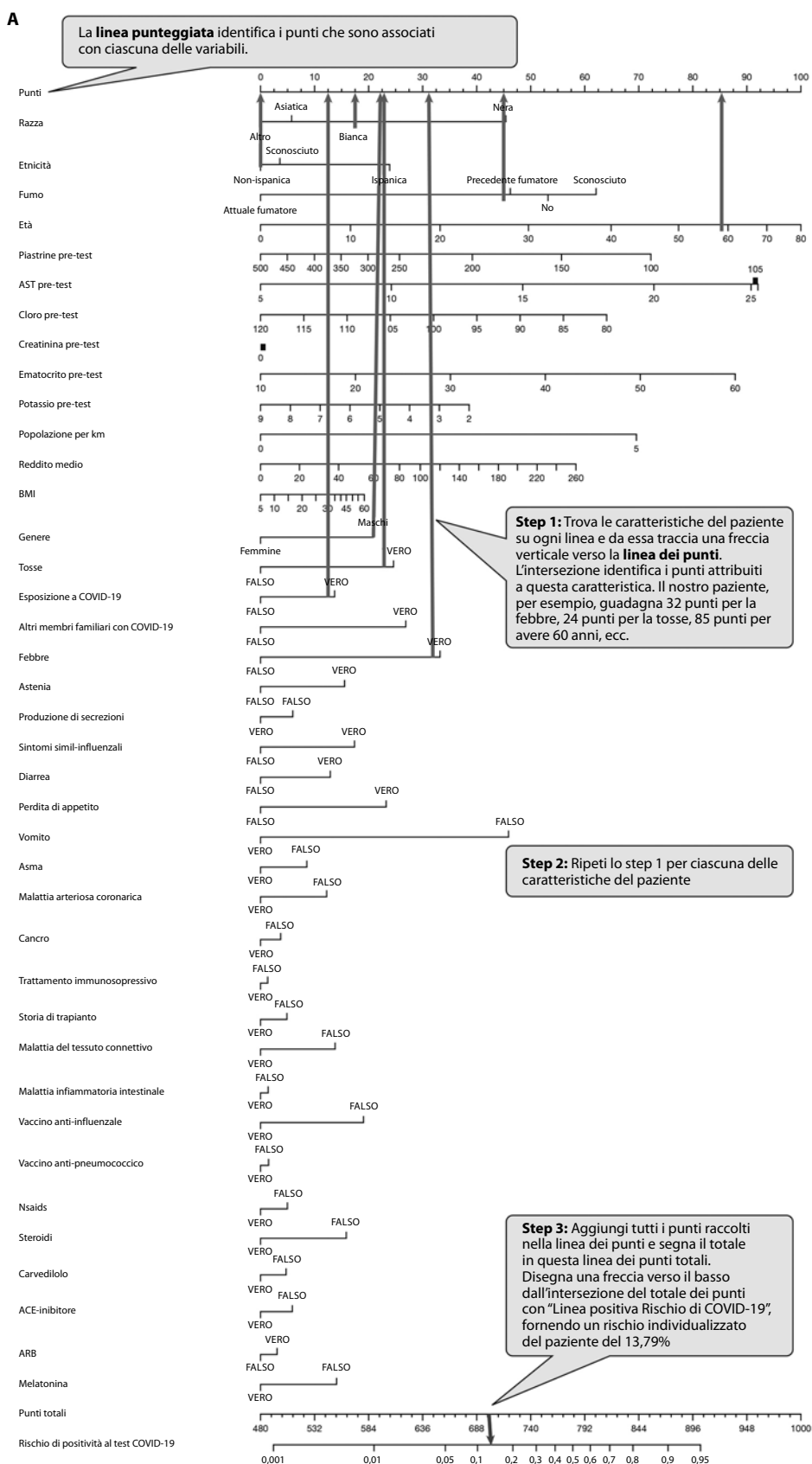


Figura 4 – La versione grafica del modello (A) e il corrispondente calcolatore di rischio online (B).¹³

(continua nella pagina successiva)

B
Prevedere il risultato del test

Età
60

Razza
Bianca

Etnia
Non-ispatica

Genere
Maschile

Fumo
Precedente fumatore

BMI
21

CAP
44124

Digitale 5 cifre del CAP
44124

Sintomi e rischi
Esposto a COVID-19 x Altri familiari con COVID-19 x Tosse x Febbre x

Comorbidità
Malattia arteriosa coronarica x

Vaccino polmonite anti-pneumococcica
No

Vaccino influenzale
No

Farmaci pre-test
Melatonina x

Piastine? AST? CL? Creatinina? Ematocrito? Potassio?

Step 1: inserire i dati del paziente

Step 2: eseguire il calcolo

Step 3: ottenere predizione individualizzata

Probabilità prevista
13,79%

Esclusione di responsabilità
Nessun consiglio medico. ANCHE SE ALCUNI CONTENUTI POSSONO ESSERE FORNITI DA SOGGETTI DELLA PROFESSIONE MEDICA, RICONOSCIAMO CHE LA FORNITURA DI TALI CONTENUTI NON CREA UN RAPPORTO MEDICO PROFESSIONALE-PAZIENTE E NON COSTITUISCHE UN PARERE, CONSULENZA MEDICA, DIAGNOSI PROFESSIONALE, SERVIZIO O TRATTAMENTO DI ALCUNA CONDIZIONE. L'accesso alle informazioni generali è fornito solo per scopi educativi medici, attraverso questo sito e collegamenti ad altri siti. Il contenuto non è raccomandato o approvato da alcun medico o operatore sanitario. Le informazioni e i contenuti forniti non sostituiscono l'assistenza medica o professionale e non si devono utilizzare le informazioni al posto di una visita, chiamata, consulto o consiglio del proprio medico o altro operatore sanitario. Sei responsabile di qualsiasi consiglio, corso di trattamento, diagnosi o qualsiasi altra informazione, servizio o prodotto ottenuto attraverso questo sito.

Cleveland Clinic

Homepage | Contatti Us

Figura 4 – Continuo. L'esempio per entrambi è un maschio bianco di 60 anni, ex fumatore, che si è presentato con tosse, febbre e una storia nota di un familiare con COVID-19. Ha una malattia coronarica, quest'anno non ha ricevuto vaccinazioni contro l'influenza o la polmonite pneumococcica e assume solo melatonina per conciliare il sonno. Nessun test di laboratorio è stato eseguito al momento del test COVID-19. Il suo rischio previsto di risultare positivo del 13,79%. Se la razza viene modificata in nero, con tutte le altre variabili che rimangono costanti, il suo rischio relativo quasi raddoppia fino a un valore assoluto del 23,95%. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccante del recettore dell'angiotensina; AST = aspartato aminotransferasi; FANS = farmaco antinfiammatorio non steroideo. Si veda la legenda della Figura 1 per la spiegazione delle altre abbreviazioni.

basse prima che il modello inizi a prevedere in eccesso a livelli di rischio elevato.

La calibrazione nella coorte di convalida della Florida è accettabile, sebbene le previsioni > 40% diventino troppo alte all'aumentare della probabilità prevista.

Definizione di cutoff

Dato che lo strumento fornisce una probabilità che un singolo soggetto risulti positivo, la sfida è utilizzare lo strumento nella pratica. Questo di solito richiederebbe la scelta di un limite al di sotto del quale il rischio è sufficientemente basso da non consentire il test del soggetto. La Figura 2 mostra il compromesso tracciando la proporzione di test negativi evitati rispetto alla proporzione di test positivi mantenuti all'aumentare del cutoff. Un'analisi della curva di decisione ha mostrato che, se la soglia di azione è $\geq 1,3\%$, il modello non è migliore del semplice presupposto che tutti siano "ad alto rischio". Tuttavia, una volta che la soglia diventa > 1,3%, è preferibile utilizzare il modello per determinare chi è ad alto rischio. Il nomogramma e la sua versione online sono mostrati in Figura 4.¹³

Discussione

La pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto significativo sul mondo, cambiando la pratica medica e la nostra società. Alcuni Paesi si stanno ora ripren-

dendo, ma molte regioni hanno appena iniziato a risentirne. Negli Stati Uniti, alcuni Stati si stanno ancora preparando per un "aumento" che può sopraffare il sistema di erogazione dell'assistenza sanitaria, mentre altri si stanno preparando a "riaprire" e revocare le misure di distanziamento sociale. In una situazione di "pre-picco", le risorse necessarie per affrontare ogni fase della traiettoria di un paziente attraverso il COVID-19 sono limitate, a partire dai test sino al ricovero e alla Terapia Intensiva, se necessario. In una situazione di "pre-riapertura", gli strumenti per identificare meglio le persone che sono a rischio di contrarre COVID-19 sono estremamente necessari per informare la politica.

Abbiamo sviluppato il registro COVID-19 della Cleveland Clinic per includere tutti i pazienti che sono stati testati per COVID-19 (piuttosto che solo quelli con la malattia) per comprendere meglio l'epidemiologia della malattia e per sviluppare nomogrammi, che sono strumenti che vanno oltre le descrizioni di coorte per individualizzare il rischio predittivo per un dato paziente. Ciò potrebbe potenziare gli operatori sanitari in prima linea e informare il processo decisionale, con un impatto immediato sull'assistenza clinica. Presentiamo qui il nostro primo nomogramma di questo tipo, che predice il rischio di un test COVID-19 positivo. Vogliamo sottolineare che il nostro lavoro non deve essere interpretato come "accettazione" o razionalizzazione di una inadeguata capacità diagnostica. Il nostro strumento

non dovrebbe ridurre la pressione sulla capacità di fare ciò che è giusto clinicamente per i singoli pazienti ampliando le capacità di test.

Sfida diagnostica COVID-19

La letteratura clinica disponibile sul COVID-19 si basa principalmente su piccole serie di casi o studi di coorte descrittivi di pazienti già documentati per avere COVID-19¹⁴⁻²³: questo fornisce alcune informazioni sulla popolazione che può essere a maggior rischio di esiti avversi se viene infettata dal virus, ma fornisce poche informazioni su chi è più a rischio di contrarre l'infezione. La percentuale di test COVID negativi è diminuita in modo significativo nella popolazione di pazienti con linee guida diagnostiche più rigide (e-Fig. 1), ma la resa è rimasta molto bassa, il che suggerisce che la nostra capacità di differenziare clinicamente COVID-19 da altre malattie respiratorie nelle prime fasi della malattia è limitata, supportando ulteriormente la necessità di strumenti migliori per individualizzare le indicazioni dei test.

Fattori di rischio COVID-19

Alcuni dei nostri predittori per lo sviluppo di COVID confermano la letteratura precedente. Per esempio, confermiamo un recente rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che suggerisce che gli uomini potrebbero essere a più alto rischio di contrarre COVID-19,²⁴ che si ritiene rifletta il rischio ormonale o genetico sottostante. Il nostro riscontro di un rischio più elevato di COVID-19 con l'avanzare dell'età può essere spiegato dai noti cambiamenti legati all'età nel sistema angiotensina-renina nei topi²⁵ e nell'uomo,²⁶ che possono facilitare l'infezione con il virus SARS-CoV-2, che si lega alle cellule ospiti attraverso i recettori dell'angiotensina. Un membro della famiglia con COVID-19 ha anche aumentato il rischio di risultare positivo nella nostra coorte, il che è coerente con il clustering di malattie familiari osservato in Cina ed evidenzia i limiti delle strategie di contenimento della malattia che si concentrano sul blocco domestico senza isolamento di individui malati. Inoltre, il nostro studio fornisce diverse intuizioni che sono rese possibili dalla nostra ampia dimensione del campione e dalla nostra inclusione di una coorte di controllo di pazienti risultati negativi per COVID. Il seguente elenco include risultati critici che alla fine erano rilevanti per le prestazioni del nostro modello.

- (1) Il minor rischio di essere COVID positivi negli individui asiatici rispetto agli individui bianchi nella nostra coorte è intrigante, dati i tassi più elevati

di diffusione e gravità della malattia che sono stati osservati nell'emisfero occidentale rispetto alla Cina.

- (2) Anche il minor rischio osservato con il vaccino pneumococcico polisaccaridico e il vaccino antinfluenzale è un riscontro unico. Il meccanismo potrebbe essere biologico, correlato possibilmente all'attivazione sostenuta documentata di Toll-Like Receptor 7 del vaccino influenzale²⁷: il Toll-Like Receptor 7 è fondamentale per il legame dei virus respiratori a RNA a filamento singolo, come SARS-CoV-2, e può quindi spiegare una certa protezione incrociata. In alternativa, questa correlazione potrebbe semplicemente riflettere pratiche sanitarie più sicure in generale per le persone che cercano e ottengono la vaccinazione.
- (3) Il rischio più elevato osservato con uno stato socioeconomico scadente. Utilizzando il codice postale, il nostro team è stato in grado di dedurre la popolazione stimata per chilometro quadrato e il reddito medio stimato dal set di dati dell'American Community Survey di 5 anni. L'anno di fine del set di dati di 5 anni è stato il 2018. Il ruolo critico svolto da queste variabili nel nostro modello finale sottolinea l'importanza degli influencer della salute sui social e la loro influenza sulle disparità nei risultati dell'assistenza sanitaria.
- (4) Il più potenzialmente incisivo è il rischio ridotto di essere risultati positivi nei pazienti che assumevano melatonina, carvedilolo e paroxetina, che sono farmaci identificati in studi di riproposizione di farmaci per avere un potenziale beneficio contro COVID-19.⁶ La melatonina regola l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), in modo tale che una maggiore occupazione dei recettori ACE2 competa con l'attaccamento virale della SARS-CoV-2 ai recettori e ne blocchi l'ingresso.⁶ Recentemente è stato scoperto che il carvedilolo inibisce la proliferazione e la contrazione indotte da ACE2 nelle cellule stellate epatiche attraverso il meccanismo rhoa/rho-chinasi.²⁸ Non è chiaro se abbia effetti simili su ACE2 nell'endotelio polmonare. Dato che ACE2 è fondamentale nei risultati fisiopatologici dell'infezione da SARS-CoV-2, i nostri risultati sono intriganti.

Questi risultati dovrebbero essere riprodotti e convalidati negli studi clinici prima di poter valutare il loro pieno significato. Quando si interpreta il nostro modello multivariabile, è importante riconoscere che un singolo predittore non può essere interpretato isolatamente. Per esempio, è artificioso affermare che un farmaco riduce il rischio perché, in realtà, altre variabili tendono a essere diverse per un paziente che assume o meno

un farmaco. Spostare un paziente su un asse del nomogramma, mantenendo costanti tutti gli altri assi, è ipotetico, perché è probabile che si muova su altri assi quando viene spostato su uno. Questo è il caso di tutti i modelli di previsione statistica multivariabile.

Prestazioni del nomogramma

Le prestazioni del modello, misurate dall'indice di concordanza, sono molto buone nello sviluppo e nella coorte di convalida (c -statistica = 0,863 e 0,839, rispettivamente). Questo livello di discriminazione è chiaramente superiore al lancio di una moneta o assumendo che tutti i pazienti siano a rischio equivalente (entrambe le statistiche $c = 0,5$). La calibrazione interna del modello è eccellente con probabilità predette basse (Fig. 3), ma una certa regressione media è evidente con previsioni > 40% circa nella coorte di convalida. Sembrerebbe poco preoccupante che il modello preveda in modo eccessivo il rischio a quel livello, perché questo è un rischio notevolmente elevato clinicamente e probabilmente oltre una soglia di azione. Inoltre, la metrica che considera la calibrazione, il valore IPA, conferma che il modello prevede meglio del caso o addirittura di nessun modello. Le buone prestazioni del nostro modello in una regione geograficamente distinta (Florida) e nel tempo (coorte di convalida in pazienti testati in un periodo successivo) suggeriscono che i modelli e i predittori identificati nel nostro modello sono probabilmente coerenti tra i sistemi sanitari e le regioni, piuttosto che specifici alla unica diffusione del virus all'interno delle strutture sociali di Cleveland.

Utilità clinica

Come con qualsiasi strumento predittivo, l'utilità di un nomogramma dipende dal contesto clinico. L'analisi della curva di decisione suggerisce che, se l'obiettivo è distinguere i pazienti con un rischio dell'1,3% (o un cutoff più alto) rispetto a quelli a rischio più elevato, il modello di previsione è utile. In altre parole, l'utilizzo del modello per determinare chi testare rileva più veri positivi per test eseguito rispetto a testare tutti, fintanto che si è disposti a testare 1.000 soggetti per rilevare 13 casi. Qualsiasi scelta di cutoff implica compromessi tra evitare test negativi e mancare casi positivi (Fig. 2). L'utilizzo di un limite di previsione basso (< 1,3% dallo strumento) come trigger per ordinare i test ci consentirà di continuare a identificare la stragrande maggioranza dei casi positivi COVID (supponendo di mantenere costanti gli altri nostri criteri di selezione per i test) evitando di testare un'ampia percentuale di pazienti che sono effettivamente COVID negativi. Ciò può essere

appropriato quando le forniture di test sono abbondanti e si desidera esaminare in modo completo l'entità del COVID-19 nella popolazione. Al contrario, in un contesto con risorse limitate (per esempio, un ospedale che deve affrontare un aumento), un cutoff dell'1,3% può essere più appropriato per evitare test non necessari.

Limitazioni dello studio

I test di reazione a catena della polimerasi della trascrittasi inversa disponibili in tempo reale dei tamponi nasofaringei sono stati utilizzati tipicamente per la diagnosi, ma i dati suggeriscono prestazioni non ottimali del test perché ha rilevato solo il virus SARS-CoV-2 nel 63% dei tamponi nasali e nel 32% dei tamponi faringei in pazienti con malattia nota.⁴ Nel nostro studio, abbiamo eseguito entrambi i tamponi, sperando di affrontare almeno in parte questa limitazione. Sebbene abbiamo eseguito la convalida del nostro modello in una coorte distinta dal punto di vista temporale e geografico, riconosciamo il fatto che i nostri risultati dipendono dal momento e dal luogo in cui sono stati raccolti i dati. Con l'evolversi della pandemia, i nostri risultati potrebbero non riflettere la distribuzione aggiornata del virus in una determinata regione e il nostro modello dovrà essere aggiornato. Per accogliere una sempre maggiore prevalenza di COVID-19, il modello dovrà essere ricalibrato e rimontato nel tempo. Il nostro calcolatore del rischio online è disponibile al pubblico, ma l'integrazione diretta con la cartella clinica elettronica può migliorarne ulteriormente l'utilità. Il calcolatore online rifletterà questo aggiornamento. Il nostro studio non è progettato per valutare il problema reale delle disparità sanitarie, che richiederebbe un approccio basato sulla popolazione per lo studio dell'erogazione dell'assistenza sanitaria che esula dallo scopo del lavoro qui presentato. Le nostre conclusioni dipendono fortemente dall'accesso ai siti di test e dagli ordini dei medici piuttosto che dai predittori di risultati positivi basati sulla popolazione.

Interpretazione

Forniamo un calcolatore del rischio online che può identificare efficacemente il rischio individualizzato di un test COVID-19 positivo. Tale strumento fornisce un vantaggio immediato ai pazienti e agli operatori sanitari in quanto dobbiamo far fronte all'aumento della domanda prevista e alle risorse limitate, ma non elimina la necessità critica di test adeguati. La scarsità di risorse non deve essere accettata come un fatto inalterabile e dovremmo resistere all'inevitabilità della mancanza di risorse e alle disuguaglianze nell'assistenza sanitaria. Forniamo anche alcuni approfondimenti meccanicistici e terapeutici.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: L. J. è il garante della proposta e ha partecipato alla ricerca della letteratura, figure, disegno dello studio, raccolta dati, interpretazione e scrittura dei dati; X. J. ha partecipato ad analisi di dati e cifre; A. M. ha partecipato alla raccolta e all'analisi dei dati; S. E. ha partecipato all'interpretazione dei dati, progettazione dello studio e scrittura; B.P. R., S. G. e J. B. Y. hanno partecipato all'interpretazione dei dati e alla scrittura e M. W. K. ha partecipato alla ricerca bibliografica, progettazione dello studio, interpretazione dei dati, analisi dei dati e scrittura.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno segnalato a CHEST quanto segue: A. M. segnala le sovvenzioni di Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis e National Institutes of Health (NIH), al di fuori del lavoro presentato. M. W. K. segnala le sovvenzioni di Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis e NIH, consulenza per Stratify Genomics e RenatlyxAI, al di fuori del lavoro presentato. Nessuna dichiarazione (L. J., X. J., S. E., B. P. R., S. G., J. B. Y.).

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

Informazioni aggiuntive: La e-Appendice e la e-Figura sono reperibili nella sezione "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

- Callaway E, Cyranoski D, Mallapaty S, Stoye E, Tollefson J. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature*. March 18, 2020. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00758-2>. Accessed March 21, 2020.
- Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic testing for the novel coronavirus. *JAMA*. 2020;323(15):1437-1438.
- Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 - studies needed. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1194-1196.
- Wang W, Xu Y, Gao R. SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.
- Kattan MW. Nomograms: introduction. *Semin Urol Oncol*. 2002;20(2):79-81.
- Zhou Y, Hou Y, Shen J, et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov*. 2020;6:14.
- Millinovich A, Kattan MW. Extracting and utilizing electronic health data from Epic for research. *Ann Transl Med*. 2018;6(3):42.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap): a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381.
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
- Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor B, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247(18):2543-2546.
- Kattan MW, Gerds TA. The index of prediction accuracy: an intuitive measure useful for evaluating risk prediction models. *Diagn Progn Res*. 2018;2:7.
- Steyerberg E, Vickers A, Cook N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-138.
- Cleveland Clinic. Predict COVID-19 test result. <https://riskcalc.org/COVID19/>. Accessed June 30, 2020.
- Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-1009.
- Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. Epidemiological and clinical predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa322.
- Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10229):1014-1015.
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24(1):108.
- Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa272.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. In press.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
- World Health Organization. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>. Accessed March 28, 2020.
- Yoon HE, Kim EN, Kim MY, et al. Age-associated changes in the vascular renin-angiotensin system in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:6731093.
- Ogbadu J, Singh G, Gupta K, Mehra K, Sen P. Ageing reduces angiotensin II type 1 receptor antagonism mediated pre-conditioning effects in ischemic kidneys by inducing oxidative and inflammatory stress. *Exp Gerontol*. 2020;135:110892.
- Goff PH, Hayashi T, Martinez-Gil L, et al. Synthetic toll-like receptor 4 (TLR4) and TLR7 ligands as influenza virus vaccine adjuvants induce rapid, sustained, and broadly protective responses. *J Virol*. 2015;89(6):3221-3235.
- Wu Y, Li Z, Wang S, Xiu A, Zhang C. Carvedilol inhibits angiotensin ii-induced proliferation and contraction in hepatic stellate cells through the RhoA/Rho-Kinase pathway. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7932046.

Il ruolo dell'imaging del torace nella gestione del paziente durante la pandemia da COVID-19

Multinational Consensus Statement della Fleischner Society

Geoffrey D. Rubin, MD, MBA; Christopher J. Ryerson, MD, MAS; Linda B. Haramati, MD; Nicola Sverzellati, MD, PhD; Jeffrey P. Kanne, MD; Suhail Raoof, MD; Neil W. Schluger, MD; Annalisa Volpi, MD; Jae-Joon Yim, MD; Ian B. K. Martin, MD, MBA; Deverick J. Anderson, MD, MPH; Christina Kong, MD; Talissa Altes, MD; Andrew Bush, MD; Sujal R. Desai, MD; Jonathan Goldin, MD, PhD; Jin Mo Goo, MD, PhD; Marc Humbert, MD, PhD; Yoshikazu Inoue, MD, PhD; Hans-Ulrich Kauczor, MD; Fengming Luo, MD; Peter J. Mazzone, MD, MPH; Mathias Prokop, MD, PhD; Martine Remy-Jardin, MD, PhD; Luca Richeldi, MD, PhD; Cornelia M. Schaefer-Prokop, MD; Noriyuki Tomiyama, MD, PhD; Athol U. Wells, MD, PhD; Ann N. Leung, MD

Con oltre 900.000 casi confermati nel mondo e all'incirca 50.000 decessi nel corso dei primi tre mesi del 2020, la pandemia da coronavirus (COVID-19) si è sviluppata come una crisi dei sistemi sanitari senza precedenti. La diffusione del COVID-19 è stata eterogenea, portando ad avere in alcune regioni trasmissione sporadica e relativamente poche ospedalizzazioni da COVID-19 e in altre diffusione comunitaria e conseguente elevatissimo numero di casi critici. Per queste regioni, l'erogazione delle cure è stata perturbata da risorse limitate nella diagnostica, disponibilità di posti letto, fornitura di ventilatori e da personale sanitario che è stato contagiato per mancanza di presidi di protezione individuale. Sebbene i casi lievi di malattia emulino le infezioni virali delle alte vie aeree, le alterazioni respiratorie diventano principale fonte di morbilità e mortalità con il progredire della patologia. L'imaging toracico con radiografia del torace e TC sono strumenti fondamentali per la diagnosi e la gestione della patologia ma il loro ruolo nel management del paziente COVID-19 non è stato valutato nei molteplici aspetti delle severità della patologia respiratoria, nella stima della probabilità pre-test, come fattore di rischio per la progressione di malattia e della limitazione di risorse essenziali. Per evidenziare questi fattori, un gruppo multidisciplinare composto da esperti radiologi e pneumologi da 10 diversi Paesi ha gestito pazienti con COVID-19 mediante uno spettro di diversi sistemi sanitari valutando l'utilità dell'imaging nel contesto di tre scenari in cui variavano fattori di rischio, condizioni di popolazione e vincoli di risorse. Quattordici domande chiave, corrispondenti a 11 punti decisionali all'interno di tre diversi scenari e tre contesti clinici aggiuntivi, sono state valutate dal gruppo di esperti in base al valore previsto dell'informazione che ci si aspettava che l'imaging toracico fornisse. I risultati sono stati elaborati, creando cinque raccomandazioni principali e tre aggiuntive per guidare il personale medico nell'utilizzo della radiografia e della TC del torace nella gestione del COVID-19.

CHEST Edizione Italiana 2020; 3:23-33

ABBREVIAZIONI: COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; DPI = dispositivo di protezione individuale; RT-PCR = reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2

AFFILIAZIONI: Dal Department of Radiology (Dr Rubin), Duke University School of Medicine, Durham, NC; Department of Medicine (Dr Ryerson), University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada;

Department of Radiology (Dr Haramati), Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY; Dipartimento di Scienze Radiologiche (Dr Sverzellati), Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia; Department of Radiology (Dr Kanne), University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI; Division of Pulmonary, Critical Care & Sleep Medicine (Dr Raoof), Lenox Hill Hospital, New York, NY;

Sommario

Strutturata intorno a tre scenari e tre situazioni chiave, questo consensus di Fleischner descrive il contesto per l'uso dell'imaging al fine di guidare la gestione del paziente durante la pandemia della malattia da coronavirus 2019 in diversi aspetti pratici, diverse fasi di focolaio epidemico e condizioni di diverse disponibilità di risorse.

Concetti essenziali

- L'imaging non è indicato nei pazienti sospettati di avere malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) e caratteristiche cliniche lievi a meno che non siano a rischio di progressione della malattia.
- L'imaging è indicato in un paziente con COVID-19 e peggioramento dello stato respiratorio.
- In un contesto di risorse limitate, l'imaging è indicato per il triage medico di pazienti sospetti di COVID-19 che si presentano con caratteristiche cliniche moderate-gravi e una probabilità di malattia pre-test elevata.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine (Dr Schluger), Columbia University Irving Medical Center, New York, NY; 1° Anestesia e Rianimazione (Dr Volpi), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italia; Division of Pulmonary and Critical Medicine (Dr Yim), Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; Department of Emergency Medicine (Dr Martin), The Medical College of Wisconsin School of Medicine, Milwaukee, WI; the Duke Center for Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention (Dr Anderson), Duke University Medical Center, Durham, NC; Department of Pathology and Clinical Laboratory Medicine (Dr Kong), Stanford University Medical Center, Stanford, CA; Department of Radiology (Dr Altes), University of Missouri, Columbia, MO; Department of Paediatrics and Paediatric Respiratory (Dr Bush), Royal Brompton Hospital, London, England; Department of Radiology (Dr Desai), Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, England; National Heart and Lung Institute (Dr Desai), Imperial College, London, England; Department of Radiology (Dr Goldin), David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, CA; Department of Radiology (Dr Goo), Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; Department of Respiratory and Intensive Care Medicine (Dr Humbert), Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Francia; Department of Pathology (Dr Inoue), National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Osaka, Giappone; Department of Diagnostic and Interventional Radiology (Dr Kauczor), University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; Department of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Luo), West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, China; Respiratory Institute (Dr Mazzone), Cleveland Clinic, Cleveland, OH; the Department of Radiology and Nuclear Medicine (Dr Prokop), Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; Department of Thoracic Imaging-Hospital Calmette (Dr Remy-Jardin), University Centre of Lille, Lille, Francia; U.O.C. Pneumologia (Dr Richeldi), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; Department of Radiology and Nuclear Medicine (Dr Schaefer-Prokop), Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands; the Department of Radiology (Dr Tomiyama), Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Giappone; Department of Pulmonary Medicine (Dr Wells), Royal Brompton Hospital, London, England; Department of Radiology (Dr Leung), Stanford University School of Medicine, Stanford, CA.

Nota dell'Editore: Questo articolo è pubblicato simultaneamente su Radiology.

CORRISPONDENZA: Geoffrey D. Rubin, MD, MBA, Department of Radiology, Duke University School of Medicine, Box 3808, Durham, NC 27705; e-mail: grubin@duke.edu

© 2020 American College of Chest Physicians, pubblicato da Elsevier Inc; RSNA.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003>

CHEST 2020; 158(1):106-116

Il giorno 11 marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ufficialmente dichiarato la rapida diffusione globale della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) come pandemia e ha chiesto un'azione internazionale urgente in quattro aree chiave: preparare ed essere pronti; rintracciare, proteggere e trattare; ridurre la trasmissione; sperimentare e imparare.¹ Alla data di stesura del presente articolo (1 aprile 2020), vi sono oltre 900.000 casi confermati di COVID-19 e quasi 50.000 morti in 205 Paesi in tutto il mondo, con la maggior parte dei casi concentrata in quattro Paesi: Stati Uniti, Italia, Spagna e Cina.^{2,3} Con larga trasmissione comunitaria ormai consolidata in diversi continenti, l'obiettivo pubblico di salute dell'OMS è passato dal contenimento alla mitigazione dell'impatto della pandemia. Di conseguenza, le strategie sono ora concentrate sugli sforzi per ridurre incidenza, morbilità e mortalità da COVID-19 spezzando la catena di trasmissione umana attraverso il distanziamento sociale e la quarantena imposta.

Test diagnostici

Il rapido riconoscimento e contenimento dell'infezione causata dalla nuova sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è stato ostacolato dalla necessità di sviluppo, produzione di massa e ampia diffusione del test diagnostico molecolare richiesto, un dosaggio mediante amplificazione real-time della trascrittasi inversa mediante reazione a catena della polimerasi (RT-PCR). I primi rapporti sulle prestazioni dei test nell'epidemia di Wuhan, in Cina, hanno mostrato sensibilità variabili comprese tra 37 e 71%.^{4,5} Mentre le valutazioni delle prestazioni laboratoristiche dei test RT-PCR mostrano elevata sensibilità analitica e specificità quasi perfetta senza erronea identificazione di altri coronavirus o comuni patogeni respiratori, la

sensibilità del test nella pratica clinica può essere influenzata negativamente da una serie di variabili, compresa l'adeguatezza del campione, il tipo, la sua manipolazione e lo stadio dell'infezione quando questo viene acquisito (linee guida per la diagnostica in vitro del Centers of Disease Control).^{6,7} Test falsi negativi RT-PCR sono stati riportati in pazienti con TC compatibili con COVID-19 che alla fine sono risultati positivi con campionamenti successivi.⁸ La capacità di testare limitata a causa di kit insufficienti di raccolta campioni, limitate forniture di test di laboratorio, la strumentazione di test che non ha consentito inizialmente una precoce diffusione del testing si ritiene abbiano contribuito a trasmissione rapida e incontrollata dell'infezione all'interno della comunità da parte di portatori non identificati con più lieve, limitata o nessuna sintomatologia.^{9,10} Per esempio, lo screening TC di 82 individui asintomatici con COVID-19 della nave da crociera "Diamond Princess" ha mostrato reperti di polmonite nel 54%.¹¹

Logistica radiologica durante la pandemia

La fornitura di servizi di diagnostica per immagini a un gran numero di pazienti sospetti o confermati COVID-19 durante un'epidemia può essere difficile, poiché ogni esame è allungato e complicato dalla necessità di una stretta adesione ai protocolli di controllo delle infezioni, disegnati al fine di ridurre al minimo il rischio di trasmissione e di proteggere il personale sanitario.¹² Si ritiene che la trasmissione mediante superfici contaminate di droplet sia la principale modalità di diffusione della SARS-CoV-2 nelle sale di Radiologia; tutti i pazienti sottoposti a imaging devono indossare mascherine protettive e fruire di apparecchiature dedicate che vengono pulite

e disinfettate dopo ogni esame.¹³ Sebbene le raccomandazioni sui dispositivi di protezione individuale (DPI) varino da Paese a Paese, le attuali linee guida dei Centers of Disease Control and Prevention raccomandano al personale di Radiologia di indossare mascherina, occhiali o visiera facciale, guanti e un camice isolante. Nei Paesi con protocolli DPI più rigorosi, è possibile l'aggiunta di copricapo chirurgico e copriscarpe, mentre in alcuni Paesi con protocolli DPI meno rigorosi sono consigliati mascherina chirurgica, occhiali di protezione o una visiera.¹⁴ Sono necessarie precauzioni aggiuntive per situazioni specifiche a maggior probabilità di diffusione per la generazione di aerosol comprendendo tra questi i pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva, durante intubazione o estubazione, durante broncoscopia o quando i pazienti assumono terapia per via aerosolica. L'imaging portatile, compreso quello attraverso pareti di vetro, è stato utilizzato in alcuni ospedali per ridurre ulteriormente la possibilità di diffusione dell'infezione.

Redatta da un ambito multidisciplinare e multinazionale, questo consensus di Fleischner ha lo scopo di fornire una linea di condotta per l'uso dell'imaging al fine di guidare la gestione del paziente durante la pandemia da COVID-19 in diversi contesti pratici, diverse fasi dell'epidemia e scenari di variabili disponibilità di risorse. Questo documento è strutturato intorno a tre scenari clinici e tre ulteriori situazioni in cui l'imaging del torace è spesso considerato nella valutazione dei pazienti con infezione potenziale da COVID-19. Il gruppo di lavoro ha scelto di presentare questo documento come un consensus anziché una linea guida data la limitata base di prove e l'urgente necessità di una direzione su questo argomento per la comunità medico scientifica.

Materiali e metodi

Questo consensus è basato sull'opinione di esperti tra un gruppo di 15 radiologi toracici, 10 pneumologi e/o intensivisti (compreso un anestesista) e un patologo, nonché ulteriori esperti in Medicina d'Urgenza, Controllo delle Infezioni e Medicina di Laboratorio. Il gruppo di esperti includeva specialisti provenienti da Stati Uniti, Italia, Cina, Germania, Francia, Regno Unito, Paesi Bassi, Corea del Sud, Canada e Giappone, che rappresentano 9 Paesi sui 15 con il maggior numero di casi COVID-19 confermati descritti in tutto il mondo a partire dal 1° aprile 2020.² Il gruppo vantava esperienza nella gestione dei pazienti durante periodi di diffusione virale locale e limitate risorse a Wuhan, Cina, Nord Italia e New York City.

Un sottocomitato composto da cinque radiologi, quattro pneumologi e/o intensivisti (compreso un anestesista) e un medico di Medicina d'Urgenza ha identificato e sviluppato tre scenari che illustrano i quesiti relativi all'imaging che si verificano in situazioni cliniche comuni e attraverso diversi fattori di rischio, variabili di popolazione e limiti di risorse. Questi scenari hanno incluso 11 punti distinti in cui l'imaging potenzialmente fornisce informazioni clinicamente utilizzabili (Figure

1-3), con tre ulteriori situazioni identificate in cui spesso viene considerato anche l'imaging del torace (Fig. 4). L'intera giuria è stata convocata in un'unica seduta utilizzando un'interfaccia audio e video live (Zoom Video Comunicazioni). I tre scenari e tre ulteriori situazioni sono stati presentati, discussi e perfezionati. Il gruppo ha valutato in modo indipendente e anonimo l'adeguatezza di imaging con radiografia del torace o TC attribuendo a ciascuna di queste decisioni punteggi su una scala a cinque punti. Almeno il 70% di concordanza sulla direzione di una raccomandazione era considerato consenso. Gli scenari erano destinati a definire la gestione dei soli casi adulti. I bambini, tipicamente risparmiati da infezioni gravi,¹⁵ meritano distinta considerazione, in particolare per quanto riguarda l'uso di radiazioni associate a procedure e vanno oltre lo scopo del presente documento.

Il documento finale è stato corredato da una ricerca bibliografica completa per articoli pertinenti. Utilizzando i termini di ricerca "[coronavirus o COVID o SARS-CoV o *nCoV*) e (TC o Tomografia computerizzata o Radio o *Imag*)]" è stato identificato un totale di 137 articoli pubblicati in inglese tra il 1° dicembre 2019 e il 23 marzo 2020. Ogni studio è stato valutato per rilevanza rispetto al principale outcome ed è stato creato un sommario delle parole chiave dagli articoli principali.

Scenario 1

Caratteristiche lievi compatibili con COVID-19
Qualsiasi probabilità pre-test di COVID-19
Nessun limite di risorse

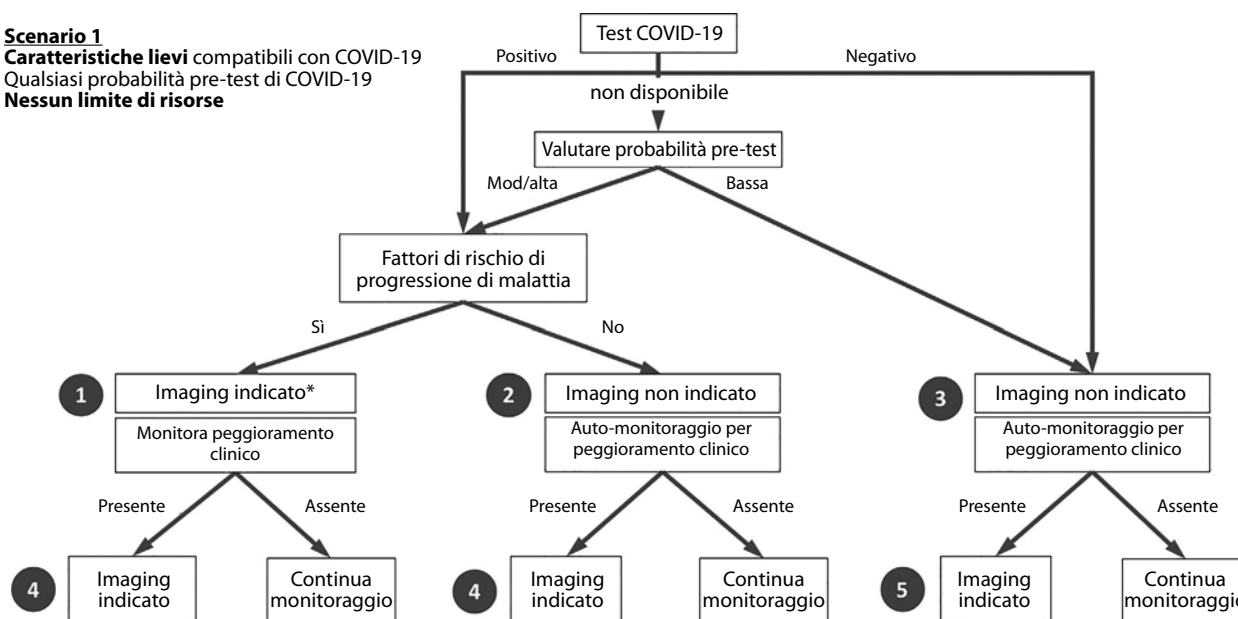


Figura 1 – Il grafico illustra il primo dei tre scenari clinici presentati al gruppo di lavoro con le raccomandazioni finali. Caratteristiche lievi si riferiscono all'assenza di disfunzione o danno polmonare significativo. La probabilità di pre-test si basa sulla sottostante prevalenza di malattia e può essere ulteriormente modificata dal rischio di esposizione dell'individuo. L'assenza di vincoli di risorse corrisponde a una disponibilità sufficiente di personale, di dispositivi di protezione individuale, test sulla malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), posti letto ospedalieri e/o ventilatori con possibilità di rapido triage dei pazienti. I numeri nei cerchi neri indicano le domande chiave a cui si fa riferimento nel testo e presentate nella Figura 4. I dettagli contestuali e le considerazioni per l'imaging con radiografia del torace rispetto alla TC sono presentati nel testo. Sebbene non rappresentato da questo scenario e non mostrato nella figura, in presenza di notevoli vincoli di risorse, non vi è alcun ruolo per l'imaging di pazienti con caratteristiche lievi di COVID-19. * = il giudizio clinico dovrebbe guidare l'uso dell'imaging attraverso la valutazione dei fattori di rischio del paziente e delle risorse locali. Mod = moderata.

Scenario 2

Caratteristiche moderate-gravi compatibili con COVID-19
Qualsiasi probabilità pre-test di COVID-19
Nessun limite di risorse

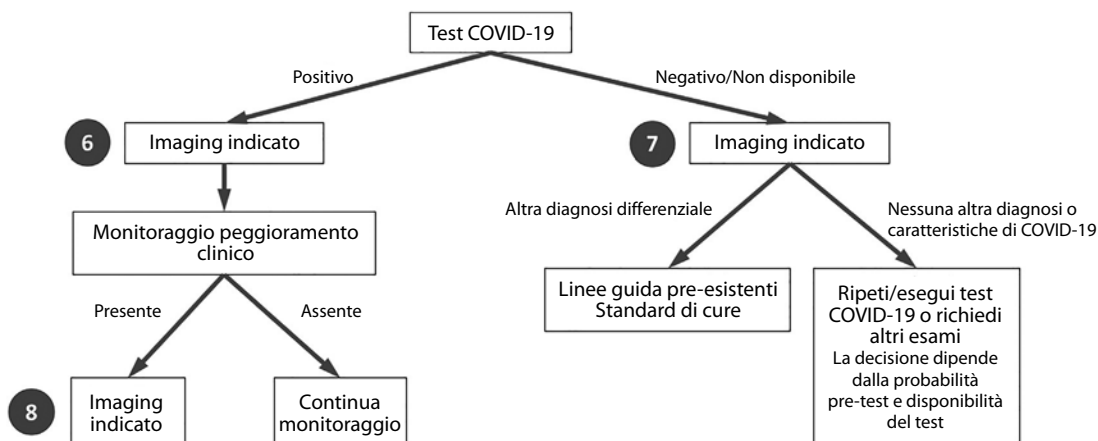


Figura 2 – Il grafico illustra il secondo dei tre scenari clinici presentati al gruppo di lavoro con le raccomandazioni finali. Caratteristiche moderate-gravi si riferiscono all'evidenza di disfunzione o significativo danno polmonare. La probabilità di pre-test si basa sulla sottostante prevalenza di malattia e può essere ulteriormente modificata dal rischio di esposizione del soggetto. L'assenza di vincoli di risorse si interpreta come una sufficiente disponibilità di personale, di dispositivi di protezione individuale, di test sulla malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), di posti letto ospedalieri e/o ventilatori e la possibilità di rapido triage dei pazienti. I numeri nei cerchi neri indicano le domande chiave a cui si fa riferimento nel testo e presentate nella Figura 4. I dettagli contestuali e le considerazioni per l'imaging con radiografia del torace versus TC sono presentati nel testo.

Scenario 3

Sintomi moderati-gravi compatibili con COVID-19

Alta probabilità pre-test di COVID-19

Limiti di risorse (necessità di triage urgente per pazienti a causa di scarse risorse, posti letto, ventilatori, personale medico, DPI, test COVID)

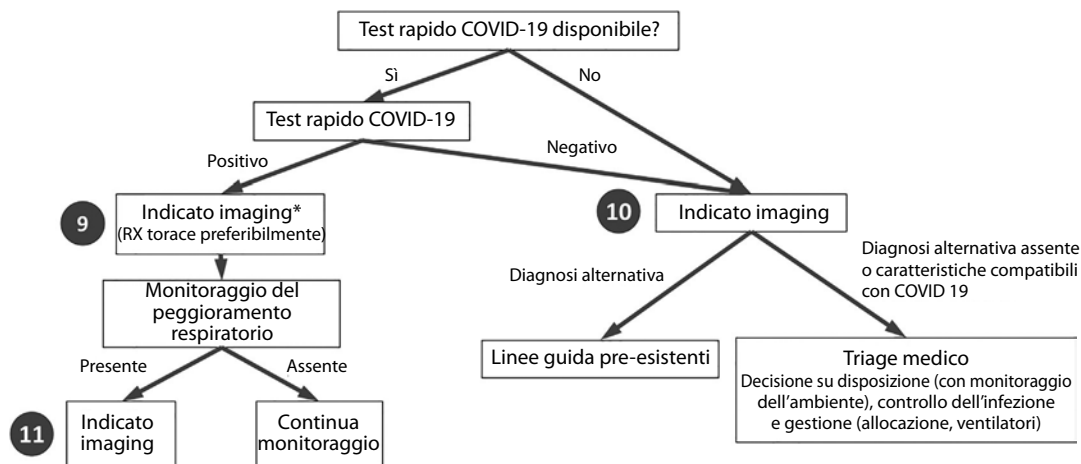


Figura 3 – Il grafico illustra il terzo dei tre scenari clinici presentati al gruppo di lavoro con le raccomandazioni finali. Le caratteristiche moderate-gravi si riferiscono all'evidenza di disfunzione o significativo danno polmonare. L'elevata probabilità di pre-test si basa su un'alta prevalenza sottostante di malattia associata alla trasmissione di tipo comunitario. Il test rapido per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è un test point-of-care con un tempo di risposta inferiore a 1 ora. I numeri nei cerchi neri indicano le domande chiave a cui si fa riferimento nel testo e presentate nella Figura 4. Il testo presenta dettagli contestuali e considerazioni per l'imaging con radiografia del torace (CXR) versus TC. * = priorità inferiore se gravemente vincolata dalle risorse, relativa alla domanda 10 o 11. DPI = dispositivi di protezione personale.

Uso della radiologia nel COVID-19

La validità di un test di imaging si riferisce alla generazione di risultati che sono clinicamente utili sia per stabilire una diagnosi sia per guidare la gestione, il triage o la terapia. Questa validità presenta svantaggi che includono il rischio di esposizione a radiazioni per il paziente, il rischio di trasmissione di COVID-19 al personale sanitario e ad altri pazienti, il consumo di DPI, la necessità di pulizia e tempi di stop delle sale di radiologia in contesti con limitate risorse. L'uso appropriato di imaging in ciascuno degli scenari è stato considerato da questo punto di vista.

Questo consensus si concentra esclusivamente sull'uso della radiografia e della TC del torace. Nonostante gli Stati Uniti abbiano suggerito potenziali strumenti di screening e diagnosi per COVID-19, dato il comune riscontro della malattia in sede subpleurica, l'esperienza in questo campo è limitata¹⁶ così come la questione del controllo dell'infezione.

La radiografia del torace è priva di alcuna sensibilità nelle forme di COVID-19 lieve o precoce.¹⁷ Tuttavia, riguardo al valore relativo della radiografia del torace o della TC per la ricerca di polmonite virale, l'esperienza è enormemente diversa a seconda delle direttive comunitarie e dei sistemi sanitari. Quando i pazienti sono stati invitati a presentarsi precocemente all'inizio dell'esordio della sintomatologia, come nei casi a Wuhan, in Cina,

la radiografia del torace ha mostrato scarsa validità.

La superiore sensibilità della TC per le alterazioni polmonari precoci si è mostrata più significativa nel contesto di una sanità pubblica con approccio che richiedeva l'isolamento di tutti i pazienti infetti entro uno scenario in cui l'affidabilità del test COVID-19 era limitato e i tempi di lavorazione erano lunghi.⁴ In alternativa, a New York City, dove i pazienti sono stati istruiti a rimanere a casa fino a quando manifestassero sintomi avanzati, le radiografie del torace risultavano spesso anomale già all'esordio. La portabilità della strumentazione con imaging eseguito all'interno della stanza di isolamento di un paziente infetto è un altro fattore che può far preferire la radiografia del torace in popolazioni selezionate, eliminando in maniera significativa il rischio di trasmissione del COVID-19 lungo il percorso di trasporto verso una TC e all'interno della stanza con la strumentazione TC, in particolare in ambienti sprovvisti di DPI. Nei pazienti ospedalizzati, la radiografia del torace può essere utile per valutare la progressione di malattia ed escludere diagnosi alternative (per esempio, polmonite lobare suggestiva di superinfezione batterica, pneumotorace e versamento pleurico).

La TC è più sensibile per la malattia polmonare parenchimale precoce, nella progressione e nelle diagnosi alternative tra cui insufficienza cardiaca acuta da danno miocardico COVID-19¹⁸ e, se eseguita con mezzo di

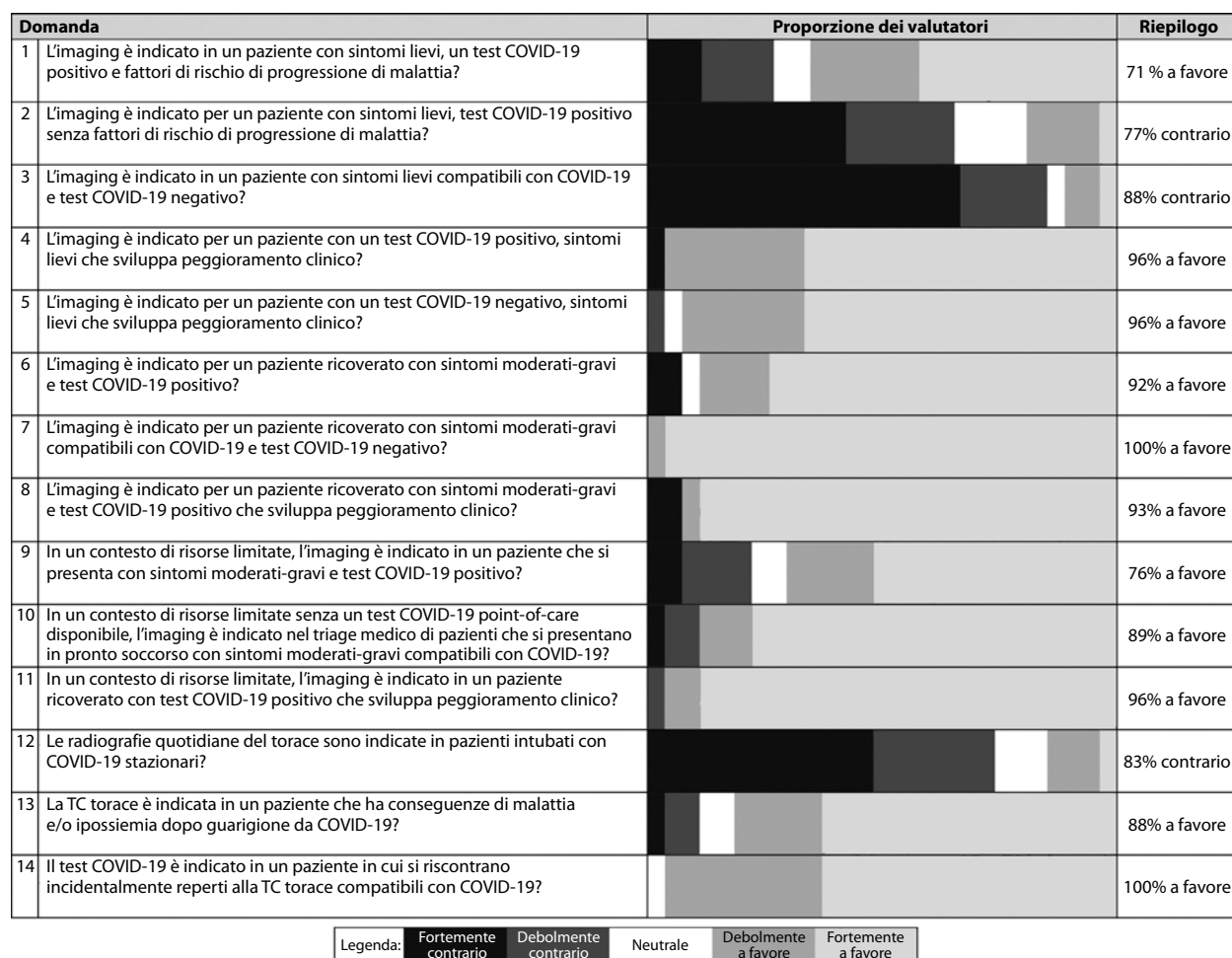


Figura 4 – I membri del gruppo (n = 27) hanno sviluppato 14 domande chiave usate per facilitare la generazione di scenari e raccomandazioni comuni relativi all'uso dell'imaging del torace in pazienti con caratteristiche di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). La proporzione dei voti dei membri del panel per ciascuna domanda è presentata su una scala di 5 punti, nonché una colonna di riepilogo che mostra la percentuale totale di membri del comitato che ha votato a favore o si è astenuta (un membro della giuria si è astenuto per le domande 1 e 2). I numeri nella colonna di sinistra corrispondono ai numeri delle domande nel testo e nelle Figure 1-3.

contrasto, di tromboembolia polmonare. Lo sfruttamento di queste capacità superiori dipende dalla disponibilità di massima capacità a eseguire esami, in particolare tenendo conto della possibile riduzione di disponibilità dei macchinari a causa del tempo necessario per la sanificazione di apparecchiature dopo lo studio di pazienti sospetti COVID-19. Alcuni centri puntano al miglioramento della descrizione dei reperti COVID-19 con TC in rapporto alla radiografia del torace¹⁹ e alla loro associazione con il peggioramento clinico così da definire la destinazione del paziente a casa, in ricovero ospedaliero o in Terapia Intensiva. Considerando la variabilità tra protocolli locali e disponibilità di risorse, è importante subito chiarire che gli scenari specificano l'uso dell'imaging ma non riconoscono il ruolo relativo della radiografia del torace rispetto alla TC. In definitiva, la scelta della modalità di imaging è lasciata al giudizio delle équipe cliniche presso la struttura medica, tenendo

conto delle differenti risposte che radiografia, TC, risorse ed esperienza forniscono.

Panoramica degli scenari clinici

Gli scenari si applicano solo ai pazienti che si presentano con caratteristiche compatibili con l'infezione da COVID-19. La gravità della malattia respiratoria e la probabilità pre-test di infezione da COVID-19 sono specificate per ogni scenario, con ulteriori concetti fondamentali comprese presenza di fattori di rischio per la progressione della malattia, evidenza di progressione di malattia e presenza di sostanziali limiti di risorse (Tabella 1). Gli scenari aiutano a distinguere una malattia respiratoria lieve da una moderata-grave sulla base della presenza o meno di una significativa disfunzione o di un danno polmonare. La probabilità di pre-test è definita dalla sottostante prevalenza dell'infezione

e può essere stimata con modelli osservati di trasmissione, come segue: bassa se con trasmissione sporadica, moderata se con trasmissione in cluster e alta se la trasmissione è comunitaria.²⁰ La probabilità di pre-test individuale è ulteriormente modificata se si conosce l'esposizione mediante contatto con caso confermato di COVID-19.²¹ Per gli operatori sanitari, i Centers for Disease Control and Prevention²² classificano le esposizioni sanitarie in gruppi a basso, medio e alto rischio. All'interno di un reparto di radio-diagnostica, breve interazione (pochi minuti o meno) non protetta con un paziente COVID-19 e contatto stretto prolungato con un paziente infetto con maschera, con un operatore sanitario che indossa DPI sono classificate come esposizioni a basso rischio.^{21,22} Fattori di rischio per scarsa risposta nei pazienti con infezione da COVID-19 sono considerati separatamente dalla probabilità pre-test, insieme a fattori comuni tra cui età superiore a 65 anni, malattie cardiovascolari, diabete mellito, malattie croniche delle vie respiratorie, ipertensione arteriosa e stati di immunodepressione.²³ L'identificazione di un paziente di essere ad alto rischio di progressione di COVID-19 non è necessariamente il possesso di un singolo fattore di rischio, ma è piuttosto un giudizio clinico basato sulla combinazione di comorbidità sottostanti e stato di salute generale che giustifica un livello più elevato di preoccupazione clinica. Ove appropriato, le variazioni di gestione clinica basate sui fattori di rischio per la progressione della malattia sono richiamate esplicitamente, come nello scenario 1. Tutti gli scenari clinici iniziano definendo l'entità COVID-19 in base alla disponibilità dei risultati dei test di laboratorio.

Scenario 1: caratteristiche lievi di COVID-19

Il primo scenario (Fig. 1) si rivolge a un paziente che si presenta per la valutazione presso un ambulatorio o mediante telemedicina con caratteristiche respiratorie di lieve entità compatibili con infezione da COVID-19, qualunque probabilità pre-test di infezione COVID-19 e nessun limite significativo di risorse. Quando i risultati del test COVID-19 non sono disponibili, i pazienti con probabilità di pre-test da moderata ad alta dovrebbero essere inizialmente gestiti come se il test COVID-19 fosse positivo, mentre i pazienti con bassa probabilità di pre-test dovrebbero essere inizialmente gestiti come se il test COVID-19 fosse negativo. L'imaging è consigliato per i pazienti con fattori di rischio per progressione di COVID-19 e test positivo o probabilità pre-test da moderata ad alta in assenza di test COVID-19 (Fig. 1, domanda 1). L'imaging fornisce una base per il confronto

TABELLA 1] Definizioni e criteri dei principali componenti dei comuni scenari clinici

Gravità della malattia respiratoria
Lieve: nessuna evidenza di significativo danno o disfunzione polmonare (per esempio, assenza di ipossiemia, assenza di o lieve dispnea)
Moderata-grave: evidenza di significativo danno o disfunzione polmonare (per esempio, ipossiemia, dispnea di grado moderato-grave)
Probabilità pre-test
Basata sulla prevalenza sottostante della malattia come stimato dai pattern osservati di trasmissione. Potrebbe essere ulteriormente modificata in base al rischio individuale di esposizione
Bassa: trasmissione sporadica
Media: trasmissione in gruppi
Alta: trasmissione comunitaria
Fattori di rischio di progressione di malattia
Presente: giudizio clinico riguardante la combinazione di età > 65 anni e presenza di comorbidità (malattie CV, diabete, malattie respiratorie croniche, ipertensione, immunodepressione)
Assente: definita dall'assenza di fattori di rischio di progressione di malattia
Progressione di malattia
Progressione di malattia da lieve a moderata-grave come sopra definito
Progressione di malattia moderata-grave con obiettivo peggioramento del grado di ipossiemia
Limiti di risorse
Limitato accesso a personale, dispositivi di protezione individuale, capacità di eseguire test COVID-19 (incluso tamponi, reagenti o personale addetto), posti letto ospedalieri, e/o ventilatori con la necessità di rapido smistamento di pazienti

COVID-19 = coronavirus 2019.

futuro, può stabilire se vi siano manifestazioni di importanti comorbidità in pazienti con fattori di rischio per la progressione della malattia (Tabella 1) e può influenzare l'intensità del monitoraggio in caso di peggioramento clinico. L'imaging non è consigliato in pazienti con caratteristiche lievi che sono COVID-19 positivi senza fattori di rischio per progressione di malattia o per pazienti con caratteristiche lievi che sono COVID-19 negativi (Fig. 1, domande 2 e 3). Il gruppo di lavoro ha ritenuto che il contributo dell'imaging in queste situazioni fosse molto basso e che fosse sicuro per la maggior parte dei pazienti l'auto-monitoraggio di un eventuale peggioramento clinico. Indipendentemente dai risultati del test COVID-19 e fattori di rischio, l'imaging è consigliato per pazienti con caratteristiche cliniche lievi che successivamente sviluppano un peggioramento clinico (Fig. 1, domande 4 e 5). In assenza di peggioramento

clinico, la gestione prevede il supporto e l'isolamento dei pazienti con test COVID-19 positivo o pazienti con probabilità pre-test da moderata ad alta senza risultato del test COVID-19 disponibile.

Scenario 2: caratteristiche di malattia COVID-19 moderate-gravi

Il secondo scenario (Fig. 2) si rivolge a un paziente che si presenta con caratteristiche da moderate a gravi compatibili con infezione da COVID-19, qualsiasi probabilità pre-test di infezione da COVID-19 e nessun limite di risorse necessarie. Sono state eseguite valutazioni separate per pazienti COVID-19 positivi e per pazienti COVID-19 negativi o pazienti per i quali il test COVID-19 non è disponibile (Fig. 2, domande 6 e 7). L'imaging è consigliato indipendentemente dai risultati o dalla disponibilità di test COVID-19 dato l'impatto dell'imaging in entrambe le circostanze.

Per i pazienti positivi per COVID-19, l'imaging stabilisce lo stato del polmone basale e aiuta a identificare le sottostanti anomalie cardiopolmonari che possono facilitare il rischio di stratificazione per peggioramento clinico. In presenza di peggioramento clinico, si consiglia nuovamente di valutare l'imaging e stimare l'eventuale progressione di COVID-19 o il secondario coinvolgimento cardiopolmonare come embolia polmonare, polmonite batterica sovrapposta o insufficienza cardiaca che può potenzialmente essere secondaria al danno miocardico da COVID-19 (Fig. 2, domanda 8).

Per i COVID-19 negativi o qualsiasi paziente a cui il test non viene eseguito, l'imaging può rivelare una diagnosi alternativa per spiegare i sintomi clinici. Questo dovrebbe indirizzare al trattamento secondo le linee guida cliniche. Se non si giungesse a una diagnosi alternativa o le immagini rivelassero le caratteristiche dell'infezione da COVID-19, la successiva valutazione clinica dipenderebbe dalla probabilità pre-test di infezione e dalla disponibilità di test per COVID-19. Il test COVID-19 falso negativo è più prevalente in condizioni di alta probabilità pre-test, e se disponibile è indicata la ripetizione del test. A seconda dei risultati di imaging, possono essere intraprese altre indagini cliniche.

Scenario 3: caratteristiche di malattia COVID-19 moderate-gravi in ambito di limitate risorse

Il terzo scenario (Fig. 3) si riferisce a un paziente che presenta caratteristiche da moderate a gravi compatibili con l'infezione da COVID-19 in un ambiente caratte-

rizzato da una elevata diffusione di malattia della comunità e da limitate risorse come osservato a Wuhan, in Cina, in Regioni dell'Italia, aree della Spagna e a New York City. Dato che il personale e le infrastrutture sanitarie possono essere travolti da un elevato afflusso di nuovi pazienti e le risorse sono limitate per fornire le cure salvavita, il processo decisionale in urgenza e il triage sono di primaria importanza. Al momento della stesura di questo documento, i tempi di risposta per i risultati dei test COVID-19 variano da 6 a oltre 48 ore, con la maggior parte dei siti in attesa di almeno 12 ore per i risultati. Questo è un periodo di tempo poco pratico per eseguire un triage con posti letto e ventilatori limitati. Tuttavia, i test rapidi COVID-19 come point-of-care dovrebbero essere introdotti in ambito clinico durante la prima settimana di aprile 2020, fornendo tempi di consegna di routine inferiori a un'ora e potenzialmente anche di 5 minuti.²⁴⁻²⁷ Nonostante la disponibilità iniziale e la capacità di elaborazione del campione del test COVID-19 point-of-care siano limitate queste dovrebbero aumentare nel tempo.

Il terzo scenario considera innanzitutto la potenziale disponibilità del test COVID-19 point-of-care. L'imaging è consigliato quando è disponibile il test COVID-19 point-of-care e i risultati sono positivi (Fig. 3, domanda 9) per gli stessi motivi descritti per lo scenario 2. Sulla base dei risultati dell'imaging e delle caratteristiche cliniche, i pazienti vengono successivamente trattati e monitorati con un livello di intensità compatibile con le caratteristiche cliniche. L'imaging è ancora indicato se i pazienti successivamente peggiorano clinicamente (Fig. 3, domanda 11).

Si consiglia l'imaging per supportare un triage più rapido dei pazienti in un contesto con risorse limitate quando il test COVID-19 point-of-care non è disponibile o i risultati sono negativi (Fig. 3, domanda 10). L'imaging può rivelare le caratteristiche di COVID-19, che in questo scenario possono essere prese come diagnosi presuntiva di COVID-19 per il triage medico e per le decisioni associate riguardanti la disposizione, il controllo delle infezioni e la gestione clinica. In questo ambiente ad alta probabilità di pre-test, e come descritto per lo scenario 2, la possibilità di un test COVID-19 falsamente negativo crea una circostanza in cui si può presumere una diagnosi di COVID-19 quando i risultati dell'imaging sono fortemente suggestivi di COVID-19 nonostante il test COVID-19 sia negativo. Questa guida rappresenta una variazione rispetto ad altre raccomandazioni pubblicate che sconsigliano l'uso dell'imaging per la diagnosi iniziale di COVID-19²⁸ ed è stata suppor-

tata dall'esperienza diretta tra gli specialisti del gruppo che forniscono assistenza nelle condizioni descritte per questo scenario. La relazione tra gravità della malattia e triage dovrebbe poter essere dinamica a seconda delle risorse e del carico del caso. Quando l'imaging rivela una diagnosi alternativa a COVID-19, la gestione si basa su linee guida consolidate o sulla pratica clinica standard.

Ulteriori domande chiave

Radiografie giornaliere del torace non sono indicate nei pazienti intubati stabili con COVID-19 (domanda 12)

Diversi studi non hanno mostrato differenze negli outcome principali (mortalità, tempi di degenza e giorni di ventilazione) per i pazienti dell'Unità di Terapia Intensiva sottoposti a imaging su richiesta rispetto a un protocollo di routine quotidiano.²⁹⁻³² Evitare l'imaging senza valore aggiunto è particolarmente importante nella popolazione di pazienti COVID-19 per ridurre al minimo il rischio di esposizione dei tecnici di radiologia e per risparmiare i DPI.

La TC è indicata in un paziente con compromissione funzionale e/o ipossiemia dopo il recupero da COVID-19 (domanda 13)

Con la recente comparsa della SARS-CoV-2 come patogeno umano, non ci sono studi di follow-up a lungo termine sui sopravvissuti. La valutazione post-mortem di un paziente che era deceduto per COVID-19 grave ha mostrato caratteristiche patologiche compatibili con danno alveolare diffuso, simili ai risultati precedentemente descritti con sindrome respiratoria acuta grave ARDS e sindrome respiratoria mediorientale MERS.³³ I pazienti con compromissione funzionale dopo il recupero da COVID-19 devono sottoporsi a imaging per eseguire diagnosi differenziare tra le alterazioni morfologiche attese come conseguenze di infezione, ventilazione meccanica o di entrambe rispetto a un processo morboso diverso e potenzialmente curabile.

Il test COVID-19 è indicato in un paziente che accidentalmente presenta reperti tipici di COVID-19 alla TC (domanda 14)

Sebbene i risultati TC dell'infezione da COVID-19 non siano specifici, la loro presenza in un paziente asintomatico con sintomi respiratori assenti o lievi è preoccupante in un contesto di trasmissione comunitaria nota, in particolare se non esiste una diagnosi alternativa migliore. Si stima che i portatori asintomatici di COVID-19 rappresentino il 17,9-33,3% di tutti i casi

TABELLA 2 | Sommario delle raccomandazioni per l'imaging

Raccomandazioni principali
L'imaging non è indicato di routine come test di screening per COVID-19 in asintomatici
L'imaging non è indicato per i pazienti con caratteristiche lievi di COVID-19 a meno che non siano a rischio di progressione di malattia (scenario 1)
L'imaging è indicato per i pazienti con caratteristiche di malattia moderate-gravi di COVID-19 indipendentemente dai risultati del test COVID-19 (scenari 2 e 3)
L'imaging è indicato per i pazienti con COVID-19 ed evidenza di peggioramento dello stato respiratorio (scenari 1, 2 e 3)
In un contesto con risorse limitate in cui l'accesso alla TC è limitato, la radiografia del torace può essere preferita per i pazienti con COVID-19 a meno che le caratteristiche di un peggioramento respiratorio non richiedano l'uso della TC (scenari 2 e 3)
Raccomandazioni aggiuntive
Le radiografie di routine del torace NON sono indicate nei pazienti intubati stabili clinicamente con COVID-19
La TC è indicata nei pazienti con compromissione funzionale e/o ipossiemia dopo la guarigione da COVID-19
Il test COVID-19 è indicato incidentalmente nei pazienti che presentano reperti suggestivi di COVID-19 alla TC

Si veda la legenda della Tabella 1 per il significato della abbreviazione.

infetti.^{34,35} È stata documentata un'infezione asintomatica con reperti TC indicativi di COVID-19 nel polmone in passeggeri di navi da crociera sottoposti a screening.¹¹ Si ritiene che la presenza di individui infetti non rilevati e lievemente sintomatici o asintomatici possa contribuire alla rapida diffusione geografica di SARS-CoV-2 (9). Il test mediante RT-PCR in questo scenario è importante per identificare potenzialmente un'infezione occulta e limitare l'ulteriore trasmissione sia all'interno della comunità che nell'ambiente in cui il paziente riceve l'assistenza medica. In aree ad alta prevalenza, un'ulteriore questione incerta è se la TC debba essere utilizzata come strumento di screening, come strumento autonomo o in aggiunta alla RT-PCR per escludere l'infezione occulta prima dell'intervento chirurgico o di terapie immunosoppressive intensive.

Le valutazioni del gruppo di lavoro sono fornite nella Figura 4 e un riepilogo di tutte le raccomandazioni è fornito nella Tabella 2.

Componenti aggiuntive

Ai fini dell'interpretazione delle immagini e dei report, i lettori sono indirizzati a una revisione sistematica pubblicata di recente dei risultati di imaging di COVID-19³⁶

e a un consensus di più Società Scientifiche sulla segnalazione delle caratteristiche TC del torace associate a COVID-19.³⁷ Come aiuto per acquisire dimestichezza per il radiologo e lo pneumologo con i risultati di imaging di COVID-19, un archivio istruttivo di casi confermati di COVID-19 può essere trovato sul sito web della Fleischner Society (<https://www.fleischner-covid19.org>).

Conclusioni

Questo consensus intende offrire una guida alla classe medica sull'uso dell'imaging toracico in un'ampia gamma di contesti sanitari. Rappresenta le opinioni e le prospettive collettive degli esperti di Radiologia Toracica, Pneumologia, Terapia Intensiva, Medicina d'Urgenza, Medicina di Laboratorio e Controllo delle Infezioni che operano in 10 Paesi, che possiedono il più alto tasso di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in tutto il mondo. Rappresenta anche l'opinione in un periodo con un ambito largamente dinamico in cui lo stato delle epidemie regionali e la disponibilità di risorse per fronteggiarle variano quotidianamente. La base di prove a sostegno dell'uso dell'imaging negli scenari presentati è esigua e i consigli qui presentati possono essere perfezionati attraverso una rigorosa indagine scientifica, esponendo sfumature dell'interpretazione dell'imaging che possono portare a informazioni prognostiche e guidare il management clinico. Al momento della stesura di questo articolo, non è stata confermata alcuna terapia per alterare il corso di COVID-19, non esiste una cura conosciuta e non esiste un vaccino per la prevenzione. Man mano che vengono sviluppati trattamenti efficaci, l'imaging toracico può trovare nuovi spazi definendo, per esempio, la risposta al trattamento o caratterizzando i pazienti come probabili responder a nuove terapie.

Contributo degli autori: G. D. R., M. H., C. M. S.-P. e A. N. L. sono i garanti dell'integrità dell'intero studio. Tutti gli autori hanno contribuito all'idea/design dello studio, acquisizione dei dati, analisi/interpretazione dei dati; hanno contribuito a delineare il manoscritto e alla revisione del suo importante contenuto intellettuale; hanno approvato la versione finale del presente manoscritto, concordano nel garantire che eventuali domande relative al lavoro siano adeguatamente risolte; hanno contribuito all'editing del manoscritto. G. D. R., C. J. R., L. B. H., N. S., S. R., N. W. S., J.-J. Y., D. J. A., C. K., A. B., S. R. D., J. G., M. H., Y. I., H.-U. K., F. L., M. R.-J., C. M. S.-P. e A. N. L. hanno contribuito alla ricerca della letteratura. J. P. K., N. W. S., A. V., A. B., H.-U. K., F. L. e N. T. hanno contribuito agli studi clinici. I. B. K. M., Y. I. e A. N. L. hanno contribuito agli studi sperimentali. G. D. R. ha contribuito alle analisi statistiche.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riportato a *CHEST* quanto segue: J. P. K. È consulente per Parexel International, al di fuori del presente lavoro. D. J. A. ha

ricevuto compensi da AHRQ e CDC e riceve royalties da Up to Date, al di fuori del presente lavoro. T. A. ha ricevuto compensi come relatore da Philips ed è una consulente pagata per Vertex, al di fuori del presente lavoro. J. M. G. ha ricevuto sovvenzioni per la ricerca da Infinit Healthcare e Dongkook Lifescience, al di fuori del presente lavoro. H.-U. K. ha ricevuto una sovvenzione e supporto non finanziario da Siemens; ha ricevuto una sovvenzione e compensi personali da Philips; ha ricevuto supporto non finanziario da Bayer e ha ricevuto compensi come dipartimento dei relatori da Boehringer Ingelheim, MSD e Astra Zeneca, al di fuori del presente lavoro. M. P. ha ricevuto una sovvenzione e compensi personali da Siemens Healthineers, ha ricevuto una sovvenzione e compensi come relatore da Canon Medical Systems e ha ricevuto compensi come relatore da Bracco and Bayer, fuori dal presente lavoro. M. R.-J. ha ricevuto un supporto alla ricerca clinica da Siemens Healthineers, al di fuori del presente lavoro. L. R. è un consulente pagato da Biogen, ImmuneWorks, Celgen e Nitto; ha ricevuto una sovvenzione da Roche; ha ricevuto una sovvenzione da Boehringer Ingelheim; è pagato da Roche, Boehringer Ingelheim e FibroGen per essere membro del comitato consultivo; è pagato per far parte del comitato direttivo di Boehringer Ingelheim, al di fuori del presente lavoro. C. M. S.-P. è membro del Dutch COVID Working Group, fuori dal presente lavoro. Nessuna dichiarazione (G. D. R., C. J. R., L. B. H., N. S., S. R., N. W. S., A. V., J.-J. Y., I. B. K. M., C. K., A. B., S. R. D., J. G., M. H., Y. I., F. L., P. J. M., N. T., A. U. W., A. N. L.).

Bibliografia

1. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - March 11, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed April 1, 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard. <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeee1b9125cd>. Accessed April 1, 2020.
3. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed April 1, 2020.
4. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases [published online ahead of print February 26, 2020]. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000642>.
5. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19 [published online ahead of print March 26, 2020]. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>.
6. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.
7. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179.
8. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR [published online ahead of print February 19, 2020]. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000432>.
9. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. In press.
10. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-971.
11. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Findings in cases from the cruise ship "Diamond Princess" with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110.

12. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology department preparedness for COVID-19: *Radiology Scientific Expert Panel* [published online ahead of print March 16, 2020]. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200988>.
13. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezaezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(4):447-451.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) interim infection prevention and control recommendations. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html#adhere>. Accessed April 1, 2020.
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. In press.
16. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print March 20, 2020]? *J Ultrasound Med*. <https://doi.org/10.1002/jum.15284>.
17. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients [published online ahead of print March 27, 2019]. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
18. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371.
19. Orsi MA, Oliva AG, Cellina M. Radiology department preparedness for COVID-19: facing an unexpected outbreak of the disease. *Radiology*. 2020;295(3):E8.
20. World Health Organization. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>. Accessed April 1, 2020.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health recommendations for community-related exposure. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/public-health-recommendations.html>. Accessed April 1, 2020.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Interim U.S. guidance for risk assessment and public health management of healthcare personnel with potential exposure in a healthcare setting to patients with coronavirus disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>. Accessed April 1, 2020.
23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print February 24, 2020]. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
24. DiaSorin Molecular. Simplexa COVID-19 Direct Kit. <https://molecular.diasorin.com/us/kit/simplexa-covid-19-direct-kit/>. Accessed April 1, 2020.
25. bioMérieux. First of 3 diagnostic tests for SARS-CoV-2 coronavirus available from bioMérieux. <https://www.biomerieux.com/en/novel-coronavirus-covid-19>. Accessed April 1, 2020.
26. Cepheid. Xpert Xpress SARS-CoV-2 has received FDA emergency use authorization. <https://www.cephheid.com/coronavirus>. Accessed April 1, 2020.
27. Abbott ID. NOW COVID-19 Molecular. In minutes. On the front line. <https://www.alere.com/en/home/product-details/id-now-covid-19.html>. Accessed April 1, 2020.
28. American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Accessed April 1, 2020.
29. Oba Y, Zaza T. Abandoning daily routine chest radiography in the intensive care unit: meta-analysis. *Radiology*. 2010;255(2):386-395.
30. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Ios V, et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet*. 2009;374(9702):1687-1693.
31. Lakhal K, Serveaux-Delous M, Lefrant JY, Capdevila X, Jaber S, AzuRéa network for the RadioDay study group. Chest radiographs in 104 French ICUs: current prescription strategies and clinical value (the RadioDay study). *Intensive Care Med*. 2012;38(11):1787-1799.
32. Suh RD, Genshaft SJ, Kirsch J, et al. ACR Appropriateness Criteria® intensive care unit patients. *J Thorac Imaging*. 2015;30(6):W63-W65.
33. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422.
34. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10).
35. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:154-155.
36. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients [published online ahead of print March 14, 2020]. *AJR Am J Roentgenol*. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>.
37. Simpson S, Kay FU, Abbara A, et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.

Variazione del $\dot{V}O_{2peak}$ in risposta all'allenamento aerobico e sua relazione con la prescrizione dell'esercizio fisico nelle persone affette da BPCO

Una revisione sistematica e metanalisi

Thomas J. C. Ward, MBBS; Charles D. Plumpton, PhD; Thomas E. Dolmage, MSc; Amy V. Jones, BSc; Ruth Trethewey, PhD; Pip Divall, MSc; Sally J. Singh, PhD; Martin R. Lindley, PhD; Michael C. Steiner, MD; Rachael A. Evans, PhD

PREMESSA: Nonostante i molteplici benefici della riabilitazione polmonare, persistono tuttora risultati contrastanti sulla possibilità che persone affette da BPCO possano incrementare il loro picco di consumo di ossigeno ($\dot{V}O_{2peak}$) con l'allenamento aerobico.

QUESITO DI RICERCA: L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare l'effetto dell'allenamento aerobico e della prescrizione di esercizi sul $\dot{V}O_{2peak}$ nella BPCO.

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI: È stata eseguita una revisione sistematica utilizzando MEDLINE, Embase, Cumulative Index to Nursing e database Cochrane per tutti gli studi che hanno misurato, nei pazienti con BPCO, il $\dot{V}O_{2peak}$ prima e dopo un allenamento aerobico supervisionato degli arti inferiori. Inoltre, è stata condotta una metanalisi degli effetti casuali limitata agli studi randomizzati controllati che confrontano l'allenamento aerobico con le cure abituali. Altri tipi di studio sono stati inclusi in una metanalisi secondaria e in una meta-regressione con lo scopo di indagare quali fattori legati al programma e al paziente potessero influenzare il risultato finale.

RISULTATI: Sono stati inclusi complessivamente 112 studi (partecipanti, N = 3.484): 21 studi controllati (n = 489), di cui 13 randomizzati (n = 288) e 91 studi non controllati (n = 2.995). La metanalisi ha rilevato un cambiamento moderato positivo nel $\dot{V}O_{2peak}$ (differenza media standardizzata, 0,52; 95% CI, 0,34-0,69) con l'intervento. Il cambiamento del $\dot{V}O_{2peak}$ è stato associato positivamente alla durata della sessione di esercizio prevista (p = 0,01) e, una volta esclusi gli studi di durata > di 1 anno, a un più alto volume di esercizi totale (p = 0,01). Allo stesso modo, il cambiamento di $\dot{V}O_{2peak}$ è stato maggiore per i programmi > 12 settimane rispetto a quelli da 6 a 12 settimane, anche dopo aggiustamento di tali risultati per età e sesso. Tuttavia, l'intensità di esercizio prescritta (p = 0,77), i tipi di allenamento (p > 0,35) nonché le modalità (p = 0,29) non hanno influenzato il $\dot{V}O_{2peak}$. Le coorti con più grave ostruzione al flusso nelle vie aeree hanno mostrato miglioramenti più modesti nel $\dot{V}O_{2peak}$ (p < 0,001).

INTERPRETAZIONE: Nel complesso, le persone con BPCO hanno ottenuto miglioramenti moderati nel $\dot{V}O_{2peak}$ attraverso l'allenamento aerobico supervisionato. Ci sono prove sufficienti per dimostrare che i programmi con un maggior volume totale di esercizi, insieme alla durata della sessione di esercizio e alla durata del programma, siano più efficaci. Gli effetti ridotti nella malattia grave suggeriscono che potrebbero essere necessari metodi alternativi di allenamento aerobico in questa specifica popolazione.

REGISTRAZIONE DELLO STUDIO CLINICO: PROSPERO; N.: CRD42018099300; URL: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> CHEST Edizione Italiana 2020; 3:34-47

PER L'EDITORIALE A COMMENTO SI VEDA PAGINA 2

ABBREVIAZIONI: AA = allenamento aerobico; FITT = frequenza, intensità, tempo e tipo di esercizio; RP = riabilitazione polmonare; RCT= studio

randomizzato controllato; DMS = differenza media standardizzata; CA = cura abituale; $\dot{V}O_{2peak}$ = consumo di ossigeno al picco dell'esercizio

Gli effetti positivi della riabilitazione polmonare (RP), con l'esercizio aerobico come componente chiave, sono ormai dimostrati nelle persone con BPCO e sono caratterizzati dal miglioramento della dispnea, capacità di deambulazione e qualità della vita.¹ Tuttavia, i meccanismi implicati probabilmente comprendono una combinazione di adattamenti fisiologici e psicologici.² Il consumo di ossigeno al picco dell'esercizio $\dot{V}O_{2peak}$ è il gold standard nella valutazione oggettiva della funzionalità cardiorespiratoria. Quest'ultima è determinata dall'integrazione di più sistemi dell'organismo ed è un forte predittore di mortalità sia nelle persone in salute che in quelle affette da BPCO.^{3,4} Grandi studi longitudinali mostrano un'associazione positiva tra i miglioramenti della funzione cardiorespiratoria e la sopravvivenza.^{5,6} Pertanto, un aumento del $\dot{V}O_{2peak}$ suggerisce come l'adattamento cardiometabolico possa potenzialmente conferire un vantaggio sulla sopravvivenza nella popolazione con BPCO.

I principi alla base della prescrizione di esercizi efficaci, basati su frequenza, intensità, tempo e tipo di esercizio (FITT), sono ormai ben consolidati nella popolazione sana e costituiscono la base delle linee guida internazionali sulla RP.⁷ Per migliorare la capacità aerobica è necessaria una quantità di esercizi sufficiente a sovraccaricare sia il metabolismo del muscolo sche-

letrico, al fine di migliorare la capacità ossidativa, sia il sistema cardiovascolare per incrementare il trasporto di ossigeno. Tuttavia, le persone con BPCO potrebbero non essere in grado di raggiungere la combinazione necessaria di intensità e durata di un allenamento⁸ e questo a causa della riduzione della ventilazione sotto sforzo per una limitazione del flusso espiratorio, conseguente intrappolamento d'aria e iperinflazione dinamica, a cui si aggiunge, inoltre, la ridotta capacità di diffusione e l'ipossia. Nella BPCO, studi di allenamento fisico che presupponevano la misurazione del $\dot{V}O_{2peak}$ hanno prodotto risultati contrastanti,⁹⁻¹² per cui, per i pazienti affetti da BPCO, persistono incertezze circa l'effettivo miglioramento del $\dot{V}O_{2peak}$ dopo una riabilitazione motoria. Non è ancora chiaro se questa risposta sia simile indipendentemente dalla gravità della malattia o se sia necessaria un'ulteriore personalizzazione dei programmi di allenamento.

Una conoscenza aggiuntiva su come le varie componenti della prescrizione di esercizio influenzino i risultati, potrebbe permettere di massimizzare i benefici della RP limitando l'utilizzo di risorse. Per quanto ne sappiamo, pochi studi hanno indagato l'effetto di componenti specifiche di prescrizione di esercizio sul miglioramento della capacità cardiorespiratoria nelle persone con BPCO; così, le revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) non sono state in grado di trarre conclusioni certe proprio a causa del limitato numero di lavori che confrontano direttamente, all'interno di un singolo studio, due differenti prescrizioni di esercizi.¹³⁻¹⁵ Tuttavia, sulla BPCO, ci sono in letteratura numerosi studi non controllati aventi per argomento l'allenamento fisico e coinvolgenti una vasta gamma di prescrizioni di esercizi (per esempio, durata, intensità, modalità), a oggi non formalmente sintetizzati.

Per colmare queste lacune, abbiamo condotto una revisione sistematica e una metanalisi con lo scopo principale di determinare se il $\dot{V}O_{2peak}$ migliori dopo l'allenamento aerobico (AA) nelle persone affette da BPCO. Gli obiettivi secondari sono stati comprendere l'entità di qualsiasi effetto e valutare l'impatto dei fattori legati alla prescrizione di esercizio e quelli legati al paziente nel cambiamento del $\dot{V}O_{2peak}$ utilizzando differenti modelli di studio.

Pazienti e metodi

Una descrizione completa dei metodi utilizzati si può trovare nell'Appendice 1.

Abbiamo condotto una metanalisi degli effetti casuali limitata agli RCT che confrontano AA con le cure abituali (CA). Altri modelli di studio sono stati inclusi in una metanalisi e meta-regressione secondarie

AFFILIAZIONI: Dal National Centre for Sport and Exercise Medicine (Drs Ward, Trethewey, Singh, Lindley, Steiner e Evans; Ms Jones) e dal Translational Cell Biology Research Group (Dr Lindley), University of Loughborough, Loughborough, Regno Unito; Centre for Exercise & Rehabilitation Science (Drs Ward, Trethewey, Singh, Steiner e Evans; Ms Jones), Leicester Biomedical Research Centre-Respiratory, Glenfield Hospital, Leicester, Regno Unito; Department of Respiratory Medicine (Drs Ward, Singh, Steiner e Evans; Ms Divall), Glenfield Hospital, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, Regno Unito; School of Medicine (Dr Plumptre), University of Oxford, Oxford, Regno Unito; Respiratory Diagnostic & Evaluation Services (Mr Dolmage), West Park Healthcare Centre, Toronto, ON, Canada e dal Department of Respiratory Science (Drs Singh Steiner e Evans), University of Leicester, Leicester, Regno Unito.

Questi risultati sono stati precedentemente presentati alla Conferenza 2018 della European Respiratory Society (Ward T, Jones A, Trethewey R, et al. *Eur Respir J*. 2018;52[suppl 62]:OA5197).

Le opinioni espresse in questo articolo sono quelle degli autori e non necessariamente quelle del National Health Service, National Institute for Health Research o del Department of Health and Social Care.

SUPPORTO FINANZIARIO: R. A. E. è completamente finanziato dal National Institute for Health Research Clinician Scientist Fellowship [CS-2016-16-020].

CORRISPONDENZA: Rachael A. Evans, PhD, NIHR Leicester Biomedical Research Centre (Respiratory), Departments of Respiratory Science and Health Sciences, University of Leicester, Glenfield Hospital, Groby Rd, Leicester, LE3 9QP; e-mail: re66@le.ac.uk

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.053>.

CHEST 2020; 158(1):131-144

con lo scopo di indagare l'influenza sul risultato da parte di fattori legati al programma e al paziente. Questa revisione è stata condotta in accordo con le linee guida dei Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses. Il protocollo di studio è stato registrato su PROSPERO (CRD42018099300).

Criteri di eleggibilità

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di ricerca: (1) popolazione, diagnosi di BPCO in $\geq 90\%$ della popolazione; (2) intervento, AA degli arti inferiori sotto supervisione, con una frequenza minima di una volta alla settimana per almeno 3 settimane; (3) confronto, un gruppo di controllo assegnato in modo casuale a ricevere le CA senza intervento con esercizi (per la metanalisi con RCT); e (4) risultato, una misura diretta di $\dot{V}O_{2peak}$ utilizzando qualsiasi modalità di esercizio. Abbiamo scelto deliberatamente una bassa frequenza e una bassa durata minima per poter inserire un'ampia gamma di programmi di allenamento fisico e potenzialmente evitare dei criteri di inclusione confondenti con l'uso di linee guida esistenti.

Studi che includevano pazienti entro 4 settimane da una riacutizzazione o con un trattamento aggiuntivo non considerato parte della RP standard (per esempio, farmaci, integratori alimentari, ventilazione assistita, metodi di allenamento non convenzionali) sono stati esclusi. Sono stati inclusi, inoltre, studi su programmi di esercizio basati su dati di laboratorio o facenti parte di un più ampio e comprensivo programma di RP. Non c'erano restrizioni linguistiche.

Strategia di ricerca

Dall'inizio ad aprile 2018, sono state eseguite delle ricerche su MEDLINE, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature e sulla Cochrane Library utilizzando le parole chiave "BPCO", "riabilitazione motoria" e " $\dot{V}O_{2peak}$ ". La strategia di ricerca completa è fornita nell'e-Appendice 1.

Risultati e rischio di bias

L'obiettivo primario era la variazione assoluta del $\dot{V}O_{2peak}$ in qualsiasi unità. Gli obiettivi secondari includevano la correlazione tra il cambiamento in $\dot{V}O_{2peak}$ e fattori legati al programma di allenamento, come le

varie componenti della prescrizione di esercizio in accordo con il modello FITT, e fattori legati al paziente quali età, sesso e gravità della malattia (ulteriori dettagli sono riportati nell'e-Appendice 1). È stato utilizzato lo strumento Cochrane per classificare il rischio di bias al fine di valutare gli RCT. Si presumeva che altri modelli di studio presentassero un rischio elevato di fattori di confondimento. La qualità della spiegazione dell'intervento è stata valutata utilizzando il Consensus on Exercise Reporting Template.¹⁶

Analisi dei dati

Una metanalisi degli effetti casuali è stata eseguita utilizzando il pacchetto metafor in R (R Foundation for Statistical Computing). Le differenze medie standardizzate (DMS) sono state calcolate per combinare $\dot{V}O_{2peak}$ riportato in millilitri al minuto, millilitri per chilogrammo per minuto o come % del predetto da studi controllati. Per gli studi non controllati, è stata calcolata la variazione media standardizzata. Dove i cambiamenti delle differenze standardizzate non erano disponibili, queste sono state assegnate seguendo le indicazioni del manuale Cochrane per la revisione sistematica degli interventi.¹⁷ È stata eseguita una metanalisi negli studi controllati che riportavano $\dot{V}O_{2peak}$ in millilitri al minuto per descrivere l'entità della variazione. L'analisi della percentuale del predetto di $\dot{V}O_{2peak}$ da sola non è stata eseguita perché è stata riportata di rado nei vari studi (tre su 13 RCT e 18 su 136 gruppi di allenamento).

È stata eseguita una meta-regressione, includendo i fattori legati al paziente e al programma, e il risultato è stato riportato come una "stima" rappresentante il cambiamento di DMS per un'unità di variazione della variabile di interesse, ovvero la variazione rispetto al gruppo di riferimento per variabili categoriali.¹⁸ L'intensità dell'esercizio prescritta è stata riportata in modi diversi, da noi poi ripartiti in quattro categorie basate sulle linee guida pubblicate (e-Tabella 1).^{7,19,20} Tutte le analisi della meta-regressione sono state eseguite senza aggiustamenti, poi corretti per età e sesso, e per età, sesso e FEV_1 con queste variabili incluse come covariate nel modello di meta-regressione. I dati mancanti non sono stati riportati. Sono state eseguite, inoltre, multiple analisi di sensibilità (e-Appendice 1).

Risultati

Selezione degli studi e caratteristiche

Le ricerche in letteratura hanno generato 1.989 citazioni uniche, di cui 132 soddisfacevano i criteri di inclusione (e-Tabella 2, Fig. 1). Per 20 studi, i dati sul $\dot{V}O_{2peak}$ non erano riportati e non sono stati messi a disposizione da parte degli autori dello studio. Sono stati analizzati un totale di 112 studi (AA n = 3.484; CA n = 330); 13 RCT (AA n = 288; CA n = 252), sei studi non randomizzati controllati (AA n = 154; CA n = 78), due studi incrociati (n = 47) e 91 studi non controllati (n = 2.995). Alcuni studi non controllati avevano due gruppi di intervento che soddisfacevano i criteri di inclusione, per cui sono stati inclusi in totale 136 gruppi di allenamento. Mancavano comunque dati relativi ad alcuni aspetti del programma e/o caratteristiche dei pazienti in 110 studi inclusi; i dati per 12 di questi studi sono stati ricevuti dagli autori.

Le caratteristiche dei partecipanti inclusi nello studio sono mostrate nella Tabella 1^{10-12,21-30} (RCT), e-Tabella 3 (non RCT/studi incrociati), e-Tabella 4 (studi non con-

trollati). Abbiamo incluso nel testo un riepilogo delle caratteristiche di tutti i partecipanti dei diversi studi e la e-Tabella 5 fornisce una descrizione in base al tipo di studio. La dimensione del campione preso in considerazione variava da 5 a 290 partecipanti. I gruppi AA e CA erano composti rispettivamente per il 72 e 70% da persone di sesso maschile. L'età media (con intervallo), $\dot{V}O_{2peak}$ e FEV_1 (in valore assoluto e % del predetto) per il gruppo AA e CU erano rispettivamente 66 (55-79) e 65 (56-70) anni, 977 (617-1.630) mL/min e 1.122 (da 560 a 1.540) mL/min, e 1,25 (0,7-1,84) L/46 (28-68) % del predetto e 1,11 (da 0,76 a 1,78) L/45 (da 33 a 68) % del predetto.

I dettagli dei programmi di allenamento sono mostrati in Tabella 2^{10-12,21-30} (RCT), e-Tabella 6 (non RCT/studi incrociati) ed e-Tabella 7 (studi non controllati) con una sintesi nell'e-Appendice 2.

Effetto dell'allenamento sul risultato

La metanalisi primaria degli RCT ha mostrato un significativo aumento del $\dot{V}O_{2peak}$ a favore dell'intervento

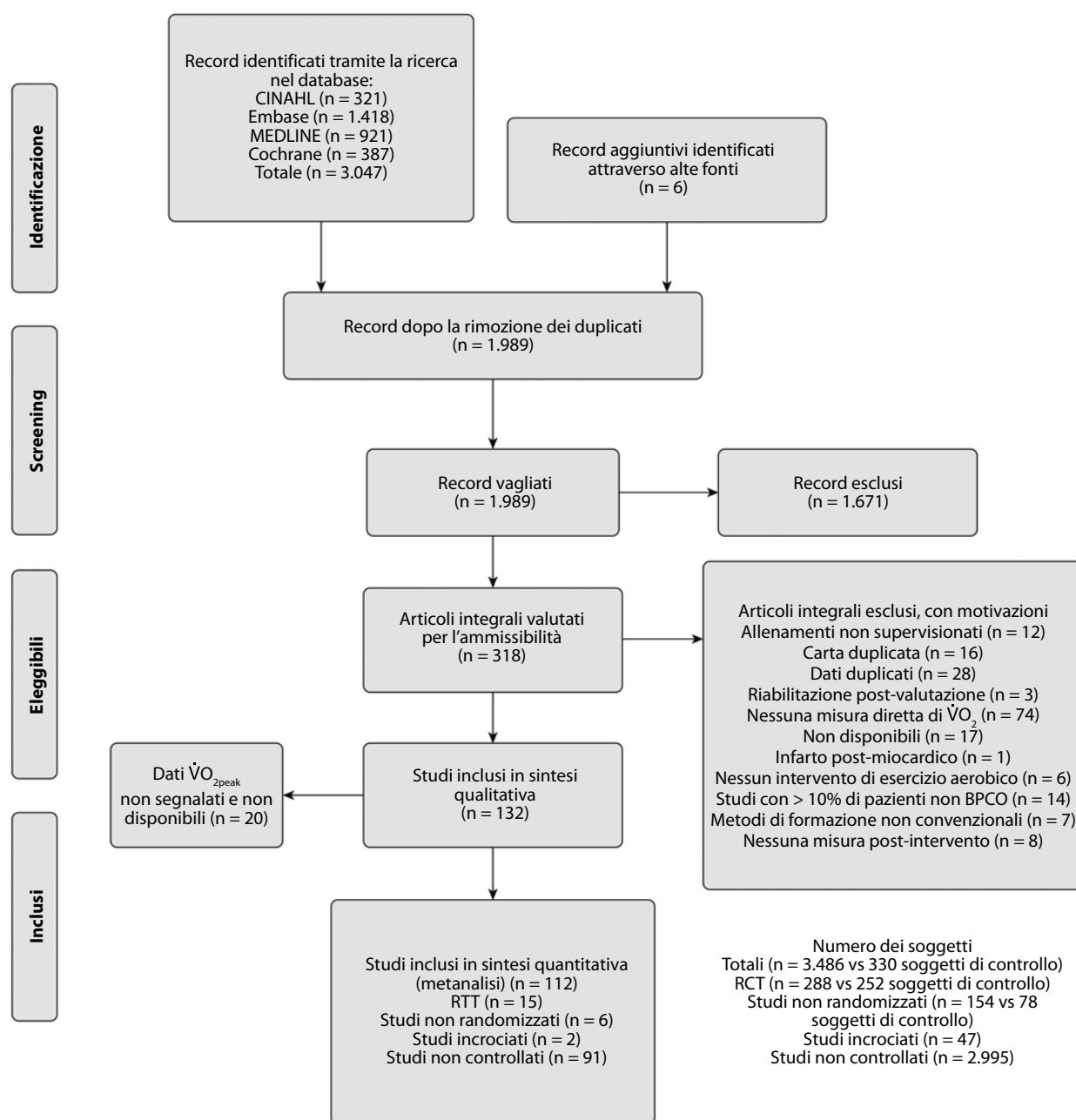


Figura 1 – Diagramma di selezione degli studi dei Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses 2009. CINAHL = Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; RCT = Studio randomizzato controllato; $\dot{V}O_{2peak}$ = consumo di ossigeno al picco dell'esercizio.

(DMS, 0,52; 95% CI, 0,34-0,69) (Fig. 2), un risultato che ha mantenuto la significatività anche quando venivano inclusi studi non-RCT e studi incrociati (DMS, 0,41; 95% CI, 0,25-0,58). La metanalisi degli studi non controllati ha mostrato una variazione media standardizzata di 0,64 (95% CI, 0,54-0,74). La differenza tra i diversi modelli di studi non è risultata significativa ($p = 0,05$); tuttavia, se analizzati da soli, i due studi incrociati e i sei non-RCT non sono riusciti a dimostrare un significativo effetto del trattamento. Per gli RCT che hanno misurato il $\dot{V}O_{2peak}$ in millilitri al minuto ($n = 10$), l'aumento in

numero assoluto è stato 142 mL/min (95% CI, 83-201) (e-Fig. 1). La metanalisi che prendeva in considerazione il carico di lavoro massimale come obiettivo, ha mostrato risultati simili (e-Appendice 3, e-Fig. 2).

Fattori legati al programma e al paziente

I risultati della meta-regressione per i fattori legati al programma e al paziente sono mostrati rispettivamente nelle Tabelle 3 e 4. Il FEV₁ medio del gruppo (in litri o come % del predetto) è risultato il più forte predittore di miglioramento del $\dot{V}O_{2peak}$ (Fig. 3). Questo è rimasto

TABELLA 1] Descrizione degli studi randomizzati controllati inclusi

Studio	Gruppi inclusi	Gruppi esclusi	Nazione	Gruppo di intervento					Soggetti di controllo				
				N.	Età	Sesso (M:F)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%pred)	N.	Età	Sesso (M:F)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%pred)
Baumann e coll., ¹¹ 2012	PR vs CA	Nessuno	Germania	37	63 ± 11	23:14	...	47 ± 13	44	65 ± 8	24:20	...	45 ± 13
Borghi-Silva e coll., ²¹ 2009	AA vs CA	Nessuno	Brasile	20	67 ± 10	13:7	0,8 ± 0,3	33 ± 9	14	67 ± 10	12:8	0,8 ± 0,3	35 ± 11
Borghi-Silva e coll., ²³ 2015	AA vs CA	Nessuno	Brasile	10	67 ± 7	7:3	0,8 ± 0,3	32 ± 11	10	66 ± 10	5:5	0,8 ± 0,3	35 ± 12
Duruturk e coll., ²⁴ 2016	AA vs CA	Nessuno	Turchia	15	61 ± 5	11:4	1,8 ± 0,9	58 ± 14	13	64 ± 6	11:2	...	64 ± 11
Emery e coll., ²⁵ 1998	AA vs CA	Nessuno	Stati Uniti	25	65 ± 6	15:15	1,2 ± 0,6	43 ± 18	25	67 ± 7	12:13	1,0 ± 0,4	39 ± 16
Göhl e coll., ²² 2006	AA vs CA	Nessuno	Germania	19	63 ± 7	11:8	...	53 ± 11	9	63 ± 9	7:2	...	54 ± 6
Lake e coll., ¹⁰ 1990	Gruppi combinati di allenamento degli arti inferiori e arti superiori + superiori vs CA	Gruppo di allenamento degli arti superiori	Australia	13	69 ± 5	10:3	0,8 ± 0,3	...	7	66 ± 4	6:1	1,0 ± 0,3	...
Larson e coll., ²⁶ 1999	Allenamento con cicloergometro vs educazione	Due gruppi che eseguono AMI	Stati Uniti	14	66 ± 6	...	...	46 ± 17	12	62 ± 7	...	...	55 ± 18
Reardon e coll., ¹² 1994	RP vs lista d'attesa (controllo)	Nessuno	Stati Uniti	10	66 ± 8	5:5	0,9 ± 0,3	35 ± 10	10	66 ± 7	5:5	0,8 ± 0,2	33 ± 15
Ries e coll., ²⁷ 1995	RP vs CA	Nessuno	Stati Uniti	53	61,5 ± 8	42:15	1,2 ± 0,6	...	57	64 ± 6	45:17	1,2 ± 0,6	...
Troosters e coll., ²⁸ 2000	AA vs CA	Nessuno	Belgio	34	60 ± 9	31:6	...	41 ± 16	28	63 ± 7	30:3	...	43 ± 12
Wijkstra e coll., ²⁹ 1996	RP vs CA	Nessuno	Olanda	28	64 ± 5	23:5	1,3 ± 0,4	44 ± 11	15	62 ± 5	14:1	1,4 ± 0,3	45 ± 9
Zambom-Ferraresi e coll., ³⁰ 2015	Forza e resistenza combinate vs CA	Gruppo di allenamento con resistenze	Spagna	14	68 ± 7	14:0	...	44 ± 12	8	69 ± 5	8:0	...	40 ± 5

I dati sono espressi come media ± DS se non specificato. %pred = % del predetto; AA = allenamento aerobico; AMI = allenamento muscolare inspiratorio; M:F = maschio:femmina; PR = riabilitazione polmonare; CA = cura abituale.

TABELLA 2] Descrizione dei programmi di esercizio (RCT)

Studio	Durata del programma (set.)	Frequenza (sessioni supervisionate/sett.)	Obiettivo di durata dell'esercizio (min)	Intensità dell'esercizio prescritta	Progressione	Punteggio totale CERT	Impostazioni	Aderenza	Istruzione del gruppo d'intervento?	Allenamento di resistenza continuo vs intervallato	Allenamento con camminata?	Allenamento con bicicletta?	Altro allenamento aerobico?	Allenamento di resistenza?	Componenti aggiuntivi di RP	Istruzione al gruppo di controllo?	Metodo di misurazione del $\dot{V}O_{2peak}$
Baumann e coll., ¹¹ 2012	26	1	20	Dispnea Borg 4-6	Non dichiarata	12	OP	75%	Sì	Intervallato	Sì	No	Scale/Stepper	Sì	Allenamento di coordinazione, tecniche di respirazione	No	Bici
Borghesi-Silva e coll., ²¹ 2009	6	3	30	Velocità massima di camminata del 70%	Non dichiarata	8	OP	...	No	Continuo	Sì	No	No	No	No	No	Tapis roulant
Borghesi-Silva e coll., ²³ 2015	12	3	40	Velocità massima di camminata del 70%	Velocità aumentata di 0,5 km/h se Borg < 4. CPET ripetuto a 6 settimane e intensità regolata	9	OP	...	No	Continuo	Sì	No	No	No	No	No	Tapis roulant
Duruturk e coll., ²⁴ 2016	6	3	30	50-70% $\dot{V}O_{2peak}$	Borg 4-7	13	OP	94%	Sì	Continuo	No	Sì	No	No	No	Sì	Bici
Emery e coll., ²⁵ 1998	8	4,6	60	Non riportata	Non dichiarata	7	OP	78%	Sì	Continuo	Sì	Sì	Cicloergometro	No	No	No	Bici
Göhl e coll., ²² 2006	52	1	45	40% $\dot{W}_{peak}$	Progrredito, ma non è chiaro come	15	OP	82%	Sì	Entrambi	Sì	Sì	Più esercizi diversi	Sì	Coordinamento e flessibilità	No	Bici
Lake e coll., ¹⁰ 1990	8	3	40	U	Non dichiarata	9	OP	96%	No	Continuo	Sì	No	No	No	Allenamento del circuito degli arti superiori per la metà dei partecipanti	No	Bici
Larson e coll., ²⁶ 1999	16	1	20	50% $\dot{W}_{peak}$	"Al limite della loro dispnea, non superiore all'85% del predetto, HR max." 92% $\dot{W}_{peak}$ raggiunto (media al completamento dello studio)	16	Casa	...	No	Intervallato	No	Sì	No	No	No	Sì	Bici

(Continua)

TABELLA 2] (Continuo)

Studio	Durata del programma (settimane)	Frequenza (sessioni supervisionate/settimana)	Obiettivo di durata dell'esercizio (min)	Intensità dell'esercizio prescritta	Progressione	Punteggio totale CERT	Impostazioni	Aderenza	Istruzione del gruppo d'intervento?	Allenamento continuo vs intervallato	Allenamento con camminata?	Allenamento con bicicletta?	Altro allenamento aerobico?	Allenamento di resistenza?	Componenti aggiuntivi di RP	Istruzione al gruppo di controllo?	Metodo di misurazione del $\dot{V}O_{2peak}$
Reardon e coll., ¹² 1994	6	2	NC	Dispnea moderata/FC 70-85% max	"Aumentato di piccoli gradi, quando possibile, sulla base di dati soggettivi e oggettivi"	7	OP	...	Sì	Continuo	Sì	Sì	Salire le scale	Sì	Allenamento resistivo inspiratorio	No	Tapis roulant
Ries e coll., ²⁷ 1995	8	1,5	30	Livello limitato sul più alto sintomo tollerato	Non dichiarata	12	OP	...	Sì	Continuo	Sì	No	Cicloergometro	Sì	No	Sì	Tapis roulant
Troosters e coll., ²⁸ 2000	26	2,5	< 90	60% $\dot{W}_{peak}$ e 60% velocità massima di camminata durante 6MWT	"Aumentato fino all'80% del carico di lavoro di picco e all'80% di velocità massima"	7	OP	77%	No	Continuo	Sì	Sì	Salire le scale	Sì	No	No	Bici
Wijkstra e coll., ²⁹ 1996	12	2	12	60% $\dot{W}_{picco}$	Gradualmente aumentato al 75% di $\dot{W}_{picco}$ e il tempo è aumentato da 4 a 12 minuti	14	Casa	...	Sì	Continuo	No	Sì	No	Sì	No	No	Bici
Zamboni-Ferraresi e coll., ³⁰ 2015	12	1	35	40-85% $\dot{V}O_{2peak}$ corrispondente al 65-90% relativo picco FC	"Regolato per mantenere l'intensità relativa prescritta"	5	OP	95%	No	Continuo	No	Sì	NO	Sì	No	No	Bici

6MWT = test del cammino di 6 minuti; CERT = Consensus on Exercise Reporting Template; CPET = test da sforzo cardiopolmonare; FC = frequenza cardiaca; max = massimo; OP = pazienti non ricoverati; RCT = studi randomizzati controllati; NC = non chiaro; $\dot{W}_{peak}$ = consumo di ossigeno al picco dell'esercizio; $\dot{W}_{picco}$ = carico di lavoro al picco dell'esercizio; IMC = indice di massa corporea; FEV₁ = volume espiratorio massimo in 1 secondo.

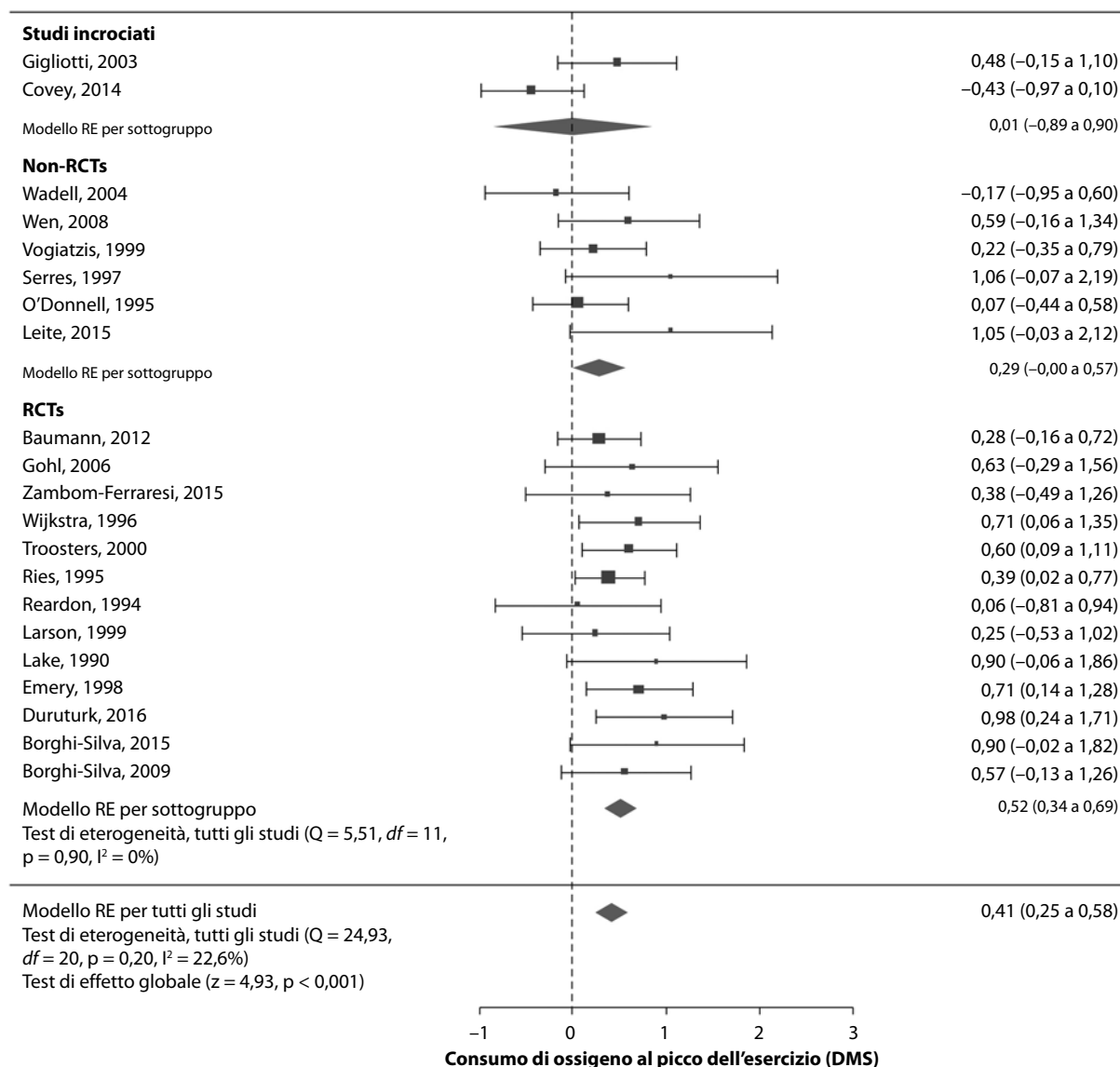


Figura 2 – Metanalisi degli studi randomizzati controllati che valuta l'effetto dell'allenamento sul picco di consumo di ossigeno nelle persone con BPCO. La grandezza di ogni riquadro è proporzionale al peso assegnato allo studio con la barra di errore che rappresenta 95% CI. I diamanti rappresentano le metanalisi raggruppate per ogni tipo di studio e in totale. Il cambiamento del picco di consumo di ossigeno è presentato come DMS per permettere un confronto tra valori riportati in differenti unità di misura. RE = effetti casuali; RCT = studi randomizzati controllati; DMS = differenza media standard.

comunque significativo anche dopo un aggiustamento per il valore di $\dot{V}O_{2peak}$ al basale nell'analisi limitata agli studi che riportavano il valore assoluto di $\dot{V}O_{2peak}$ in millilitri al minuto (e-Tabella 8). Nell'analisi non controllata (Fig. 4), invece, la sessione di esercizi avente come obiettivo la più lunga durata è risultata predittiva di miglioramento: per ogni minuto in più di allenamento fisico per sessione, la DMS migliorava di 0,01 ($p = 0,01$), ma nessun altro fattore ha influenzato la variazione di $\dot{V}O_{2peak}$. Dopo aver controllato i risultati per età e sesso, i programmi con durata superiore a 12 settimane sono stati più efficaci di quelli di durata da 6 a 12 settimane

($p = 0,02$), con un miglioramento della DMS di 0,37. Anche il numero totale di sessioni è risultato correlato a un miglioramento del $\dot{V}O_{2peak}$: ogni sessione in più portava a un aumento della DMS di 0,01 ($p = 0,049$). Tuttavia, questi risultati sono stati fortemente influenzati dal numero esiguo degli studi. Quando sono stati esclusi studi rispettivamente di durata superiore a 50 settimane e 50h (tre studi in ciascun caso) (e-Tabella 9 e 10), le analisi post hoc hanno mostrato che maggiore era la durata del programma ($p = 0,01$) e la quantità totale di allenamento ($p = 0,01$) maggiore risultava l'aumento del $\dot{V}O_{2peak}$.

TABELLA 3] Risultati della meta-regressione: fattori legati al programma

Variabile	Meta-regressione (non controllata)			Meta-regressione controllata per età e sesso			Meta-regressione controllata per età, sesso e FEV ₁ (L)		
	Gruppi di formazione	Stima (95% CI)	Valore p	Gruppi di formazione	Stima (95% CI)	Valore p	Gruppi di formazione	Stima (95% CI)	Valore p
Durata del programma, sett.	136	0,002 (da -0,01 a 0,01)	0,66	117	0,003 (da -0,01 a 0,01)	0,56	80	-0,005 (da -0,01 a 0,004)	0,27
Frequenza del programma, sessioni/sett.	133	0,04 (da -0,03 a 0,11)	0,26	116	0,04 (da -0,03 a 0,12)	0,28	79	0,07 (da -0,002 a 0,14)	0,06
Obiettivo di durata dell'esercizio, min	118	0,01 (da 0,002 a 0,01)	0,01 ^a	102	0,01 (da 0,01 a 0,02)	0,01 ^a	77	0,01 (da 0,0001 a 0,02)	0,047 ^a
Totale n. di sessioni	133	0,004 (da -0,0004 a 0,01)	0,07	116	0,01 (da 0,00001 a 0,01)	0,049 ^a	79	-0,001 (da -0,01 a 0,004)	0,65
Volume totale della formazione, h	118	0,003 (da -0,003 a 0,01)	0,36	102	0,003 (da -0,003 a 0,01)	0,35	77	0,001 (da -0,01 a 0,01)	0,78
> 12 sett. vs 6-12 sett.	136	0,28 (da -0,01 a 0,57)	0,06	117	0,37 (da 0,06 a 0,68)	0,02 ^a	80	-0,28 (da -0,92 a 0,36)	0,39
< 6 sett. vs 6-12 sett.		-0,10 (da -0,38 a 0,19)	0,50		-0,11 (da -0,41 a 0,20)	0,50		-0,01 (da -0,27 a 0,29)	0,95
Intensità (segnata da 1 a 4)	89	-0,02 (da -0,15 a 0,11)	0,77	78	-0,04 (da -0,18 a 0,09)	0,53	53	0,11 (da -0,03 a 0,25)	0,13
Allenamento (da intervallato vs continuo)	136	-0,12 (da -0,34 a 0,10)	0,29	117	-0,13 (da -0,38 a 0,12)	0,32	80	-0,09 (da -0,32 a 0,15)	0,48
Ciclismo vs passeggiate	136	0,04 (da -0,23 a 0,32)	0,75	117	0,01 (da -0,29 a 0,31)	0,94	80	-0,06 (da -0,32 a 0,19)	0,62
Camminare vs andare in bicicletta + camminare		0,14 (da -0,15 a 0,42)	0,35	117	0,17 (da -0,14 a 0,47)	0,28	80	-0,05 (da -0,32 a 0,23)	0,72
Allenamento di resistenza incluso (sì vs no)	136	-0,03 (da -0,21 a 0,15)	0,75	117	-0,001 (da -0,20 a 0,20)	0,99	80	-0,13 (da -0,32 a 0,06)	0,18
Istruzione come parte della RP (sì vs no)	136	-0,04 (da -0,22 a 0,14)	0,65	117	0,02 (da -0,18 a 0,22)	0,86	80	-0,03 (da -0,22 a 0,16)	0,78
Aderenza (% sessioni partecipate)	38	-0,004 (da -0,01 a 0,004)	0,30	33	-0,06 (da -0,01 a 0,003)	0,22	21	-0,004 (da -0,01 a 0,003)	0,24
Metodo di misurazione del VO _{2peak} (tapis roulant vs bici)	136	-0,05 (da -0,30 a 0,20)	0,70	117	-0,04 (da -0,32 a 0,23)	0,77	20	-0,01 (da -0,22 a 0,20)	0,94
Punteggio totale CERT (qualità di rendicontazione, punteggio su 19)	136	-0,0001 (da -0,02 a 0,02)	0,99	117	0,002 (da -0,02 a 0,03)	0,85	20	0,01 (da -0,02 a 0,04)	0,60

Tutti i disegni di studio inclusi. La stima si riferisce alla variazione della differenza media standardizzata di un obiettivo variabile ($\dot{V}O_{2peak}$) ottenuto con il cambiamento di un'unità nella variabile di interesse. Per le variabili categoriali, questo si riferisce alla variazione comparata con il gruppo di riferimento. Si veda le legende delle Tabelle 1 e 2 per il significato delle abbreviazioni.

^ap < 0,05.

TABELLA 4] Risultati della meta-regressione: fattori legati al paziente

Variabile	Meta-regressione (non controllata)			Meta-regressione controllata per età e sesso			Meta-regressione controllata per età, sesso e FEV ₁ (L)		
	Gruppi di formazione	Stima (95% CI)	Valore p	Gruppi di formazione	Stima (95% CI)	Valore p	Gruppi di formazione	Stima (95% CI)	Valore p
Età (aa)	133	0,01 (da -0,01 a 0,03)	0,31	117	0,01 (da -0,02 a 0,03)	0,55	80	0,02 (da -0,01 a 0,04)	0,15
Sesso	118	-0,01 (da -0,55 a 0,52)	0,96	117	-0,01 (da -0,55 a 0,53)	0,98	80	0,02 (da -0,46 a 0,50)	0,95
FEV ₁ (L)	91	0,69 (da 0,37 a 1,00)	< 0,001 ^a	80	0,78 (da 0,45 a 1,11)	< 0,001 ^a	...	...	...
FEV ₁ (% pred)	128	0,02 (da 0,01 a 0,03)	0,003 ^a	110	0,02 (da 0,005 a 0,03)	0,006 ^a	...	...	...
IMC (kg/m ²)	87	0,01 (da -0,04 a 0,07)	0,59	76	0,03 (da -0,03 a 0,09)	0,39	50	0,002 (da -0,07 a 0,07)	0,96
Peso (Kg)	67	0,01 (da -0,01 a 0,02)	0,33	59	0,01 (da -0,01 a 0,02)	0,46	49	-0,003 (da -0,03 a 0,02)	0,84
Altezza (m)	64	2,88 (da -0,14 a 5,9)	0,06	56	3,78 (da -0,41 a 8,0)	0,08	47	1,92 (da -3,37 a 7,2)	0,48

Tutti i disegni di studio inclusi. La stima si riferisce alla variazione della differenza media standardizzata di un obiettivo variabile ($\dot{V}O_{2peak}$) ottenuto con il cambiamento di un'unità nella variabile di interesse. Il sesso è incluso come percentuale dei partecipanti maschi come una variabile continua. Si veda la legenda della Tabella 2 per il significato delle abbreviazioni.
^ap < 0,05.

Bias e qualità dei risultati

Negli RCT, il rischio di bias era generalmente basso a parte la randomizzazione in cieco dei partecipanti e del personale dove invece era alto (e-Fig. 3, e-Tabella 11). L'esclusione di RCT con rischio poco chiaro di bias di rilevamento (in cui gli operatori non conoscevano l'obiettivo) non ha influenzato i risultati (p = 0,70). La qualità del modo nel riportare l'intervento con esercizi era variabile (media del Consensus on Exercise Reporting Template [+ DS], 9,4 [+ 3,8]/19) (e-Fig. 4 e 5). I risultati sono rimasti coerenti in tutte le analisi di sensibilità (e-Appendice 4). L'eterogeneità era bassa per la metanalisi dei soli RCT (I² = 0%) ma sostanziale per tutti gli studi inclusi (I² = 65%). Non è stato riscontrato nessun bias di pubblicazione negli RCT (p = 0,33) che era invece significativo in tutti gli studi inclusi (p = 0,03) (e-Fig. 6).

Discussione

Attraverso un'ampia e rigorosa sintesi dell'evidenza, abbiamo esteso le precedenti e contrastanti osservazioni e abbiamo rilevato che, nelle persone affette da BPCO, miglioramenti fisiologici moderati, misurati attraverso il $\dot{V}O_{2peak}$, si ottengono con allenamento aerobico convenzionale. I dati elaborati dai diversi studi hanno evidenziato come la durata di una sessione di esercizio, la durata del programma e il volume totale di esercizi siano risultati positivamente correlati ai cambiamenti del $\dot{V}O_{2peak}$, confermando l'importanza della quantità di allenamento.

L'importanza di valutare la qualità dell'intervento nello studio con una revisione sistematica è stata chiarita,³¹ e parte delle nostre interpretazioni è stata ostacolata da alcune carenze dovute a una mancata spiegazione degli interventi di allenamento. La relazione inversa tra gravità della malattia e variazione del $\dot{V}O_{2peak}$ è un nuovo riscontro e suggerisce che i pazienti con una malattia più grave, con maggiori probabilità di avere una limitazione della ventilazione durante l'esercizio, potrebbero giovare meno da un punto di vista fisiologico di un allenamento aerobico convenzionale rispetto ai pazienti con malattia da lieve a moderata.

In precedenza non è stata mai chiarita la possibilità di un adattamento fisiologico in seguito alla riabilitazione motoria nelle persone con BPCO. Soltanto un unico studio (ben condotto ma piccolo e non controllato) che riportava un allenamento rigoroso ha dimostrato un miglioramento de $\dot{V}O_{2peak}$,⁹ mentre altri lavori non hanno confermato tale risultato.¹⁰⁻¹²⁻²¹⁻²² Dalle nostre

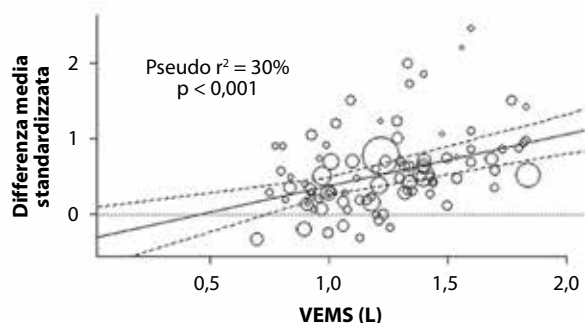


Figura 3 – Grafico a bolle del FEV_1 vs cambiamento nel $\dot{V}O_{2peak}$. La grandezza di ogni bolla è proporzionale al peso assegnato a quel determinato studio. Le linee piene rappresentano la regressione lineare e le linee tratteggiate rappresentano i limiti superiori e inferiori del 95% CI. Pseudo r^2 rappresenta la proporzione della varianza spiegata dalla variabile inclusa. Il cambiamento del picco di consumo di ossigeno è presentato come DMS per permettere un confronto tra valori riportati in differenti unità di misura. Si vedano le legende delle Figure 1 e 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

metanalisi si evince che l'adattamento fisiologico si verifica attraverso una varietà di prescrizioni di esercizi. L'entità dei miglioramenti nel $\dot{V}O_{2peak}$ è risultata moderata con un effetto di 0,52³² e un incremento assoluto di 142 mL/min, in maniera simile al cambiamento relativo osservato nelle coorti di persone sane.³³ Data l'entità della nota associazione tra mortalità e $\dot{V}O_{2peak}$ nella BPCO,³⁴ presupponendo che tale relazione sia causale, i guadagni che abbiamo dimostrato potrebbero potenzialmente influenzare la mortalità.

Modalità di allenamento che si avvalgono di cyclette e camminata o di un approccio combinato delle due sono risultate ugualmente efficaci, mentre l'aggiunta all'esercizio di una resistenza non ha avuto alcun effetto sulla capacità aerobica. L'allenamento intermittente o continuo è stato altrettanto efficace, confermando i risultati di due precedenti revisioni sistematiche.^{13,15} Abbiamo artificialmente separato l'intensità dal volume di allenamento per le nostre analisi, poiché la varietà dei metodi utilizzati nel prescrivere l'intensità era tale da non permettere una combinazione significativa con la quota di allenamento totale.

Il volume totale di allenamento, in particolare la durata stabilita delle varie sessioni di esercizio, è risultato, tra i vari fattori legati al programma, il più forte predittore di miglioramento del $\dot{V}O_{2peak}$. Nonostante la quota di allenamento sia una componente chiave nella prescrizione dell'esercizio fisico,¹⁹ non è chiaro quale sia il volume ottimale o minimo richiesto per ottenere un adattamento fisiologico nella BPCO.⁷ Una sintesi precedente non è stata in grado di valutare l'effetto della durata della RP¹⁴ a causa dell'eterogeneità degli studi presi in considerazione. Abbiamo dimostrato, dunque, l'importanza della quantità totale di allen-

amento attraverso le seguenti evidenze: (1) maggiori incrementi del $\dot{V}O_{2peak}$ con programmi > 12 settimane rispetto a quelli di durata da 6 a 12 settimane (quando corrette per età e sesso); (2) un andamento positivo tra il numero totale di sessioni di allenamento e il cambiamento del $\dot{V}O_{2peak}$ e (3) una relazione positiva tra la durata del programma, il volume totale di allenamento e incremento del $\dot{V}O_{2peak}$, quando venivano esclusi gli studi con prescrizioni > 50 settimane o > 50h. Attualmente le linee guida della RP consigliano una durata minima di 6 settimane⁷ e la nostra analisi fornisce un razionale per sostenere una maggiore durata dei programmi di allenamento, se possibile nella pratica.

Non abbiamo trovato alcuna correlazione tra l'intensità dell'esercizio e il cambio del $\dot{V}O_{2peak}$; questo risultato è paragonabile a quello di una precedente piccola revisione sistematica che non ha rilevato differenze tra programmi di maggiore o minore intensità nel miglioramento della capacità di esercizio, sintomi o qualità della vita delle persone con BPCO.¹³ Tuttavia, ci sono delle incongruenze su come prescrivere l'intensità di esercizio per i pazienti affetti da BPCO e a questo si aggiunge un'ulteriore disparità tra l'intensità prescritta e quella effettivamente raggiunta.⁸ Per tale prescrizione, molti studi nella nostra revisione si avvalgono di una misura percentuale della frequenza cardiaca massima, correlata però solo debolmente con altre misure dell'intensità dell'esercizio nella BPCO.³⁵ Comunque, il carico progressivo è un concetto chiave nell'allenamento fisico,³⁶ e si assume che questo principio valga anche per le persone affette da BPCO; un piccolo studio di laboratorio in pazienti con malattia lieve ha dimostrato una più grande diminuzione dell'acidosi lattica e della ventilazione dopo un allenamento svolto all'80% del lavoro massimo applicato rispetto a quello svolto al 50%, nonostante il risultato sia stato controllato per il lavoro totale.³⁷

La progressione dell'allenamento è fondamentale per una riabilitazione fisica efficace, ma il metodo da applicare per ottenere tale progressione è stato scarsamente riportato ed è risultato altamente variabile tra i diversi studi. Solo il 40% dei lavori ha riportato le modalità di progressione dell'intensità o della durata di allenamento e solo il 29% ha utilizzato un algoritmo decisionale. Pertanto, con la nostra interpretazione non intendiamo sminuire l'importanza dell'intensità di esercizio; piuttosto, intendiamo evidenziare le carenze nella segnalazione della prescrizione. Raccomandiamo, pertanto, che gli studi aderiscano a uno standard di qualità per la descrizione degli interventi di allenamento; tali metodi dovrebbero

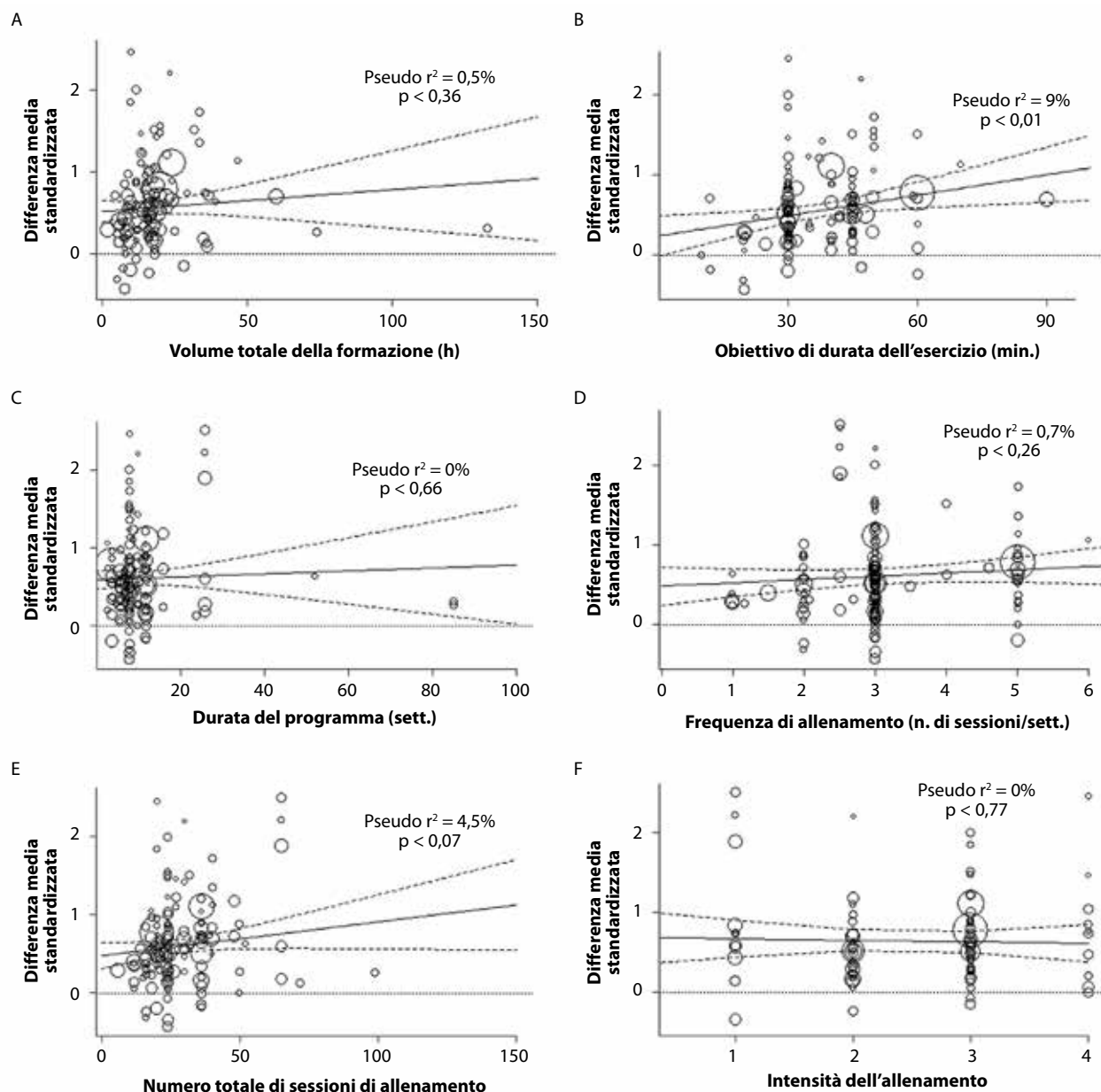


Figura 4 – Grafico a bolle della variazione del $\dot{V}O_{2peak}$ vs variabili di studio: A, volume totale di esercizio; B, durata prevista dell'esercizio; C, durata del programma; D, frequenza di allenamento; E, numero totale delle sessioni di allenamento; F, intensità dell'esercizio. La grandezza di ogni bolla è proporzionale al peso assegnato a quel determinato studio. Le linee piene rappresentano la regressione lineare e le linee tratteggiate rappresentano i limiti superiori e inferiori del 95% CI. Pseudo r^2 rappresenta la proporzione della varianza spiegata dalla variabile inclusa. L'intensità dell'allenamento è classificata secondo le linee guida internazionali (e-Tabella 1). Il cambiamento del picco di consumo di ossigeno è presentato come DMS per permettere un confronto tra valori riportati in differenti unità di misura. Si vedano le legende delle Figure 1 e 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

incorporare il modello FITT per la prescrizione e la progressione dell'allenamento e i risultati dovrebbero includere l'aderenza e la prescrizione dell'esercizio raggiunte.¹⁶

I risultati attuali suggeriscono che le persone con BPCO grave hanno ottenuto minori incrementi $\dot{V}O_{2peak}$ con l'allenamento rispetto a quelli con malattia da lieve a moderata. Sebbene il $\dot{V}O_{2peak}$ al basale spiegasse solo parzialmente l'effetto del FEV₁ sul cambiamento di $\dot{V}O_{2peak}$, l'associazione è rimasta significativa anche quando si

effettuava un controllo per $\dot{V}O_{2peak}$ al valore basale. Questo scenario entra in contrasto con le ricerche precedenti, in cui, indipendentemente dalla gravità di malattia, sono stati osservati simili miglioramenti dopo l'allenamento con performance misurate con un test del cammino in piano.^{38,39} Inoltre, l'adattamento dei muscoli periferici dopo l'esercizio, in un piccolo studio, era simile dallo stadio II al IV della classificazione di gravità GOLD.⁴⁰ Tuttavia, i nostri dati includono un gran

numero di partecipanti e il meccanismo sottostante è potenzialmente correlato a una patologica limitazione della ventilazione nella malattia grave, che impedisce di raggiungere le intensità di allenamento più elevate necessarie per l'adattamento. Questo è supportato da altri piccoli studi che dimostrano l'efficacia dell'allenamento nel migliorare i risultati fisiologici riducendo una parte dei vincoli ventilatori che limitano la tolleranza dell'esercizio aerobico.^{41,42} È possibile che il ridotto fabbisogno ventilatorio post-allenamento sia associato a una ridotta domanda metabolica limitando, così, l'incremento del consumo di ossigeno. I nostri dati forniscono un razionale per ulteriori ricerche in merito a programmi di allenamento fisico personalizzati per questo sottogruppo dei pazienti, così come strategie che facilitino gli esercizi di carico a livello dei muscoli scheletrici, incluse anche tecniche mirate a piccoli gruppi muscolari.⁴³

Non è esclusa la possibile presenza di fattori confondenti, avendo noi preso in considerazione solo gli studi che misuravano il $\dot{V}O_{2peak}$. I partecipanti erano consapevoli della loro appartenenza al gruppo di intervento, introducendo la possibilità di un bias di prestazione. Sono state incluse analisi di intenzione al trattamento e i risultati potrebbero essere ascritti a un sottoinsieme di pazienti motivati. Sebbene le analisi di sensibilità siano

risultate negative, rimane una piccola possibilità di un impatto non rilevato sui risultati. Messe insieme queste fonti di confondimento potrebbero aver condotto a sovrastimare l'incremento del $\dot{V}O_{2peak}$. Infine, la nostra valutazione del bias di pubblicazione suggerisce che alcuni piccoli studi non randomizzati potrebbero non essere stati pubblicati.

Conclusioni

Questa revisione sistematica conferma complessivamente che, nelle persone affette da BPCO, l'esercizio aerobico degli arti inferiori determina dei miglioramenti fisiologici misurabili nella capacità aerobica e che sono dimostrati da aumenti del $\dot{V}O_{2peak}$. L'effetto, tuttavia, si riduce man mano che la malattia si aggrava. L'entità della risposta è risultata positivamente associata alla quantità e durata dell'allenamento, parametri che dovrebbero essere presi in considerazione negli aggiornamenti delle linee guida sulla BPCO, coinvolgenti l'allenamento fisico all'interno programmi di RP. Si consiglia l'implementazione di standard di qualità per la comunicazione degli interventi di esercizio, date le carenze evidenziate in questo articolo. In sintesi, l'allenamento aerobico dovrebbe rimanere una componente chiave dei programmi clinici di RP e lo sviluppo, nonché la sperimentazione di nuove tecniche di allenamento mirate a malattie più gravi rimangono aree di ricerca di importante priorità.

Ringraziamenti

Contributo degli autori: R. A. E. è stato il responsabile dello studio e il garante del documento. T. E. D., R. A. E., T. J. C. W. e M. C. S. hanno sviluppato l'idea e il protocollo di studio. Tutti gli autori sono stati coinvolti nella valutazione dell'eleggibilità, interpretazione dei dati e stesura del manoscritto. T. J. C. W. e P. D. hanno condotto le ricerche in letteratura. C. D. P. e T. J. C. W. hanno selezionato il titolo e controllato il riassunto. T. J. C. W. si sono occupati dell'estrazione dei dati e della metanalisi. T. J. C. W., R. A. E., A. V. J. e R. T. hanno valutato i fattori confondenti. T. J. C. W. e R. A. E. hanno abbozzato il manoscritto.

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

Ruolo dello sponsor: Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta ed elaborazione dei dati o nella preparazione del manoscritto.

Altri contributi: Gli autori ringraziano il team delle biblioteche della University Hospitals of Leicester che ha supportato la ricerca bibliografica e ha raccolto i lavori rilevanti.

Informazioni aggiuntive: Le e-Appendici, e-Figure ed e-Tabelle sono reperibili nella sezione "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

- McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003793.
- Casaburi R. A Brief history of pulmonary rehabilitation. *Respir Care*. 2008;53(9):1185-1189.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-2035.
- Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132(6):1778-1785.
- Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 1995;273(14):1093-1098.
- Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*. 1998;352(9130):759-762.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-e64.
- Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):555-561.
- Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1541-1551.
10. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW. Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest*. 1990;97(5):1077-1082.
11. Baumann HJ, Kluge S, Rummel K, et al. Low intensity, long-term outpatient rehabilitation in COPD: a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2012;13:86.
12. Reardon J, Awad E, Normandin E, Vale F, Clark B, ZuWallack RL. The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest*. 1994;105(4):1046-1052.
13. Zainulldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11:CD008008.
14. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *Chron Respir Dis*. 2011;8(2):129-140.
15. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *Thorax*. 2010;65(2):157-164.
16. Slade SC, Dionne CE, Underwood M, et al. Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): modified Delphi study. *Phys Ther*. 2016;96(10):1514-1524.
17. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. www.handbook.cochrane.org. Accessed August 1, 2018.
18. Piggot TD. *Advances in Meta-Analysis*. New York, NY: Springer; 2012.
19. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
20. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand pulmonary rehabilitation guidelines. *Respirology*. 2017;22(4):800-819.
21. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med*. 2009;103(10):1503-1510.
22. Göhl O, Linz H, Schönleben T, Otte B, Weineck J, Worth H. Effekte eines multimodularen ambulanten Trainingsprogramms für Patienten mit COPD [in German]. *Pneumologie*. 2006;60(9):529-536.
23. Borghi-Silva A, Mendes RG, Trimer R, et al. Potential effect of 6 versus 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(2):211-221.
24. Duruturk N, Arian H, Ulubay G, et al. A comparison of calisthenic and cycle exercise training in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):99-108.
25. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heal Psychol*. 1998;17(3):232-240.
26. Larson JL, Covey MK, Wirtz SE, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):500-507.
27. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1995;122(11):956-964.
28. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med*. 2000;109(3):207-212.
29. Wijkstra PJ, van der Mark TW, Kraan J, van Altena R, Koëter GH, Postma DS. Long-term effects of home rehabilitation on physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 pt 1):1234-1241.
30. Zamboni-Ferraresi F, Cebollero P, Gorostiaga EM, et al. Effects of combined resistance and endurance training versus resistance training alone on strength, exercise capacity, and quality of life in patients with COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(6):446-453.
31. Herbert RD, Bø K. Analysis of quality of interventions in systematic reviews. *BMJ*. 2005;331(7515):507-509.
32. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988.
33. Bacon AP, Carter RE, Ogle EA, Joyner MJ. VO2max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e73182.
34. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):544-549.
35. Simmons DN, Berry MJ, Hayes SI, Walschlag SA. The relationship between %HRpeak and %VO2peak in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(5):881-886.
36. Liubaoerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boulé NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):769-781.
37. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(1):9-18.
38. Vogiatzis I, Williamson AF, Miles J, Taylor IK. Physiological response to moderate exercise workloads in a pulmonary rehabilitation program in patients with varying degrees of airflow obstruction. *Chest*. 1999;116(5):1200-1207.
39. Evans RA, Singh SJ, Collier R, Williams JE, Morgan MDL. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Respir Med*. 2009;103(7):1070-1075.
40. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakis G, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. *Chest*. 2011;140(3):744-752.
41. Eves ND, Sandmeyer LC, Wong EY, et al. Helium-hyperoxia: a novel intervention to improve the benefits of pulmonary rehabilitation for patients with COPD. *Chest*. 2009;135(3):609-618.
42. Vogiatzis I, Chynkiamis N, Armstrong M, et al. Intermittent use of portable NIV increases exercise tolerance in COPD: a randomised, cross-over trial. *J Clin Med*. 2019;8(1):94.
43. Dolmage TE, Goldstein RS. Effects of one-legged exercise training of patients with COPD. *Chest*. 2008;133(2):370-376.

Tosse cronica secondaria a bronchite cronica stabile

Report del Gruppo di Esperti CHEST

Mark A. Malesker, PharmD, FCCP; Priscilla Callahan-Lyon, MD; J. Mark Madison, MD, FCCP; Belinda Ireland, MD; Richard S. Irwin, MD, Master FCCP; on behalf of the CHEST Expert Cough Panel*

Approvato dall'American Association for Respiratory Care

PREMESSA: La tosse cronica determinata da bronchite cronica (BC) causa un significativo peggioramento della qualità di vita e richiede efficaci strategie di trattamento. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura sulla gestione della tosse cronica determinata da BC per aggiornare le raccomandazioni e i suggerimenti su questo argomento delle linee guida dell'American College of Chest Physicians (CHEST).

METODI: Questa revisione sistematica risponde a tre quesiti: (1) Quali sono le caratteristiche della storia clinica che indicano che la sindrome di tosse catarrale, riferita dal paziente, sia dovuta a BC? (2) Può il trattamento di BC stabile migliorare o eliminare la tosse cronica? (3) Può una terapia mirata alla tosse cronica determinata da BC prevenire o ridurre la ricorrenza di riacutizzazioni acute di BC? Sono stati inclusi e valutati per rilevanza e qualità nella relazione studi relativi a pazienti adulti con BC. Basandosi sulla revisione sistematica i suggerimenti delle linee guida sono stati sviluppati e votati utilizzando la metodologia dell'organizzazione CHEST.

RISULTATI: La strategia di ricerca ha utilizzato un insieme di descrittori e di valutazioni per identificare studi sulla tosse cronica secondaria a BC.

CONCLUSIONI: Le evidenze che supportano la gestione della tosse cronica determinata da BC sono in generale limitate e di bassa qualità. Questo articolo fornisce una guida al trattamento, presentando suggerimenti basati sulla migliore corrente evidenza disponibile e identificando lacune nella nostra conoscenza e aree per la ricerca futura.

CHEST Edizione Italiana 2020; 3:48-61

PAROLE CHIAVE: bronchite cronica, tosse cronica, trattamento non farmacologico, trattamento farmacologico

ABBREVIAZIONI: BC = bronchite cronica; CHEST = American College of Chest Physicians; GOC = Guidelines Oversight Committee; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; KQ = domande chiave; PICO = popolazione, intervento, confronto e risultato

AFFILIAZIONI: Da Pharmacy Practice Department (Dr Malesker), Creighton University, Omaha, NE; Adamstown, MD (Dr Callahan-Lyon); Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine (Drs Madison e Irwin), University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA; TheEvidenceDoc (Dr Ireland), Pacific, MO.

*I Collaboratori del CHEST Expert Cough Panel sono elencati in Riconoscimenti.

RESPONSABILITÀ: Le linee guida dell'American College of Chest Physician sono da considerarsi solamente come delle informazioni generali e non come raccomandazione medica e non sostituiscono l'assi-

stenza medica professionale e il consiglio del medico che dovrebbero essere richiesti per qualsiasi necessità medica. La dichiarazione di non responsabilità completa sulle linee guida è disponibile all'indirizzo: <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/CHEST-Guidelines>.

SUPPORTO FINANZIARIO: CHEST è l'unico sostenitore di queste linee guida, di questo articolo e delle innovazioni contenute all'interno.

CORRISPONDENZA: Mark A. Malesker, PharmD, FCCP, Pharmacy Practice Department, Creighton University, 2500 California Plaza, Omaha, NE 68178; e-mail: MarkMalesker@creighton.edu

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.015>.

CHEST 2020; 158(2):705-718

Sommario delle raccomandazioni e suggerimenti

1. Per i pazienti adulti, avvisiamo che il fumo e l'esposizione professionale alle polveri, quali inalanti irritanti e inquinanti professionali, sono fattori di rischio per la tosse cronica determinata da bronchite cronica (Dichiarazione basata sul consenso indeterminata).

Osservazioni: Il fumo è associato alla tosse cronica. Deve essere sempre incoraggiata la cessazione dal fumo, in particolare nei pazienti con patologie croniche polmonari inclusa la bronchite cronica.

2. Per pazienti adulti con tosse cronica dovuta a bronchite cronica stabile, ci sono insufficienti evidenze per raccomandare l'uso routinario di qualsiasi trattamento farmacologico (antibiotici, broncodilatatori, mucolitici) come mezzo per ridurre la tosse fino a quando tali trattamenti non avranno mostrato di essere sicuri ed efficaci nel rendere la tosse meno grave o risolverla più rapidamente (Dichiarazione basata sul consenso indeterminata).

3. Per pazienti adulti con tosse determinata da bronchite cronica stabile, non suggeriamo l'uso routinario di trattamenti non farmacologici quali pressione positiva di fine espirazione, come mezzo per migliorare la tosse, fino a quando tali trattamenti non avranno mostrato di essere efficaci e sicuri nel rendere la tosse meno grave o risolverla più rapidamente (Dichiarazione basata sul consenso indeterminata).

La bronchite cronica (BC) è una condizione patologica definita dalla presenza di tosse con produzione di espettorato per almeno tre mesi all'anno durante i due anni consecutivi avendo escluso altre possibili cause respiratorie cardiache di tosse cronica produttiva.¹ Lo sviluppo di BC è frequentemente associato e aggravato dall'esposizione ad agenti inalanti irritanti. Il fumo di sigaretta è il maggior responsabile dello sviluppo di BC²; tuttavia, altri inalanti irritanti e inquinanti professionali sono stati riconosciuti come

fattori di rischio. Queste ripetute esposizioni sono causa dell'infiammazione cronica del tratto respiratorio che porta ad aumentare la produzione e purulenza dell'espettorato e, infine, ad alterazioni patologiche delle vie aeree. Una storia clinica accurata, che includa l'esposizione a inalanti e altri inquinanti, è una parte importante nella diagnosi di BC. Altri fattori, come condizioni genetiche o infezioni respiratorie, possono aumentare il rischio di sviluppo di BC.³

Pazienti con BC sono nello spettro di quelli con BPCO. Sebbene la BC sia comune, la sua esatta prevalenza è difficile da determinare a causa delle numerose definizioni nella letteratura scientifica. La tosse produttiva e persistente è documentata, ma in molti studi e pubblicazioni non viene specificato se siano state escluse come possibili cause di tosse altre patologie cardiache o respiratorie. Nel mondo il fattore di rischio più significativo per BC è il fumo di tabacco² ma altre cause potenziali includono combustibili da biomassa e tossine ambientali.^{1,3}

I pazienti con BC sono a rischio di riacutizzazioni acute di BC e BPCO. Inoltre, questi pazienti possono avere significative alterazioni funzionali e ridotta qualità di vita a causa di tosse cronica non associata a riacutizzazioni di bronchite. Pazienti con BPCO che hanno BC hanno dispnea più grave, più frequenti episodi di tosse notturna e peggiori punteggi di qualità della vita.⁴ Sebbene non ci siano prove specifiche per BC, la tosse e la produzione di espettorato possono essere ridotte o risolte nel caso il paziente sospenda il fumo di sigaretta.⁵

La tosse è una delle più frequenti ragioni per le quali i pazienti richiedono attenzione da parte del medico. L'attuale Cough Expert Panel pensa possa essere vantaggioso eseguire la revisione sistematica e un aggiornamento delle raccomandazioni delle linee guida del 2006.⁶ Lo scopo specifico è stato valutare le evidenze cliniche rilevanti di terapie farmacologiche e non farmacologiche sulla durata e gravità della tosse cronica dovuta a BC.

Materiali e metodi

È stata utilizzata la metodologia del Guidelines Oversight Committee (GOC) dell'American College of Chest Physician (CHEST) per la selezione del Presidente dell'Expert Cough Panel e del gruppo di esperti in BC, per identificare, valutare e sintetizzare le evidenze rilevanti e sviluppare i suggerimenti contenuti nell'articolo. Oltre alla qualità delle prove, la raccomandazione e classificazione dei suggerimenti comprendono anche il parametro dell'affidabilità utilizzato da tutte le linee guida CHEST. La forza della raccomandazione, in questo articolo, è basata sulla valutazione di tre fattori: rapporto rischi e benefici, valutazione e preferenza del paziente e stima delle risorse. Altri dettagli sui

metodi per lo sviluppo delle linee guida, inclusa la gestione dei conflitti di interesse e la trasparenza, sono stati precedentemente pubblicati in tutte le linee guida CHEST.

Sviluppo delle domande chiave

Le domande cliniche chiave (KQs) sono state stabilite utilizzando il formato per popolazione, intervento, confronto e risultato (PICO).⁹ Sono state utilizzate le seguenti tre domande:

- KQ clinica (PICO) 1: Quali sono le caratteristiche della storia clinica che indicano che la sindrome di tosse catarrale, riferita dal paziente, sia dovuta a BC?

TABELLA 1] Domande PICO e criteri di inclusione

Domande PICO	Caratteristica dello studio	Criteri di inclusione
1. Quali sono le caratteristiche della storia clinica che indicano che la sindrome di tosse catarrale, riferita dal paziente, sia dovuta a BC?	Disegno dello studio	1. Revisione sistematica (con o senza metanalisi) 2. Coorte diagnostica 3. Studio caso-controllo 4. Studio trasversale
	Popolazione	1. Ambulatoriale o esterno 2. ≥ 18 anni di età 3. BC ^a
	Intervento	Lo studio segnala esposizione a uno o più fattori di rischio?
	Confronto	Lo studio segnala un confronto fra soggetti con e senza esposizione(i) a fattori di rischio?
	Risultato	Lo studio segnala l'associazione fra fattori di rischio e sospetto clinico di BC?
2. Può il trattamento di BC stabile migliorare o eliminare la tosse cronica?	Disegno dello studio	1. Revisione sistematica (con o senza metanalisi) 2. RCT 3. Studio di coorte retrospettivo o prospettico
	Popolazione	1. Ambulatoriale o esterno 2. ≥ 18 anni di età 3. BC ^a
	Interventi	Interventi non farmacologici per trattare la BC Disassuefazione tabagica Ossigenoterapia a lungo termine Esercizio fisico Programma di Riabilitazione polmonare - CPAP - BiPAP - Tecniche di disostruzione delle vie aeree (esufflazione, tecniche di espirazione forzata, espirazione a labbra socchiuse, insufflazione, clearance mucociliare, oscillazioni, percussioni, tosse assistita, pressione positiva espiratoria, vibrazioni, drenaggio posturale) Interventi farmacologici per curare la BC Roflumilast Anti-IgE a(omalizumab) Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Anticolinergici β -agonisti β -agonisti a lunga durata d'azione Antimuscarinici a lunga durata d'azione Corticosteroidi inalatori Antibiotici Macrolidi - Azitromicina, eritromicina, claritromicina Chinoloni - Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina Sulfametossazolo-trimetoprim
	Confronti	1. Un trattamento vs placebo 2. Un trattamento vs altro trattamento 3. Un trattamento vs terapia combinata 4. Una terapia combinata vs altra terapia combinata
	Risultati	1. Tempo fino al miglioramento o guarigione della tosse 2. Variazioni quantitative della tosse (frequenza della tosse, punteggi della tosse, qualità di vita e tosse, altri risultati quantitativi della tosse basati sul diario) 3. Eventi avversi della terapia

(Continua)

TABELLA 1] (Continuo)

Domande PICO	Caratteristica dello studio	Criteri di inclusione
3. Può una terapia mirata alla tosse cronica determinata da BC prevenire o ridurre la ricorrenza di riacutizzazioni acute di BC?	Disegno dello studio	1. Revisione sistematica (con o senza metanalisi) 2. RCT 3. Studio coorte retrospettivo o prospettico
	Popolazione	1. Ambulatoriale o esterno 2. ≥ 18 anni di età 3. BC ^a
	Interventi	Interventi non farmacologici per trattare la BC Disassuefazione tabagica Ossigenoterapia a lungo termine Esercizio fisico Programma di Riabilitazione polmonare - CPAP - BiPAP - Tecniche di disostruzione delle vie aeree (esufflazione, tecniche di espirazione forzata, espirazione a labbra socchiuse, insufflazione, clearance mucociliare, oscillazioni, percussioni, tosse assistita, pressione positiva espiratoria, vibrazioni, drenaggio posturale) Interventi farmacologici per curare la BC Roflumilast Anti-IgE (omalizumab) Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Anticolinergici β -agonisti β -agonisti a lunga durata d'azione Antimuscarinici a lunga durata d'azione Corticosteroidi inalatori Antibiotici Macrolidi - Azitromicina, eritromicina, claritromicina Chinolonici - Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina Sulfametossazolo-trimetoprim Penicilline - Amoxicilina, amoxicillina-clavulanato, ampicillina Tetraciline - Doxiciclina, minociclina Cefalosporine - Cefuroxime, cefepime Acetilcisteina Antistaminici (bronfeniramina, clorferinamina, difenidramina, loratadina, fexofenadina, cetirizina) orali o inalati Espettoranti (guaifenesina) Sedativi della tosse (codeina; destrometorfano) Decongestionanti (fenilefrina, pseudoefedrina) Supplementi (zinco, vitamina C) Ipratropio bromuro per inalazione nasale Antinfiammatori non steroidei e acetaminofene Rimedi da banco per tosse e influenza Corticosteroidi sistemici (orali) Carbocisteina Teofillina Benzonatato

(Continua)

TABELLA 1] (Continuo)

Domande PICO	Caratteristica dello studio	Criteri di inclusione
	Confronti	1. Un trattamento vs placebo 2. Un trattamento vs altro trattamento 3. Un trattamento vs terapia combinata 4. Una terapia combinata vs altra terapia combinata
	Risultati	1. Variazione nel numero di riacutizzazioni, ^b frequenza di riacutizzazioni 2. Tempo alla prima riacutizzazione ^b 3. Variazione nel n. di visite in PS e ricoveri correlati alla riacutizzazione ^b

BC = bronchite cronica; PICO = popolazione, intervento, confronto e risultato; RCT = studio clinico randomizzato.

^aDefinita come una patologia bronchiale che si manifesta con tosse ed espettorazione della durata di più giorni per almeno 3 mesi l'anno per almeno 2 anni consecutivi, avendo escluso ogni altra causa respiratoria o cardiaca di tosse cronica produttiva. Ciò esclude la sindrome da overlap BPCO/Asma.¹

^bUtilizzando la definizione di riacutizzazione dello studio.

- KQ clinica (PICO) 2: Può il trattamento di BC *stabile* migliorare o eliminare la tosse cronica?
- KQ clinica (PICO) 3: Può una terapia mirata alla tosse cronica determinata da BC prevenire o ridurre la ricorrenza di riacutizzazioni acute di BC?

BC viene definita come una patologia bronchiale che si manifesta con tosse ed espettorazione per molti giorni per almeno 3 mesi all'anno per almeno 2 anni consecutivi avendo escluso ogni altra possibile causa respiratoria o cardiaca di tosse cronica produttiva. Ciò esclude la sottopopolazione della sindrome da overlap BPCO/asma.¹ La Tabella 1 illustra i criteri di inclusione per ciascuna domanda.

Protocollo

La revisione sistematica è stata registrata con il sistema PROSPERO, il registro internazionale prospettico delle revisioni sistematiche. È possibile accedere al registro qui: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID%478132.

Ricerca sistematica della letteratura: Nancy Harger MLS, bibliotecaria, in servizio presso la biblioteca della Massachusetts Medical School, ha eseguito tutte le ricerche sistematiche per ciascuna domanda PICO nei seguenti database: PubMed, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials e database delle revisioni sistematiche Cochrane. Le strategie di ricerca per ciascuna domanda PICO sono presentate nella e-Appendice 1.

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura per ciascuno studio, utilizzando i database elencati, con limite di data di inserimento del 26 luglio 2017 per le domande PICO 1 e 2. Per la domanda PICO 3 la ricerca nei database è dal 19 giugno 2018. Tutte le ricerche sono limitate a letteratura in lingua inglese.

I membri del gruppo di stesura del documento hanno esaminato in modo indipendente i titoli e gli abstract dei risultati di ricerca a loro assegnati per identificare articoli potenzialmente interessanti sulla base dei criteri di inclusione specificati in Tabella 1. Le discrepanze sono state risolte attraverso discussione. Gli studi considerati eleggibili, sulla base della revisione dell'abstract, sono stati sottoposti a una seconda valutazione del testo per l'inclusione finale. I dati importanti di ciascuno studio incluso sono stati poi estratti in tabelle strutturate dei livelli di evidenza. In ciascuna fase, la doppia revisione e doppia estrazione sono state eseguite e risolte mediante discussione.

Valutazione della qualità: Tutti gli studi sono stati inclusi dopo essere stati sottoposti a controllo di qualità da parte di un metodologo (B.I.). Le revisioni sistematiche sono state valutate utilizzando il Documenta-

tion and Appraisal Review Tool.¹⁰ Gli studi randomizzati controllati sono stati valutati utilizzando lo strumento Cochrane di valutazione del rischio di bias.¹¹ Gli studi osservazionali sono stati valutati mediante lo strumento di valutazione del rischio di bias del Cochrane Bias Methods Group negli studi di coorte.¹² Gli studi diagnostici sono stati valutati utilizzando il modulo modificato della Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies per studi diagnostici.¹³ Gli studi eziologici sono stati valutati utilizzando lo strumento di valutazione qualitativa del National Institute of Health per studi osservazionali di coorte e trasversali.¹⁴ Gli studi ad alto rischio di bias o di scarsa qualità, in base al corrispondente metodo utilizzato, sono stati esclusi.

Classificazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni

Quando possibile, sono stati utilizzati i profili di evidenza secondo il Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) per quantificare la qualità globale delle evidenze a supporto dei risultati per ciascun trattamento sulla base di 5 elementi: rischio di bias, inconsistenza, obliquità, imprecisione e bias di pubblicazione. La qualità dell'evidenza, per ciascun risultato è stata valutata come alta, moderata o bassa, modificata dallo standard GRADE.

Il gruppo potrebbe elaborare le raccomandazioni per ciascuna KQ con sufficiente evidenza. Le raccomandazioni sarebbero valutate secondo il sistema di valutazione CHEST, composto di due parti: la forza della raccomandazione (forte o debole) e la valutazione globale della qualità dell'evidenza. In caso di evidenza debole o insufficiente, se la qualità era ancora garantita, poteva essere dato un debole suggerimento o un livello 2C o una dichiarazione basata sul consenso indeterminata.

Tutti i suggerimenti redatti sono stati presentati al gruppo completo attraverso un sondaggio a voto anonimo per acquisire consenso mediante tecnica di Delphi modificata. Ai partecipanti è stato chiesto di indicare il livello di accordo su ciascun tema utilizzando una scala a 5 punti di Likert.⁷ I partecipanti hanno avuto la possibilità di fornire un feedback aperto su ciascun quesito con suggerimenti per modifiche o commenti generali. L'intero gruppo era multidisciplinare, includendo accademici, medici di medicina generale e rappresentanti dei consumatori che hanno potuto fornire il punto di vista del paziente. Affinché il suggerimento fosse accolto era richiesto almeno il 75% dei voti dell'Expert Cough Panel e almeno l'80% dei voti per accettare o fortemente accettare la dichiarazione. Tutti i suggerimenti presentati nell'articolo rispettano queste regole rigorose e nessun membro dell'Expert Cough Panel è stato escluso dal voto.

Risultati

I risultati della ricerca per ciascun PICO sono mostrati all'inizio di ciascun paragrafo.

Domanda PICO 1

Risultati della ricerca: Per la domanda PICO 1, la ricerca su PubMed (che ha incluso recenti articoli non indicizzati) ha identificato 831 studi. La ricerca su Scopus ha identificato 154 studi dopo la rimozione dei duplicati. La ricerca di revisioni sistematiche ha identificato 31 studi dopo la rimozione di duplicati. Per un totale di 1.016 studi identificati.

Per la domanda PICO 1, 89 studi dei 1.016 sono stati sottoposti a revisione completa. Dopo revisione completa e valutazione di qualità, 25 studi¹⁵⁻³⁹ sono stati riconosciuti come rispondenti a tutti i criteri stabiliti dal gruppo e agli standard di qualità. Tuttavia, dopo ulteriore revisione, è stato stabilito che nessuno studio ha soddisfatto la completa definizione della popolazione, che richiedeva l'esclusione di altre cause cardiache o respiratorie di tosse cronica. Quasi tutti gli studi (24 di 25) hanno utilizzato, per la diagnosi di BC, solo la segnalazione dei sintomi. Solo in uno studio veniva chiesto ai partecipanti se avessero avuto diagnosi di BC o enfisema da parte di un medico. Alcuni studi (7 su 25)^{17,24,33,35,37-39} hanno incluso test funzionali utilizzati per varie ragioni (per esempio, escludere pazienti peggiori dallo studio, classificare soggetti con BPCO o definire, in base alla peggiore funzionalità, un risultato peggiore per la BC). Il sommario della ricerca è illustrato in una flowchart PRISMA in Figura 1.

Nel corso della ricerca di revisione degli abstract per la domanda PICO 2, 54 studi sono stati identificati come potenzialmente eleggibili per la domanda PICO 1. Di questi solo otto non erano stati considerati nella ricerca per la domanda PICO 1. I giurati hanno eseguito una revisione doppia di tutto il testo di questi ulteriori 8 studi e determinato che nessuno di essi rispondeva a tutti i criteri di eleggibilità per la domanda PICO 1.

È da considerare che il più vecchio studio identificato dalla ricerca è datato 1966. MEDLINE include studi pubblicati a partire dal 1966 con alcune selezioni aggiuntive di studi pubblicati prima del 1966 mediante OLDMEDLINE. Tuttavia, OLDMEDLINE non contiene un elenco completo degli studi più vecchi e si differenzia da MEDLINE che ha limiti nella ricerca. Per esempio, i lavori registrati in OLDMEDLINE sono registrati con intestazioni differenti rispetto a quelle utilizzate correntemente del Medical Subject Headings.⁴⁰ Come

risultato non sono stati considerati e revisionati studi del Surgeon General's Report del 1964 che stabilivano una relazione fra fumo di sigaretta e sviluppo di BC.²

Sommario delle evidenze: Per rispondere alla KQ: "Quali sono le caratteristiche della storia clinica che indicano che la sindrome di tosse catarrale, riferita dal paziente, sia dovuta a BC?", abbiamo inizialmente identificato 25 studi eleggibili. Questi hanno esaminato un ampio range di fattori di rischio in associazione a BC, principalmente fumo ed esposizioni professionali o a inquinanti.

Tutti gli studi erano studi osservazionali e la maggior parte di essi era una singola indagine trasversale. Alcuni includevano ripetute indagini. Dei sette studi con indagine ripetuta, cinque perdevano il 20% della popolazione in studio fra le due indagini e uno non riportava la perdita di popolazione al follow-up. La maggior parte delle indagini includeva anche una valutazione personale dell'esposizione a entrambi i fattori di rischio della BC e dei risultati. Poiché questi studi utilizzavano esclusivamente dati riferiti sui sintomi per classificare i soggetti con BC, non hanno risposto ai criteri di inclusione che prevedevano l'esclusione di altre cause cardiache o respiratorie di tosse produttiva.

Suggerimenti:

1. Per i pazienti adulti, avvisiamo che il fumo e l'esposizione professionale alle polveri, quali inalanti irritanti e inquinanti professionali, sono fattori di rischio per la tosse cronica determinata da bronchite cronica (Dichiarazione basata sul consenso indeterminata).

Osservazioni: Il fumo è associato alla tosse cronica. Deve essere sempre incoraggiata la cessazione dal fumo, in particolare nei pazienti con patologie croniche polmonari inclusa la bronchite cronica.

Domanda PICO 2

Risultati della ricerca: Per la domanda PICO 2, la ricerca su PubMed (che ha incluso articoli recenti non indicizzati e revisioni sistematiche) ha identificato 682 studi. La ricerca su SCOPUS ha identificato 555 studi dopo rimozione dei duplicati. Una ricerca sul database delle revisioni sistematiche Cochrane ha identificato 32 studi dopo rimozione di duplicati e 262 studi originali sono stati identificati dalla ricerca su Cochrane Central Register of Controlled Trials. Per un totale di 1.531 studi identificati.

Per la domanda PICO 2, 100 studi dei 1.531 sono stati sottoposti a revisione completa del testo. Dopo revisione completa del testo e valutazione qualitativa, sei studi⁴¹⁻⁴⁶

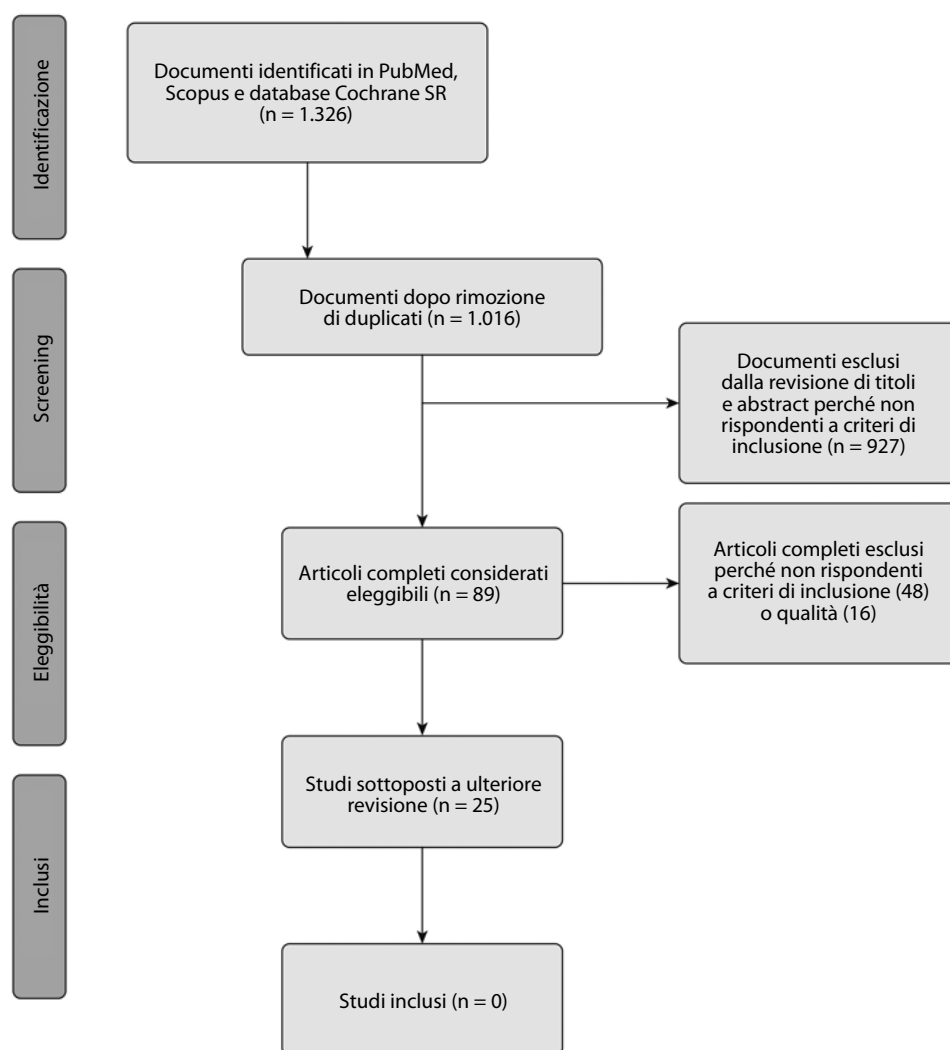


Figura 1 – PICO 1 su bronchite cronica. PICO = popolazione, intervento, confronto e risultato.

sono risultati rispondenti a entrambi i criteri di inclusione specificati dal gruppo e dagli standard di qualità. Il sommario della ricerca è illustrato nella flowchart PRISMA in Figura 2.

Sommario delle evidenze: riguardo alla KQ: “Può il trattamento di BC *stabile* migliorare o eliminare la tosse cronica?”, abbiamo identificato solo otto studi eleggibili.⁴¹⁻⁴⁶ Le categorie dei trattamenti utilizzati in questi studi sono varie. Cinque sono trattamenti farmacologici mentre uno è non farmacologico. Lo studio con trattamento non farmacologico utilizza pressione positiva di fine espirazione.⁴³ Le terapie farmacologiche sono elencate nella Tabella 2.

Tutti gli autori riferiscono significativo miglioramento del punteggio, gravità o frequenza della tosse associate al trattamento in studio. Tuttavia, tutti gli studi hanno alcuni limiti o di disegno (randomizzazione non chiara

o bias sul metodo di applicazione del cieco o non chiaro effetto di selezione) o di risultato (persi al follow-up). Sono tutti piccoli studi con limiti di precisione. Gli studi di Ghaufori e coll.,⁴⁴ Repsher⁴⁵ e di Christensen e coll.⁴³ non forniscono dati di risultati sulla tosse, riportando solo se le differenze della frequenza o gravità della tosse sono significative. La maggioranza degli studi è di breve durata, da 2 a 12 settimane per gli studi farmacologici e 6 mesi per gli studi non farmacologici. Utilizzando il GRADE, il livello di evidenza risultante per tutti i trattamenti è molto basso (Tabella 3).

Suggerimenti:

2. Per pazienti adulti con tosse cronica determinata da bronchite cronica stabile, ci sono insufficienti evidenze per raccomandare l'uso routinario di qualsiasi trattamento farmacologico (antibiotici, broncodilatatori, mucolitici) come mezzo per ridurre la tosse fino a quando tali trattamenti non avranno

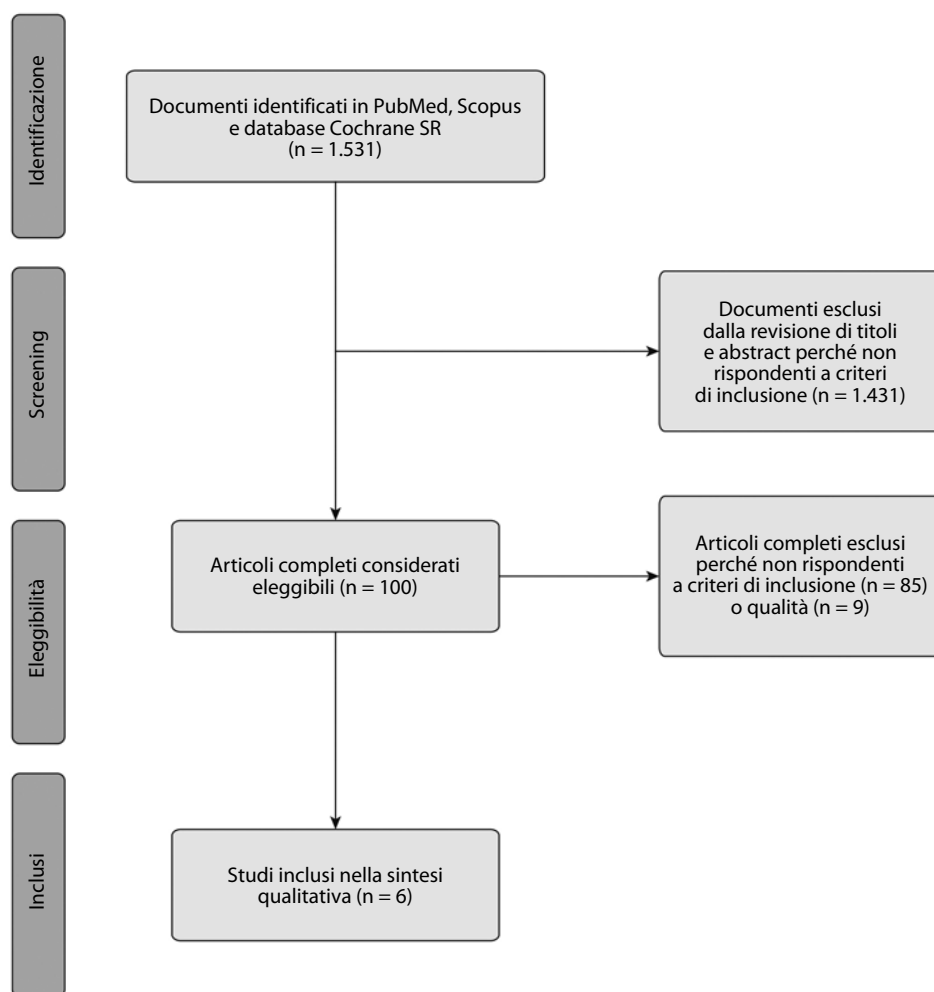


Figura 2 – PICO 2 su bronchite cronica.

mostrato di essere sicuri ed efficaci nel rendere la tosse meno grave o risolverla più rapidamente (Dichiarazione basata sul consenso indeterminata).

3. Per pazienti adulti con tosse determinata da bronchite cronica stabile, non suggeriamo l'uso routinario di trattamenti non farmacologici quali pressione positiva di fine espirazione, come mezzo per migliorare la tosse, fino a quando tali trattamenti non avranno mostrato di essere efficaci e sicuri nel rendere la tosse meno grave o risolverla più rapidamente (Dichiarazione basata sul consenso indeterminata).

Domanda PICO 3

Risultati della ricerca: Per la domanda PICO 3, la ricerca su PubMed (che ha incluso articoli recenti non indicizzati e revisioni sistematiche) ha identificato 86 studi. La ricerca su SCOPUS ha identificato 244 studi. La ricerca sulla biblioteca Cochrane ha identificato 115 studi. In tutto sono stati rimossi 117 duplicati. Il totale degli studi trovati è stato 328.

Per la domanda PICO 3, nove studi dei 328 hanno superato la revisione dell'abstract e sono stati sottoposti

TABELLA 2] Terapie farmacologiche studiate

Categoria	Interventi farmacologici	Primo Autore/Anno dello studio
Antibiotici	Azitromicina	Berkhof e coll. ⁴² /2013
Broncodilatatori	Ipratropio Bromuro Bamifillina	Ghafouri e coll. ⁴⁴ /1984 Todisco e coll. ⁴⁶ /1995
Mucolitici	Metilcisteina idrocloride Glicerolo iodinato	Aylward Berkhof e coll. ⁴¹ /1978 Repsher ⁴⁵ /1993

TABELLA 3] Profilo di evidenza GRADE per la domanda PICO 2: Può il trattamento di BC stabile migliorare o eliminare la tosse cronica?

Valutazione della qualità												
N. di studi		Disegno	Rischio di bias	Inconsistenza	Obliquità	Imprecisione	Bias di pubblicazione	N. di pazienti		Effetto		Qualità
								Gruppo di trattamento	Gruppo di confronto	Relativo (95% CI)	Assoluto	
Antibiotico-Azitromicina-Berkhof e coll. ⁴² /2013												
1		RCT	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Non valutato	38	40	Incremento nel punteggio LCQ dopo 12 sett. con azitromicina rispetto a placebo = 1,3 + 0,5 (95% CI, 0,3-2,3) ^d (p = 0,01)	...	Molto bassa
Broncodilatatori-Ipratropio Bromuro-Gafouri e coll. ⁴⁴ /1984												
1		RCT	Serio ^a	Serio ^b	Serio ^e	Serio ^c	Non valutato	23	23	Non disponibili dati su tosse Frequenza media riportata come ridotta del 15,9% e gravità della tosse riportata solo come ridotta (p < 0,05)	...	Molto bassa
Broncodilatatore-Bamifillina-Todisco e coll. ⁴⁶ /1995												
1		RCT	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Non valutato	10	10	...	Punteggio della tosse pre-studio: 2,76 ± 0,84 vs punteggio post-studio 0,8 ± 0,63 con bamifillina (p < 0,01) in confronto a 2,45 ± 0,48 vs 2,33 ± 0,7 per placebo (NS) ^f	Molto bassa
Mucolitici-Metilcisteina Idrocloride-Aylward e coll. ⁴¹ /1978												
1		RCT	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Non valutato	15	15	Gravità della tosse, frequenza media e punteggio SD durante il periodo di trattamento: 21, 28, 35 e 56 per gruppo in trattamento = 2,20 ± 0,94, 1,86 ± 0,99, 1,66 ± 0,72 e 1,4 ± 0,5 vs gruppo placebo	...	Molto bassa

(Continua)

TABELLA 3] (Continuo)

N. di studi	Valutazione della qualità						N. di pazienti		Effetto		Qualità
	Disegno	Rischio di bias	Inconsistenza	Oblività	Imprecisione	Bias di pubblicazione	Gruppo di trattamento	Gruppo di confronto	Relativo (95% CI)	Absoluto	
									$= 2,93 \pm 1,03, 2,78 \pm 1,09, 22,73 \pm 1,03 \text{ e } 2,66 \pm 1,04$ con differenze fra gruppi di $p = 0,05, p < 0,01 \text{ e } p < 0,001$		
Mucolitici-Glicerolo Iodinato-Repsher⁴⁵/1993											
1	RCT	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Non valutato	16	13	Dati non forniti. Gli autori riportano un miglioramento statisticamente significativo della gravità delle tosse alla sera ma non alla mattina. Non vengono riportate differenze significative nella frequenza della tosse mattutina.	...	Molto bassa
Non farmacologica-PEP-Christensen e coll.⁴³/1990											
1	RCT	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Non valutato	20	23	Non vengono riportati dati sulla tosse. Il gruppo PEP riporta "significativamente minore tosse" ($p = 0,025$).	...	Molto bassa

Aylward e coll.⁴¹ e Todisco e coll.⁴⁶ hanno utilizzato un metodo di randomizzazione non chiaro. Berkhof e coll.⁴² un sistema di cieco, effetto di elevato numero di rifiuti non chiari (che erano dello stesso numero dei partecipanti), così come nessun tentativo di valutare le differenze. Christensen e coll.⁴³ hanno utilizzato un metodo di randomizzazione non chiaro, nessun sistema di cieco e più del 20% di persi al follow-up. Ghafooru e coll.⁴⁴ hanno avuto un sistema di randomizzazione non chiaro, sistema di cieco non chiaro e follow-up non chiaro poiché è riportato solo chi ha completato lo studio. Repsher⁴⁵ ha avuto un sistema di randomizzazione non chiaro, non chiaro sistema di cieco e un totale del 9% di persi al follow-up. GRADE = Gradind of Raccomandation, Assessment, Development and Evaluation; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; NS = non significativo; PEP = pressione espiratoria positiva. Si veda la legenda della Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

^aRischio di bias non chiaro secondo il sistema di valutazione del rischio di bias Cochrane.

^bInconsistenza non può essere valutata perché esiste un singolo studio.

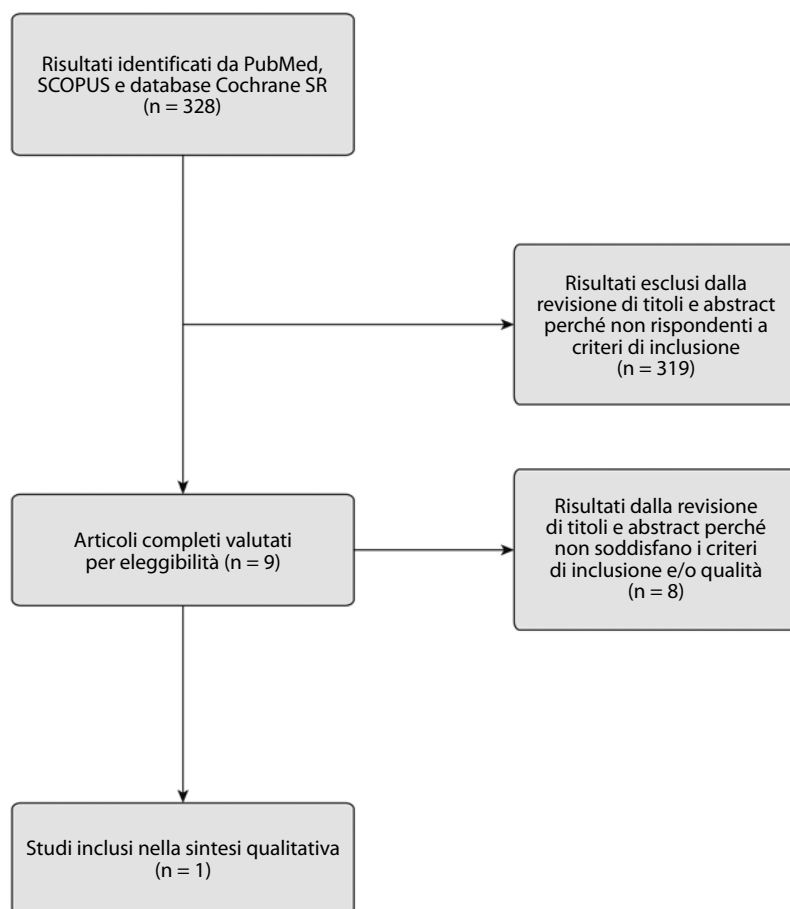
^cL'estrema piccola dimensione degli studi non fornisce buoni criteri di grandezza di informazione e i CI non forniscono o includono alcuna differenza clinicamente significativa.

^dLe medie e i SE per LCQ nel quale punteggi elevati rappresentano miglior stato clinico. Una variazione di 1,3 punti è considerata come minima clinicamente importante.

^eNon forniti dati sulla tosse.

^fIl punteggio di intensità della tosse varia da 0 = sintomo assente a 3 = intensità massima del sintomo.

Figura 3 – *Bronchite cronica PICO 3.*



a revisione del testo completo con esclusione di quelli non disponibili in lingua inglese. Dopo la revisione del testo completo e della qualità, uno studio ha superato entrambi i criteri di inclusione definiti dalla giuria come standard di qualità.⁴³ Il sommario della ricerca è illustrato nella flowchart PRISMA in Figura 3.

Sommario delle evidenze: Riguardo alla KQ: “Può una terapia mirata alla tosse cronica determinata da BC prevenire o ridurre la ricorrenza di riacutizzazioni acute di BC?”, abbiamo identificato solo uno studio eleggibile. Lo studio ha valutato un trattamento non farmacologico con pressione positiva di fine espirazione.⁴³ Lo studio molto piccolo (20 pazienti nel gruppo intervento e 23 nel gruppo di controllo) ha mostrato diversi limiti: randomizzazione non chiara, mancanza di cieco e più del 20% di persi al follow-up. Gli autori mostrano dati grezzi come risultati di interesse, che sono stati le riacutizzazioni. Essi riportano che 3 dei 20 pazienti in trattamento (15%) e 12 dei 23 del gruppo di controllo (52%) avevano avuto almeno una riacutizzazione. Non sono riportati dati riguardo la frequenza delle riacutizzazioni; viene riportata solo una inferiore frequenza di riacutizzazione statisticamente significativa

nel gruppo in trattamento ($p < 0,0005$). Con l'utilizzo di GRADE, il livello di evidenza per il trattamento è molto basso (Tabella 4).

Processo Peer-Review

Il manoscritto è stato sottoposto a due cicli di revisione. Durante il primo ciclo, i revisori identificati dal GOC di CHEST hanno valutato il contenuto e i metodi del manoscritto per stima della coerenza, accuratezza e completezza. Il manoscritto è stato revisionato dopo le valutazioni del gruppo sulla base dei feedback ricevuti dai revisori GOC e successivamente sottoposto alla rivista *CHEST* per revisione da parte di rappresentanti del CHEST Board of Regents, uno dei quattro Presidenti CHEST e revisori identificati dalla rivista.

Discussione

Abbiamo affrontato tre KQ cliniche riguardanti il trattamento della tosse cronica determinata da BC. Non è stato identificato nessun progresso significativo nel trattamento nei dati degli studi clinici dall'aggiornamento del 2006.⁶

TABELLA 4] Profilo di evidenza GRADE per la domanda PICO 3: Può una terapia mirata alla tosse cronica determinata da BC prevenire o ridurre la ricorrenza di riacutizzazioni acute di BC?

Valutazione della qualità										Effetto		Qualità
N. di studi	Disegno	Rischio di bias	Inconsistenza	Obliquità	Imprecisione	Bias di pubblicazione	N. di pazienti		Relativo (95% CI)	Assoluto		
N. di riacutizzazioni-PEP-Christensen e coll. ^{43/1990}												
1	RCT	Serio ^a	Seria ^b	Non seria	Seria ^c	Non valutato	20	23	Tre di 20 pazienti (15%) con PEP confrontati con 12 di 23 pazienti di controllo (52%) hanno avuto una riacutizzazione. La frequenza di riacutizzazione riportata è significativamente ridotta solo nel gruppo PEP rispetto al gruppo di controllo (p < 0,0005)	...	Molto bassa	

Si vedano le legende delle Tabelle 1 e 3 per le abbreviazioni.

^aRischio poco chiaro di bias valutato con lo strumento di valutazione del rischio di bias Cochrane a causa di un metodo di randomizzazione poco chiaro, assenza di cieco e perdita complessiva del 20% al follow-up.

^bL'inconsistenza non può essere valutata a causa del singolo studio.

^cStudi estremamente piccoli non soddisfano i criteri di dimensione ottimale delle informazioni e i CI non sono stati forniti o non hanno incluso differenze clinicamente importanti.

Aree per la ricerca futura

Per migliorare le opzioni terapeutiche per il trattamento della tosse dovuta a BC, i potenziali sforzi di ricerca includono quanto segue:

- Studi randomizzati controllati con comparatori appropriati che arruolino accuratamente soggetti che soddisfino la definizione di BC e utilizzino misure di esito sulla tosse affidabili e valide.
- Sviluppo di studi clinici per convalidare l'uso di prescrizioni di farmaci multi-ingrediente e terapie da banco per la tosse.

Conclusioni

Ci sono stati pochi cambiamenti nelle scelte di trattamento per la tosse cronica dovuta a BC dalla pubblicazione delle linee guida per la tosse CHEST del 2006.⁶ Molti degli studi pubblicati sono piccoli e hanno limitazioni significative e potenziali bias. L'aggregazione dei dati non è stata generalmente possibile, rendendo difficile fornire raccomandazioni definitive. Abbiamo esaminato la letteratura disponibile e, quando possibile, fornito raccomandazioni per il trattamento. Questo articolo ha anche identificato le lacune di conoscenza e suggerito aree per la ricerca futura.

Riconoscimenti

Contributo degli autori: M. A. M., P. C.-L. e J. M. M sono stati gli editori di questo articolo e hanno sviluppato le domande chiave utilizzato il format popolazione, intervento, confronto e risultato (PICO) in collaborazione con R. S. I. B. I. è stata nominata metodologa e fra i ricercatori è stata colei che ha condotto la revisione sistematica sulla base dei suggerimenti. M. A. M. ha scritto la prima bozza; P. C.-L., B. I., J. M. M. e R. S. I. hanno revisionato e contribuito alle versioni successive.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno comunicato a *CHEST* quanto segue: J. M. M. ha ricevuto supporto economico per consulenza di un giorno, US Chronic Cough Expert Input Forum è stato sponsorizzato da Merck & Co., Inc. Nessuna dichiarazione (M. A. M., P. C. L., B. I., R. S. I.).

***Collaboratori dell'Expert Cough Panel:** Todd M. Adams, MD (Webhannet Internal Medicine Associates of York Hospital, Wells, ME), Kenneth W. Altman, MD, PhD (Geisinger Commonwealth School of Medicine, Danville, PA), Elie Azoulay, MD, PhD (University of Paris, Parigi, Francia), Alan F. Barker, MD (Oregon Health & Science University, Portland, OR), Surinder S. Biring, MB ChB, MD (Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, King's College London, Londra, Inghilterra), Fiona Blackhall, MD, PhD (Department of Medical Oncology, University of Manchester, Manchester, Inghilterra), Donald C. Bolser, PhD (College of Veterinary Medicine, University of Florida, Gainesville, FL), Louis-Philippe Boulet, MD, FCCP (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, QC, Canada), Sidney S. Braman, MD, FCCP (Mount Sinai Hospital, New York, NY), Christopher Brightling, MBBS, PhD, FCCP (University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, Inghilterra), Priscilla Callahan-Lyon, MD (Adamstown, MD), Anne B. Chang, MBBS, PhD, MPH (Royal Children's Hospital, Brisbane, QLD, Australia), Paul Davenport, PhD (Department of Physiological

Sciences, University of Florida, Gainesville FL), Ali A. El Solh, MD, MPH (University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY), Patricio Escalante, MD, MSc, FCCP (Mayo Clinic, Rochester, MN), Stephen K. Field, MD (University of Calgary, Calgary, AB, Canada), Dina Fisher, MD, MSc (Respiratory Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada), Cynthia T. French, PhD, FCCP (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Peter Gibson, MBBS (Hunter Medical Research Institute, New Lambton Heights, NSW, Australia), Cameron Grant, MBChB, PhD (University of Auckland, Auckland, Nuova Zelanda), Susan M. Harding, MD, FCCP (Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL), Anthony Harnden, MB ChB, MSc (University of Oxford, Oxford, Inghilterra), Adam T. Hill, MBChB, MD (Royal Infirmary and University of Edinburgh, Edinburgh, Scozia), Richard S. Irwin, MD, Master FCCP (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Peter J. Kahrilas, MD (Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL), Joanne Kavanagh, MBChB (Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, King's College London, Londra, Inghilterra), Karina A. Keogh, MD (Mayo Clinic, Rochester, MN), Kefang Lai, MD, PhD (First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, Cina), Andrew P. Lane, MD (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD), Craig Lilly, MD, FCCP (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Kaiser Lim, MD (Mayo Clinic, Rochester, MN), Mark Lown, MBBS, PhD (University of Southampton, Aldermoor Health Centre, Aldermoor Close, Southampton, Inghilterra), J. Mark Madison, MD, FCCP (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Mark A. Malesker, PharmD, FCCP (Creighton University School of Pharmacy and Health Professions, Omaha, NE), Stuart Mazzone, PhD, FCCP (University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia), Lorcan McGarvey, MD (Queen's University Belfast, Belfast, Irlanda del Nord), Alex Molassiotis, PhD, MSc, RN (Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, Cina), M. Hassan Murad, MD, MPH (Mayo Clinic, Rochester, MN), Mangala Narasimhan, DO, FCCP (Hofstra-Northwell Health, Manhasset, NY), John Oppenheimer, MD (University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Rutgers University, Newark, NJ), Mark Rosen, MD, Master FCCP (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY), Bruce Rubin, MEng, MD, MBA (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA), Richard J. Russell, MBBS (University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, Inghilterra), Jay H. Ryu, MD, FCCP (Mayo Clinic, Rochester, MN), Sonal Singh, MD, MPH (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Maeve P. Smith, MB ChB, MD (University of Alberta, Edmonton, AB, Canada), Susan M. Tarlo, MBBS, FCCP (Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada), Anne E. Vertigan, PhD, MBA, BAppSc (SpPath) (John Hunter Hospital, New Lambton Heights, NSW, Australia).

Altri contributi: Ringraziamo Nancy Harger, MLS, bibliotecaria presso la biblioteca dell'University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, che si è occupata della revisione sistematica.

Ruolo dello sponsor: L'American College of Chest Physicians è l'unico sostenitore di queste linee guida, dell'articolo e delle informazioni contenute.

Informazioni aggiuntive: La e-Appendix è reperibile nella sezione "Materiali Supplementari" dell'articolo online. Il collaboratore del CHEST Expert Panel, Mark Rosen, MD, FCCP, è deceduto il 2 luglio 2019.

Bibliografia

- American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-768.
- US Department of Health Education and Welfare. *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1964. DHEW publication (PHS) 1103.
- Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-237.
- Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGENE study. *Chest*. 2011;140(3):626-633.
- Smoking and health. *Am Rev Respir Dis*. 1967;96(4):613-622.
- Braman SS. Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 suppl):104S-115S.
- 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.
- Lewis SZ, Diekemper RL, French CT, Gold PM, Irwin RS; Chest Expert Cough Panel. Methodologies for the development of the management of cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(5):1395-1402.
- Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006;2006:359-363.
- Diekemper RL, Ireland BK, Merz LR. Development of the Documentation and Appraisal Review Tool (DART) for systematic reviews. *World J Meta-Anal*. 2015;3(3):142-150.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Cochrane Bias Methods Group. Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies. <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/files/public/uploads/Tool%20to%20Assess%20Risk%20of%20Bias%20in%20Cohort%20Studies.pdf>. Accessed April 14, 2020.
- Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
- National Institutes of Health. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiometabolic-risk-reduction/tools/cohort>. Accessed January 19, 2019.
- Accordini S, Corsico AG, Cerveri I, et al. Diverging trends of chronic bronchitis and smoking habits between 1998 and 2010. *Respir Res*. 2013;14:16.
- Ahmed HO, Abdullah AA. Dust exposure and respiratory symptoms among cement factory workers in the United Arab Emirates. *Ind Health*. 2012;50(3):214-222.
- Ayo-Yusuf O, Reddy PS, van den Borne BW. Association of snuff use with chronic bronchitis among South African women: implications for tobacco harm reduction. *Tob Control*. 2008;17(2):99-104.
- Baik I, Kim J, Abbott RD, et al. Association of snoring with chronic bronchitis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):167-173.
- Ekici M, Ekici A, Akin A, Altin Kaya V, Bulcun E. Chronic airway diseases in adult life and childhood infections. *Respiration*. 2008;75(1):55-59.
- Hedlund U, Järholm B, Lundbäck B. Persistence of respiratory symptoms in ex-underground iron ore miners. *Occup Med (Lond)*. 2006;56(6):380-385.
- Holm M, Kim JL, Lillienberg L, et al. Incidence and prevalence of chronic bronchitis: impact of smoking and welding—the RHINE study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):553-557.
- Holm M, Torén K, Andersson E. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(7):870-875.
- Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2006;48(1):23-29.

24. Kim V, Zhao H, Boriek AM, et al. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1016-1025.
25. Krzyzanowski M, Jedrychowski W. Occupational exposure and incidence of chronic respiratory symptoms among residents of Cracow followed for 13 years. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(4):311-317.
26. LeVan TD, Koh WP, Lee HP, Koh D, Yu ML, London SJ. Vapor, dust and smoke exposure in relation to adult-onset asthma and chronic respiratory symptoms: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(12):1118-1128.
27. Pallasaho P, Lindström M, Pölluste J, Loit HM, Soijävi A, Lundbäck B. Low socio-economic status is a risk factor for respiratory symptoms: a comparison between Finland, Sweden and Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(11):1292-1300.
28. Raaschou-Nielsen O, Nielsen ML, Gehl J. Traffic-related air pollution: exposure and health effects in Copenhagen street cleaners and cemetery workers. *Arch Environ Health*. 1995;50(3):207-213.
29. Schenker MB, Farrar JA, Mitchell DC, et al. Agricultural dust exposure and respiratory symptoms among California farm operators. *J Occup Environ Med*. 2005;47(11):1157-1166.
30. Shaikh S, Nafees AA, Khetpal V, Jamali AA, Arain AM, Yousuf A. Respiratory symptoms and illnesses among brick kiln workers: a cross sectional study from rural districts of Pakistan. *BMC Public Health*. 2012;12:999.
31. Sparks PJ, Smith TJ, Fine LJ, Treitman RD, Spiegelman DL. Respiratory morbidity among processing and mill workers: a cross-sectional survey in three tire-manufacturing plants. *J Occup Med*. 1982;9:690-695.
32. Stoecklin-Marois MT, Bigham CW, Bennett D, Tancredi DJ, Schenker MB. Occupational exposures and migration factors associated with respiratory health in California Latino farm workers: the MICASA study. *J Occup Environ Med*. 2015;57(2):152-158.
33. Suadican P, Hein HO, Meyer HW, Gynzelberg F. Exposure to cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53-75 years—the Copenhagen Male Study. *Occup Environ Med*. 2001;58(3):160-164.
34. Svendsen K, Hilt B. Exposure to mineral oil mist and respiratory symptoms in marine engineers. *Am J Ind Med*. 1997;32(1):84-89.
35. Waked M, Salameh J, Khayat G, Salameh P. Correlates of COPD and chronic bronchitis in nonsmokers: data from a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:577-585.
36. Wang XR, Eisen EA, Zhang HX, et al. Respiratory symptoms and cotton dust exposure: results of a 15 year follow up observation. *Occup Environ Med*. 2003;60(12):935-941.
37. Ye TT, Huang JX, Shen YE, Lu PL, Christiani DC. Respiratory symptoms and pulmonary function among Chinese rice-granary workers. *Int J Occup Environ Health*. 1998;4(3):155-159.
38. Zuskin E, Mataja M, Pokrajac D, Schachter EN, Witet TJ Jr. Respiratory function in animal food processing workers. *Am J Ind Med*. 1989;16(2):179-187.
39. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory function in poultry workers and pharmacologic characterization of poultry dust extract. *Environ Res*. 1995;70(1):11-19.
40. National Library of Medicine. OLDMEDLINE data. https://www.nlm.nih.gov/databases/databases_oldmedline.html. Accessed February 11, 2019.
41. Aylward M, Baxter PA, Davies DE, et al. Clinical therapeutic evaluation of methylcysteine hydrochloride in patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo control. *Curr Med Res Opin*. 1978;5(6):461-471.
42. Berkhof FF, Doornwaard-ten Hertog NE, Uli SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2013;14:125.
43. Christensen ER, Nedergaard T, Dahl R. Long-term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure mask and chest physiotherapy. *Chest*. 1990;97(3):645-650.
44. Ghafouri MA, Patil KD, Kass I. Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide. *Chest*. 1984;86(3):387-393.
45. Repsher LH. Treatment of stable chronic bronchitis with iodinated glycerol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 1993;33(9):856-860.
46. Todisco T, Baglioni S, Amir E, Palumbo R. Effect of bamiphylline on tracheobronchial mucus clearance in subjects with smokers' simple chronic bronchitis. *Respiration*. 1995;62(1):16-20.

Terapia con il plasma da convalescenti per pazienti critici con infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2

Bin Zhang, MD, PhD; Shuyi Liu, MD, PhD; Tan Tan, MD; Wenhui Huang, MD, PhD; Yuhao Dong, MD; Luyan Chen, MD; Qiuying Chen, MD; Lu Zhang, MD, PhD; Qingyang Zhong, MD; Xiaoping Zhang, MD, PhD; Yujian Zou, MD; Shuixing Zhang, MD, PhD

Alla data del 24 marzo 2020, la nuova sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è stata responsabile di 379.661 casi di infezione con un totale di 16.428 morti e il numero è ancora in rapida crescita. In questo articolo, presentiamo i casi di quattro pazienti critici con infezione da SARS-CoV-2 che hanno ricevuto trattamento di supporto e plasma da convalescenti. Nonostante tutti e quattro i pazienti (compresa una donna gravida) siano infine guariti dall'infezione da SARS-CoV-2, sono necessari trial randomizzati per eliminare l'effetto degli altri trattamenti e studiare la sicurezza e l'efficacia della terapia con plasma da convalescenti.

CHEST Edizione Italiana 2020; 3:62-66

PAROLE CHIAVE: plasma da convalescenti; malattia grave; SARS-CoV-2

L'epidemia da infezione da nuova sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) si è manifestata in origine a Wuhan, Cina,¹ e si è rapidamente diffusa in 171 Paesi. Alla data del 24 marzo 2020, il virus è stato responsabile di 379.661 casi confermati e 16.428 morti in tutto il mondo. Finora, non è stata raccomandata nessuna terapia specifica per l'infezione da SARS-CoV-2 tranne la meticolosa cura di supporto.² Nel corso dell'epidemia sono state studiate o sviluppate numerose terapie. Un recente trial ha dimostrato che il trattamento con lopinavir-ritonavir non porta alcun beneficio per la malattia grave causata da SARS-CoV-2.³ L'immuno-

terapia con anticorpi specifici del virus nel plasma da convalescenti è stata impiegata come ultima risorsa per migliorare la percentuale di sopravvivenza nei pazienti con gravi malattie infettive, come la sindrome respiratoria acuta grave, la sindrome respiratoria da coronavirus mediorientale, la malattia da virus Ebola, l'influenza A pandemica e l'influenza A di origine aviaria.⁴ Precedenti report hanno dimostrato che il plasma da convalescenti raccolto dai pazienti guariti potrebbe ridurre la degenza ospedaliera e la mortalità dei pazienti.⁵⁻⁷ Tuttavia, l'efficacia del plasma da convalescenti nei pazienti critici con infezione da SARS-CoV-2 rimane poco chiara.

ABBREVIAZIONI: CDC = Center for Disease Control; CRRT = terapia renale sostitutiva continua; OI = indice di ossigenazione; RT-PCR = reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta coronavirus 2

AFFILIAZIONI: Dal First Affiliated Hospital of Jinan University (Drs B. Zhang, Liu, Huang, L. Chen, Q. Chen, L. Zhang e S. Zhang), Guangzhou, Guangdong; Xiangtan Central Hospital (Dr Tan), Xiangtan, Hunan; Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences (Dr Dong), Guangzhou, Guangdong; Dongguan Ninth People's Hospital (Dr Zhong), Dongguan, Guangdong; Second People's Hospital of Zhongshan (Dr X. Zhang), Zhongshan, Guangdong; e Dongguan People's Hospital (Dr Zou), Dongguan, Guangdong, Cina.

Drs B. Zhang, Liu, Tan e Huang hanno contribuito in egual misura alla stesura di questo manoscritto.

CORRISPONDENZA: Shuixing Zhang, MD, PhD, No 613 Huangpu West R, Tianhe District, Guangzhou, Guangdong 510627, China; e-mail: shui7515@126.com

Copyright © 2020 Gli Autori. Pubblicato da Elsevier Inc sotto licenza dell'American College of Chest Physicians. Questo è un articolo open access sotto la licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>.

CHEST 2020; 158(1):e9-e13

Nel presente articolo riportiamo il decorso della malattia in quattro pazienti critici infettati da SARS-CoV-2 e trattati con terapia di supporto e plasma da convalescenti.

Caso clinico

La Figura 1 mostra il decorso clinico di quattro pazienti gravi infettati da SARS-CoV-2. Il primo caso è una donna di 69 anni con una storia di ipertensione che si è presentata con febbre da 2 giorni ed espettorato chiaro per 5 giorni. Il 30 gennaio, la paziente è stata ricoverata al Dongguan Ninth People's Hospital a causa della positività del test della reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR) del tampone faringeo effettuato dal Dongguan Center for Disease Control (CDC). Una TC del torace aveva mostrato opacità

bilaterali a vetro smerigliato principalmente distribuite lungo la pleura. È stata iniziata la terapia con arbidol (200 mg tre volte al giorno), lopinavir-ritonavir (400 mg due volte al giorno), inalazione di interferon alfa (50 µg due volte al giorno) e altre terapie. Alle 4 PM del 4 febbraio, la PO_2 della paziente è scesa a 56,5 mmHg con un indice di ossigenazione (PO_2/FiO_2) di 94 mmHg. Veniva osservata nel polmone destro una consolidazione significativamente aumentata. La paziente è stata trasferita nella Terapia Intensiva del Dongguan People's Hospital (un centro dedicato al trattamento dei pazienti critici) il 5 febbraio e ha iniziato la ventilazione meccanica invasiva. Sono stati somministrati oltre i farmaci antivirali (lopinavir-ritonavir, oseltamivir e interferon alfa), albumina umana, zadaxin e immunoglobuline, e, a causa della coinfezione batterica e di *Aspergillus*,

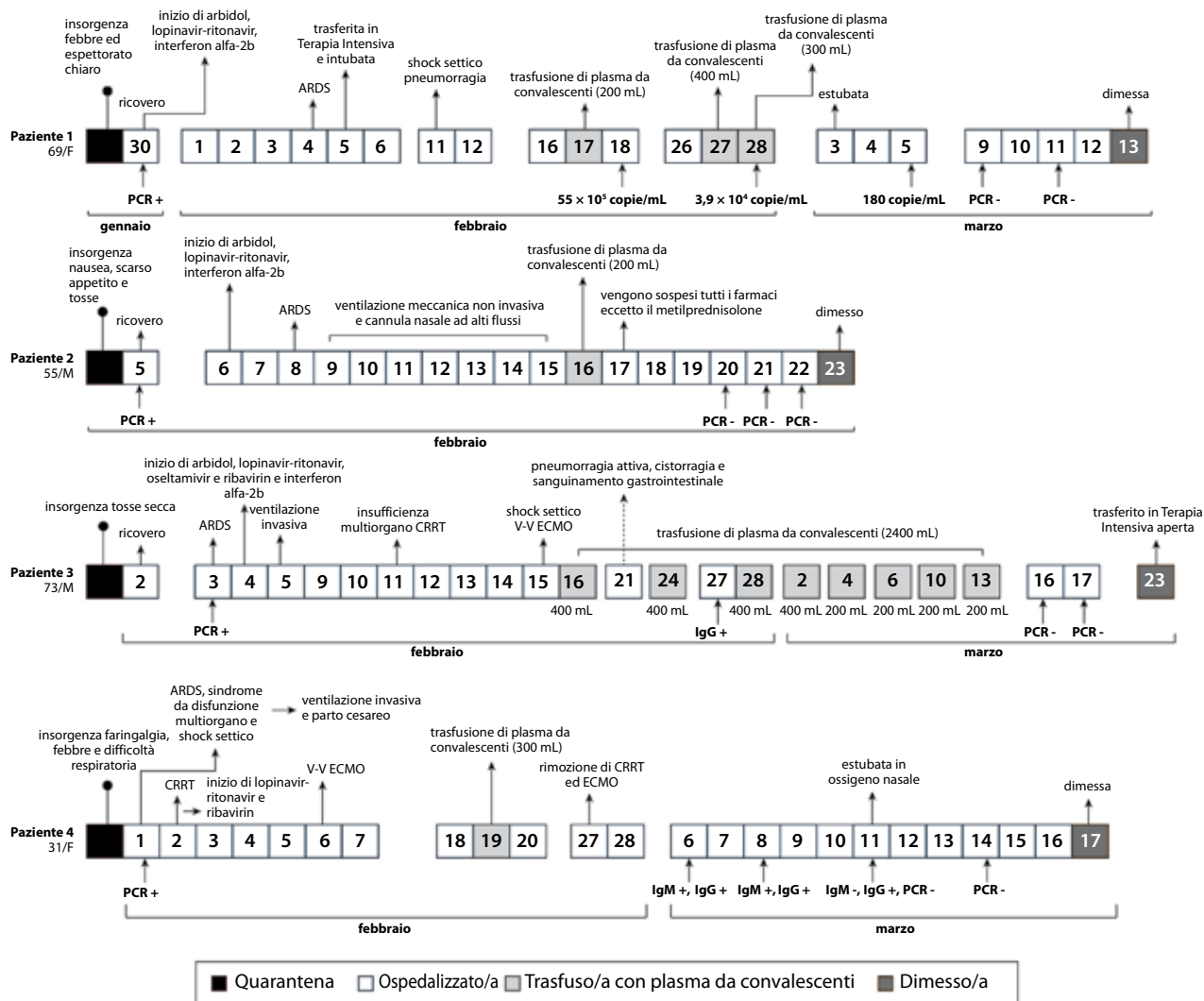


Figura 1 – Schema temporale dall'insorgenza dei sintomi, test reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa, terapie antivirali, complicazioni gravi, trasfusione di plasma da convalescenti, livelli di carica virale e anticorpi dopo la trasfusione ed esiti dei quattro pazienti critici con infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. CRRT = terapia renale sostitutiva continua; F = femmina; M = maschio; PCR = reazione a catena della polimerasi; V-V ECMO = ossigenazione con membrana extracorporea veno-venosa.

farmaci antibatterici e antimicotici. Alle 6:30 PM del giorno 11 febbraio, la PO_2 della paziente era 58 mmHg. Ha manifestato shock settico con PA di 89/44 mmHg 5h dopo. L'ipoemoglobinemia (92 g/L) e lo sputo ematico durante broncoscopia hanno suggerito pneumorragia. Una radiografia del torace al letto della paziente ha dimostrato un'evidente progressione della malattia. Nonostante la paziente fosse stata trattata con successo, le radiografie del torace successive hanno dimostrato la continua progressione della polmonite. Sono stati trasfusi alla paziente in tre sedute in totale 900 mL di plasma da convalescenti 0-compatibile; la prima seduta è stata effettuata alle 8 AM del 17 febbraio (200 mL), la seconda alle 8 AM del 27 febbraio (400 mL) e l'ultima alle 8 AM del 28 febbraio (300 mL). La carica virale della paziente il 18 febbraio era di 55×10^5 copie/mL, che si è significativamente ridotta a $3,9 \times 10^4$ copie/mL il 28 febbraio e ulteriormente ridotta a 180 copie/mL il 5 marzo. La paziente è stata estubata ed è stata iniziata la ventilazione non invasiva il 3 marzo. Le scansioni TC torace ottenute il 27 febbraio, 6 e 15 marzo hanno dimostrato un persistente riassorbimento della consolidazione. I risultati di due test RT-PCR da tampone orofaringeo successivi (con almeno 1 giorno di intervallo) effettuati il 9 e 11 marzo erano negativi. La paziente è stata dimessa il 13 marzo.

Il secondo caso era un uomo di 55 anni con storia di BPCO che è stato ricoverato in una clinica della febbre del Xiangtan Central Hospital il 5 febbraio 2020. Aveva nausea, scarso appetito e tosse con un espettorato chiaro da 4 giorni. I risultati del test RT-PCR del tampone faringeo erano positivi per infezione da SARS-CoV-2. Una TC torace eseguita il 6 febbraio aveva rivelato ispessimento dei setti interlobulari con aspetto a honeycombing nella porzione superiore del polmone destro. Il paziente ha iniziato un trattamento antivirale, comprendente arbidol (200 mg tre volte al giorno), lopinavir-ritonavir (500 mg due volte al giorno) e interferon alfa-2b (500 mg due volte al giorno). Dopo 2 giorni, ha lamentato dispnea e la sua PO_2 si è ridotta a 50 mmHg con un OI di 135 mmHg. Al paziente è stata quindi diagnosticata una ARDS e ha iniziato a ricevere alternativamente ventilazione meccanica non invasiva e ossigenoterapia ad alti flussi con cannule nasali. Tuttavia, le condizioni del paziente continuavano a deteriorarsi malgrado il trattamento con boli di metilprednisolone. La sua PO_2 oscillava tra 46 e 83 mmHg e i sintomi non miglioravano. Le TC torace di follow-up eseguite il 9 e 16 febbraio mostravano una polmonite interstiziale estesa a entrambi i polmoni. Alle 3 PM del 16 febbraio, sono stati trasfusi 200 mL di plasma da convalescenti ottenuti da un paziente guarito da infezione da SARS-CoV-2 nel

gennaio 2020. Non sono state osservate reazioni avverse. Il giorno dopo, la sua PO_2 è aumentata a 97 mmHg con un OI di 198 mmHg. Tutti i farmaci sono stati sospesi eccetto il metilprednisolone. Le immagini del torace ottenute il 17 e 21 febbraio hanno dimostrato un ovvio riassorbimento della polmonite interstiziale. Tre test RT-PCR successivi effettuati dal 20 al 22 febbraio erano negativi. Il paziente è guarito ed è stato dimesso il 23 febbraio. Gli è stato chiesto di continuare la quarantena a casa per 14 giorni e prescritta ossigenoterapia domiciliare.

Il terzo caso era un uomo di 73 anni che è stato ricoverato al Dongguan Ninth People's Hospital il 2 febbraio per riferita tosse secca da 4 giorni. Aveva una storia di ipertensione e insufficienza renale cronica. Il 3 febbraio, veniva confermata al paziente l'infezione da SARS-CoV-2 mediante un kit di rilevamento di virus a RNA. Alle 11:30 PM, il paziente ha sviluppato insufficienza respiratoria acuta con una PO_2 di 53 mmHg e un OI di 124 mmHg; gli è stato somministrato ossigeno ad alti flussi mediante maschera facciale. È stato quindi trasferito nei reparti di isolamento della Terapia Intensiva del Dongguan People's Hospital per le ulteriori cure. Una radiografia del torace ha dimostrato infiltrati bilaterali. La carica virale del paziente era di 85×10^5 copie/mL. Il paziente è stato trattato con arbidol (200 mg tre volte al giorno), lopinavir-ritonavir (400 mg due volte al giorno), oseltamivir (75 mg due volte al giorno), ribavirin e interferon alfa-2b (5 milioni di unità due volte al giorno). Il 5 febbraio, il paziente ha subito l'intubazione tracheale a causa della dispnea e una consistente riduzione della saturazione d'ossigeno. Il giorno 11 febbraio, è stata iniziata dal paziente una terapia renale sostitutiva continua (CRRT). I test di laboratorio effettuati il 14 febbraio hanno dimostrato un significativo incremento dei GB di $33,93 \times 10^9/L$ e dei neutrofili di $31,08 \times 10^9/L$. Gli è stata diagnosticata all'esame clinico un'insufficienza multiorgano. Il 15 febbraio, il paziente ha sviluppato shock settico e la sua PA è scesa a 90/68 mmHg con una frequenza cardiaca di 149 battiti/min e una frequenza respiratoria di 30 respiri/min. La radiografia del torace mostrava polmone bianco bilaterale. Alle 12:55 PM del 15 febbraio, al paziente è stata iniziata l'ossigenazione con membrana extracorporea vena-venosa, mentre l'OI era instabile e i sintomi non miglioravano. Il sequenziamento del DNA ad alto rendimento dell'espettorato suggeriva l'infezione da *Aspergillus*. Il paziente è stato quindi trattato con caspofungina e voriconazolo. Sono state effettuate al paziente otto trasfusioni di plasma da convalescenti B-compatibile (2.400 mL) dal 16 febbraio al 13 marzo. Il 21 febbraio, al paziente veniva confermata

pneumorragia attiva, cistorragia e sanguinamento GI. Il dosaggio degli anticorpi del 27 febbraio indicava la positività delle IgG anti-SARS-CoV-2. La carica virale era ridotta (non sono disponibili i valori in dettaglio). Le radiografie del torace di follow-up mostravano il riassorbimento delle lesioni infiltrative con pneumotorace. Due test RT-PCR dell'espettorato del polmone profondo successivi del 16 e 17 marzo (con un intervallo di almeno 1 giorno) erano negativi e il livello sierico delle IgM era nel range della normalità. Il 22 marzo, il paziente è stato trasferito in Terapia Intensiva aperta per l'ulteriore trattamento delle malattie coesistenti e dell'insufficienza multiorgano.

Il quarto caso era una donna di 31 anni gravida (35 settimane e 2 giorni) che era stata ricoverata al Xiaolan People's Hospital di Zhongshan il 1° febbraio a causa di faringalgia da 4 giorni e febbre (39,3°C) e difficoltà di respirazione da mezza giornata. Alla paziente è stata confermata l'infezione da SARS-CoV-2 da parte del CDC di Zhongshan. Una TC del torace mostrava opacità nel lobo inferiore del polmone sinistro. Dopo il ricovero, la paziente ha sviluppato ARDS grave, sindrome da disfunzione multiorgano e shock settico. Sono state quindi effettuate ventilazione invasiva e parto cesareo. Sfortunatamente, il neonato è morto di asfissia endouterina. Dopo che le condizioni sono tornate stabili, è stata trasferita al Second People's Hospital di Zhongshan (un ospedale dedicato al trattamento del SARS-CoV-2) alle 1:04 AM del 2 febbraio. Durante la fibrobroncoscopia sono state osservate quantità di espettorato schiumoso. L'ecocardiografia suggeriva slargamento ventricolare sinistro con ridotta funzione sistolica. Alla paziente è stata effettuata ventilazione invasiva e CRRT. È stato iniziato il trattamento con lopinavir-ritonavir (400 mg due volte al giorno) e ribavirin (500 mg ogni 12h) il 2 febbraio. All'emocoltura sono stati riscontrati batteri gram-positivi e sono stati somministrati imipenem e vancomicina. Una radiografia del torace mostrava aumento della consolidazione e dell'estensione delle opacità. La saturazione di ossigeno oscillava tra 85 e 92% con un OI tra 60 e 75 mmHg. Alle 12 AM del 6 febbraio, la paziente ha iniziato l'ossigenazione con membrana extracorporea veno-venosa (flusso: 3 L/min). Il suo OI era significativamente migliorato (con un picco massimo di 200 mmHg). Le radiografie del torace di follow-up mostravano un parziale riassorbimento delle opacità. La funzione ventricolare sistolica è ritornata nella norma. Alle 11:30 AM del 19 febbraio, è stata effettuata alla paziente una trasfusione di 300 mL di plasma da convalescenti. Il 27 febbraio, sono state rimosse la CRRT e l'ossigenazione con membrana

extracorporea (ECMO). Il giorno 11 marzo, è stata rimossa la cannula tracheale ed è stato somministrato alla paziente ossigeno nasale. Il 6, 8 e 11 marzo le IgM anti-SARS-CoV-2 sono virate da positive a debolmente positive a negative, mentre le IgG anti-SARS-CoV-2 erano persistentemente positive. La TC del torace di follow-up ha dimostrato un quasi completo riassorbimento delle opacità. I risultati di due test RT-PCR successivi del BAL del giorno 11 e 14 marzo erano entrambi negativi. La paziente è guarita dall'infezione da SARS-CoV-2 ed è stata dimessa il 17 marzo.

Discussione

Una recente review di 72.314 casi di infezione da SARS-CoV-2 ha dimostrato che il 5% dei casi era paziente critico con insufficienza respiratoria, shock settico, e/o disfunzione o insufficienza multiorgano.⁸ Circa il 48% dei pazienti infetti con SARS-CoV-2 aveva comorbidità, più comunemente patologie cardiovascolari e diabete.⁹ Gli anziani con malattie concomitanti avevano una maggiore probabilità di avere un alto punteggio Sequential Organ Failure Assessment e un più alto rischio di morte. Il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 si trova ad affrontare sfide impegnative. Finora, nessuna terapia si è dimostrata efficace per il trattamento della malattia critica tranne la terapia di supporto, compreso il trattamento con farmaci antivirali, corticosteroidi, immunoglobuline e ventilazione meccanica non invasiva o invasiva. I pazienti più critici infettati con SARS-CoV-2 hanno livelli elevati di biomarker e citochine infiammatorie, il che indica una potenziale coinfezione batterica causata da un sistema immunitario in disordine.¹⁰ Vengono quindi dati farmaci antibatterici a questi pazienti. La gestione dell'infezione critica da SARS-CoV-2 non è diversa dalla gestione della maggior parte delle polmoniti virali che causano insufficienza respiratoria. La principale caratteristica dei pazienti con malattia grave è lo sviluppo di ARDS. L'ECMO è raccomandata dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per supportare i pazienti eleggibili con ARDS, mentre il suo utilizzo viene limitato generalmente ai centri specializzati e per problemi tecnologici.¹¹ In questo studio, due pazienti sono stati trattati con ECMO, ma l'efficacia è stata variabile. Oltre ARDS, altre condizioni pericolose per la vita, compreso lo shock settico e la disfunzione o insufficienza multiorgano, si possono verificare in una proporzione sostanziale di pazienti con malattia critica legata al SARS-CoV-2, la gestione della quale si basa sulle attuali linee guida evidence-based.¹² In Cina, se le attuali strategie terapeutiche

tiche non sono soddisfacenti per i pazienti critici, i medici decidono sulla trasfusione di plasma da convalescenti in base al Pneumonitis Diagnosis and Treatment Program per l'infezione da SARS-CoV-2 (versione 7 del trial). Il plasma da convalescenti è stato utilizzato come ultima risorsa per migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti con infezione da sindrome respiratoria acuta grave. Le precedenti evidenze hanno dimostrato che il trattamento con plasma da convalescenti può ridurre significativamente il rischio relativo di mortalità dei pazienti,¹³ probabilmente perché gli anticorpi del plasma da convalescenti potrebbero sopprimere la viremia. Il livello di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 nel plasma del donatore potrebbe essere importante per l'efficacia dell'intervento. Tuttavia, il livello di anticorpi neutralizzanti nel plasma del donatore prima della trasfusione non può essere determinato. In questo studio, tre pazienti sono stati testati sia per la carica virale che per gli anticorpi IgM e IgG. Nel primo caso, la carica virale SARS-CoV-2 dopo la trasfusione del plasma da convalescenti si è significativamente ridotta (da 55×10^5 a $3,9 \times 10^4$ a 180 copie/mL). Nei quattro pazienti, l'intervallo di tempo dalla trasfusione al risultato negativo del test RT-PCR variava dai 3 ai 22 giorni. Il terzo e il quarto caso hanno prodotto IgG anti-SARS-CoV-2 circa 14 dopo la trasfusione del plasma da convalescenti. I pazienti che sono sopravvissuti a una malattia critica potrebbero avere maggiori risposte anticorpali, che possono persistere per periodi di tempo più lunghi rispetto a quelli con malattia non grave.¹⁴ I titoli anticorpali, tuttavia, vengono confusi da altri trattamenti, come i farmaci antivirali, i corticosteroidi e le immunoglobuline EV.¹⁵ Un recente modello animale ha indicato che gli anticorpi prodotti dall'infezione SARS-CoV-2 potrebbero proteggere da successive esposizioni.¹⁶

Conclusioni

I nostri risultati indicano che il plasma da convalescenti potrebbe essere una potenziale terapia per i pazienti gravi infettati da SARS-CoV-2. Non abbiamo osservato gravi reazioni avverse associate alla trasfusione di plasma da convalescenti. Tuttavia, i relativi contributi della terapia di supporto, le terapie sotto studio e la risposta immunitaria del paziente sulla sopravvivenza non possono essere stabiliti. Non è noto se il plasma da convalescenti e/o la terapia di supporto forniscano un qualunque beneficio clinico. La sicurezza e l'efficacia della trasfusione di plasma da convalescenti nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 dovrebbero essere studiate nel contesto di un trial clinico ben disegnato.

Ringraziamenti

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

Altri contributi: *CHEST* ha lavorato con gli autori per assicurarsi che le politiche della Rivista sul consenso del paziente a riportare le informazioni fossero soddisfatte.

Bibliografia

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online ahead of print February 28, 2020]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 [published online ahead of print March 18, 2020]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477>.
- Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 [published online ahead of print February 27, 2020]. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
- Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678.
- Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-46.
- Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(9):583-591.
- Zunyou W, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print February 24, 2020]. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published online ahead of print March 11, 2020]. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print March 12, 2020]. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases [published online ahead of print March 20, 2020]. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1).
- De Backer D, Dorman T. Surviving sepsis guidelines: a continuous move toward better care of patients with sepsis. *JAMA*. 2017;317(8):807-808.
- Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456.
- Chen J, Zhu H, Horby PW, et al. Specificity, kinetics and longevity of antibody responses to avian influenza A (H7N9) virus infection in humans. *J Infect*. 2020;80(3):310-319.
- Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599-609.
- Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques [published online ahead of print March 13, 2020]. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.

Una donna di 77 anni con sindrome di Sjögren riporta dispnea progressiva da sforzo e tosse non produttiva

Vasilios Tzilas, MD, PhD; Leonidas Marinos, MD; Argyrios Tzouvelekis, MD, PhD; Demosthenes Bouros, MD, PhD, FCCP

PRESENTAZIONE DEL CASO: Una donna di 77 anni è stata indirizzata alla nostra Unità di Patologie Interstiziali Polmonari. Si presentava con una storia di dispnea da sforzo progressiva e tosse non produttiva persistente da un anno. Le era stata diagnosticata la sindrome di Sjögren da un reumatologo due anni prima. A causa della sindrome di Sjögren, riferiva xerostomia cronica e xeroftalmia negli ultimi 5 anni. Altro da notare in anamnesi ipertensione arteriosa e ipotiroidismo. Negava mancanza di fiato, dolore toracico, artralgie, debolezza muscolare, perdita di peso, sudorazione notturna e affaticamento. Riferiva di essere esposta a muffa domestica. Anamnesi familiare negativa per patologie respiratorie. La paziente non aveva mai fumato e negava il consumo di alcool, l'uso di droghe illegali o una qualunque esposizione professionale.

CHEST Edizione Italiana 2020; 3:67-71

Una donna di 77 anni è stata indirizzata alla nostra Unità di Patologie Interstiziali Polmonari. Si presentava con una storia di dispnea da sforzo progressiva e tosse non produttiva persistente da un anno. Le era stata diagnosticata la sindrome di Sjögren (SjS) da un reumatologo due anni prima. A causa della SjS, riferiva xerostomia cronica e xeroftalmia negli ultimi 5 anni. Altro da notare in anamnesi ipertensione arteriosa e ipotiroidismo. Negava mancanza di fiato, dolore toracico, artralgie, debolezza muscolare, perdita di peso, sudorazione notturna e affaticamento. Riferiva di essere esposta a muffa domestica. Anamnesi familiare negativa per patologie respiratorie. La paziente non aveva mai fumato e negava il consumo di alcool, l'uso di droghe illegali o una qualunque esposizione professionale.

Esame obiettivo

Alla presentazione, la paziente era afebrile, con una frequenza cardiaca di 84 b/min, PA di 115/60 mmHg,

una frequenza respiratoria di 18 atti/min e una saturazione d'ossigeno del 98% in aria ambiente. L'auscultazione del torace documentava rantoli a velcro con una predominante distribuzione bibasilar. Non era presente ippocratismo. Il resto dell'esame obiettivo era normale.

Indagini diagnostiche

La paziente all'accesso aveva già effettuato una TC ad alta risoluzione del torace. A causa della tosse, non è stata in grado di completare con successo le prove di funzionalità respiratoria. Non sono stati ritenuti appropriati altri test in quel momento.

Domanda: Qual è la diagnosi differenziale dei reperti radiologici; quali indagini dovrebbero essere effettuate successivamente per effettuare la diagnosi?

Qual è la diagnosi?

AFFILIAZIONI: Dal First Academic Department of Pneumology, Interstitial Lung Diseases Unit (Drs Tzilas, Tzouvelekis e Bouros), Hospital for Diseases of the Chest, "Sotiria," Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, e dal Hematopathology Department (Dr Marinos), Evangelismos General Hospital, Atene, Grecia.

CORRISPONDENZA: Vasilios Tzilas, MD, PhD, Hospital for Chest Diseases, "Sotiria," Messogion 152, Atene 11527, Grecia; e-mail: tzilasvasilios@gmail.com

Copyright © 2020 American College of Chest Physicians. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti sono riservati.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.041>

CHEST 2020; 158(3):e117-e121

Risposta: La TC ad alta risoluzione presenta due generi differenti di reperti. Il primo riguarda il parenchima polmonare ed è abbastanza caratteristico del pattern di polmonite interstiziale non specifica fibrosante secondaria a SjS (Fig. 1). Il secondo riguarda le vie aeree e fa porre il sospetto di patologia neoplastica (Fig. 1A). Il prossimo passo è effettuare la broncoscopia per prelevare il tessuto e definire la natura del nodulo intraluminale (Fig. 2).

Diagnosi: Linfoma del tessuto linfoide associato al bronco a cellule B della zona marginale (Fig. 3), polmonite interstiziale non specifica fibrosante secondaria a SjS.

Discussione

La SjS è una patologia autoimmune caratterizzata da esocrinopatia linfocitaria. Si divide in forme primitive e secondarie. Nella SjS primitiva, vi è assenza di un'altra patologia del tessuto collagene; la SjS secondaria si associa con altre patologie autoimmuni. È una delle più comuni patologie del tessuto connettivo, con la forma primitiva che interessa lo 0,1-0,6% della popolazione

generale. Solitamente si manifesta nella quinta e sesta decade di vita con una forte predilezione femminile (rapporto maschi-femmine: 1:9). Solitamente rimane confinata alle ghiandole esocrine (principalmente salivari e lacrimali) e causa xerostomia, xeroftalmia e xerotrachea (sindrome secca). Il coinvolgimento extraghiandolare si osserva sino in un terzo dei pazienti. Il coinvolgimento polmonare è abbastanza frequente e si verifica dal 9 al 22% dei casi. Le manifestazioni polmonari sono diverse e principalmente sono disturbi linfoproliferativi, patologie polmonari interstiziali e alterazioni delle vie aeree.

Il tessuto linfoide associato al bronco (BALT) raramente si riscontra nei polmoni dell'adulto sano. Tuttavia, la stimolazione antigenica cronica, tipicamente secondaria a immunosoppressione o patologie autoimmuni, può portare alla formazione del BALT. Questo processo è noto come induzione del BALT. I pazienti con interessamento polmonare secondario ad artrite reumatoide o SjS manifestano la più alta prevalenza di formazione di BALT ben sviluppato e sono di conseguenza vulnerabili a disturbi linfoproliferativi. Lo sviluppo del linfoma è una delle peggiori manifestazioni sistemiche di SjS. I pazienti con SjS hanno un rischio aumentato di sviluppare un linfoma non-Hodgkin (LNH) rispetto alla popolazione generale (rischio relativo, 4,8 e 9,6,

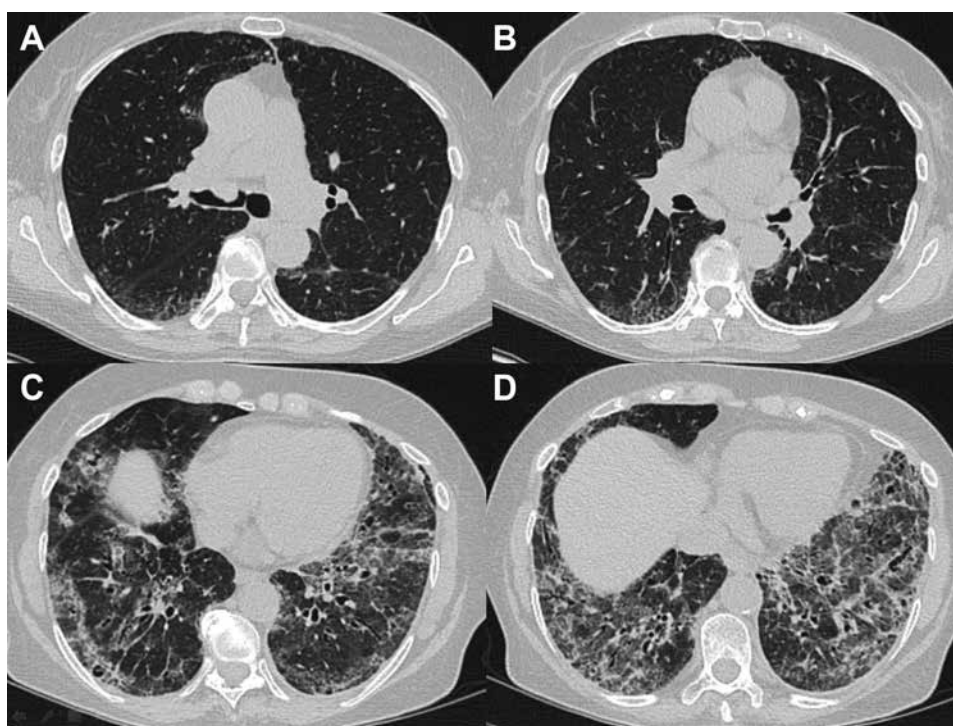


Figura 1 – A-D, La TC ad alta risoluzione mostra diffuse opacità a vetro smerigliato e bronchiectasie da trazione (B, C, D). È anche evidente il risparmio subpleurico, specialmente nel lato destro. A, Malgrado questi reperti evidenti, notare la presenza di un nodulo ben definito che origina dalla parete anteriore del bronco principale destro e che si proietta nel lume al livello della carena principale.

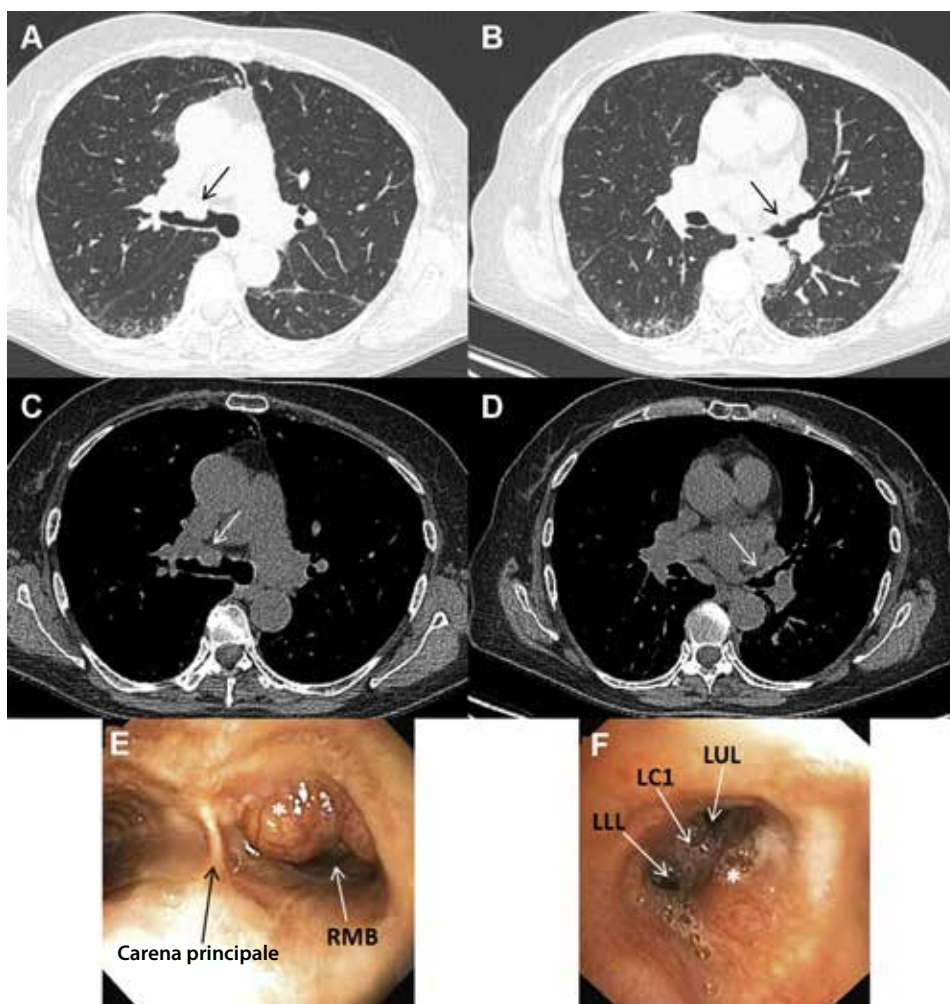


Figura 2 – A-F, Lesione nodulare sottomucosa con superficie mucosa liscia nel bronco principale destro (A, C, E); (E) l'asterisco indica la lesione neoplastica. Lesione nodulare con la stessa superficie mucosa liscia all'estremità distale del bronco principale sinistro (B, D, F); (F) l'asterisco indica la lesione neoplastica. A, B, C, D, Le frecce indicano la presenza del linfoma all'interno delle vie aeree. LC1 = carena sinistra; LLL = bronco lobare inferiore sinistro; LUL = bronco lobare superiore sinistro; RMB = bronco principale destro.

rispettivamente per la forma primitiva e secondaria di SjS). Il rischio di sviluppare il linfoma aumenta nel tempo ed è circa il 4% durante i primi 5 anni, il 10% a 15 anni e raggiunge il 18% dopo 20 anni. I fattori di rischio indipendenti di sviluppare LNH nella SjS sono ingrossamento delle ghiandole salivari, linfoadenopatia, fenomeno di Raynaud, positività del fattore reumatoide e/o anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB, ipocomplementemia C4 e gammapatia monoclonale. Sono stati riportati parecchi tipi di linfoma, con la maggior parte avente origine da cellule B. Il linfoma a cellule B della zona marginale è il LNH più comune che si verifica nella SjS. L'immunoistochimica ha la caratteristica della clonalità, che denota infiltrazione monocitica con produzione sia di immunoglobuline kappa sia di immunoglobuline lambda a catene leggere. Quindi, nei pazienti con SjS, è necessario un alto grado di consapevolezza per una diagnosi precoce

di LNH per tutto il corso della vita, in particolare nei pazienti ad alto rischio.

Nell'ambito della SjS primitiva sono stati osservati un ampio range di ILD (SjS-ILD). La più comune ILD sembra essere la polmonite interstiziale non specifica, che viene osservata fino al 45% dei pazienti con SjS-ILD. Le altre ILD sono la polmonite interstiziale usuale, la polmonite organizzativa e la polmonite interstiziale linfocitaria. Il pattern TC ad alta risoluzione è solitamente abbastanza caratteristico della patologia sottostante (per esempio, risparmio subpleurico nella polmonite interstiziale non specifica, honeycombing nella polmonite interstiziale usuale, cisti nella polmonite interstiziale linfocitaria); quindi, nella SjS raramente è necessaria la conferma tissutale. Dev'essere ricercata una diagnosi tissutale definitiva quando c'è il sospetto di un disturbo neoplastico sottostante, come nel nostro

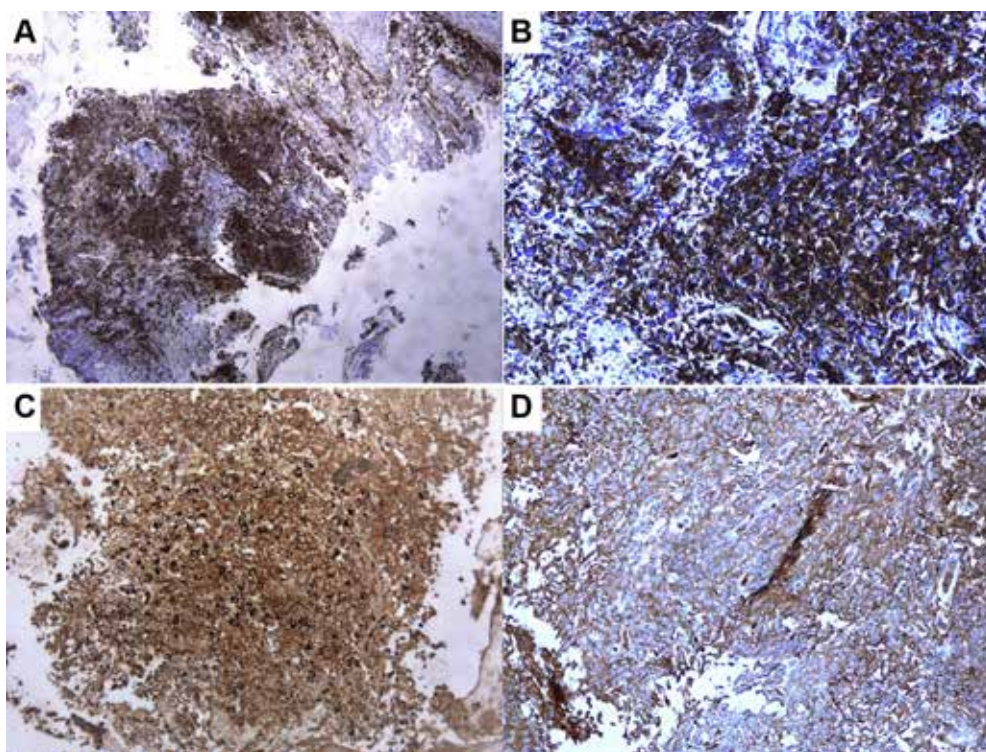


Figure 3 – A-D, Biopsia bronchiale. A, Parete bronchiale con infiltrazione diffusa di piccoli linfociti B (cluster di differenziazione 20+). Immunoistochimica con cluster di differenziazione 20 x 20. B, Immunoistochimica con cluster di differenziazione 20 x 40. C, Espressione monotipica (membranosa e citoplasmatica) della catena leggera kappa dai linfociti B neoplastici nel contesto del differenziamento plasmacitoide-plasmocitico. Immunoistochimica per catena leggera kappa x 20. D, Immunoistochimica per catene leggere lambda x 20 (negativo).

caso. In base alle linee guida della European League Against Rheumatism nei pazienti con SjS, il trattamento del linfoma a cellule B dovrebbe essere personalizzato in base allo specifico sottotipo istologico e allo stadio della malattia.

Decorso clinico

La paziente è stata indirizzata al nostro centro per consulenza per la sua ILD. I reperti delle vie aeree (non descritti nel referto iniziale esterno all'ospedale) hanno portato a effettuare la broncoscopia e quindi la diagnosi finale. La soddisfazione dell'effetto di ricerca è un fenomeno ben descritto in radiologia. Descrive una situazione in cui il riscontro di un'ovvia anomalia radiologica impedisce il riconoscimento di altre. Nel nostro caso, il cospicuo reperto di ILD ha reso più facile che le alterazioni endobronchiali passassero inosservate. Dopo la diagnosi istologica, la paziente è stata indirizzata al Dipartimento di Ematologia per ulteriori valutazioni e inizio del trattamento.

Perle cliniche

1. *L'interessamento polmonare nella sindrome di Sjögren presenta multiple sfaccettature,*

principalmente disturbi neoplastici linfoproliferativi, patologie interstiziali polmonari e patologie delle vie aeree.

2. *La sindrome di Sjögren promuove l'induzione di tessuto linfoide associato al bronco; i pazienti con sindrome di Sjögren hanno un alto rischio di linfoma non-Hodgkin che aumenta nel tempo.*
3. *La soddisfazione della ricerca descrive una situazione in cui il riscontro di un'alterazione radiografica principale impedisce il riconoscimento di altre; la presenza di un'anomalia non preclude l'esistenza di altre ancora.*
4. *La probabilità pre-test è di grande valore nella pratica clinica perché può indurre il sospetto di patologie rare nel contesto clinico appropriato, per esempio, linfoma polmonare nel contesto della sindrome di Sjögren.*

Ringraziamenti

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

Altri contributi: CHEST ha lavorato con gli autori per assicurarsi che le politiche della Rivista sul consenso del paziente nel riportare le informazioni fossero rispettate.

Letture Consigliate

- Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Investig*. 2006;116(12):3183-3194.
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjogren syndrome. *CMAJ*. 2014;186(15):E579-E586.
- Nishishinya MB, Pereda CA, Munoz-Fernandez S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjogren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015;35(1):17-26.
- Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. Investigation of lung involvement in connective tissue disorders. *Respiration*. 2015;90(1):2-24.
- Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: an easy tool for clinical use. *Medicine*. 2016;95(25):e3766.
- Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):110-123.
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Primary versus secondary Sjogren syndrome: is it time to reconsider these terms? *J Rheumatol*. 2019;46(7):665-666.
- Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):531-544.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3.

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	Enhanced \$395	Premium \$495
	\$95	\$195	\$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.

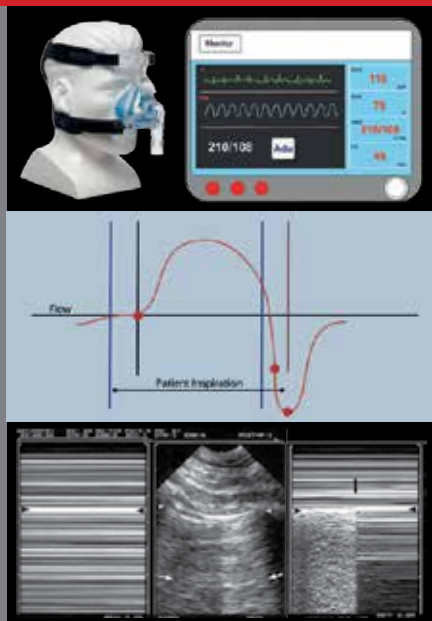
chestnet.org/join | 224/521-9800

Use promotion code: **GLOBAL200**

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

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

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



NUOVA EDIZIONE

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

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente catapultato nel triage di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono

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

Raffaele Scala

U.O. Pneumologia e UTIP

Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

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

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: editoria@sintexservizi.it

Sintex Servizi S.r.l. | via A. da Recanate, 2 | 20124 - Milano | T. +39 02 66790460 | www.sintexservizi.it

EXPLORE THE LATEST
ADVANCES IN
CHEST MEDICINE

JOIN US ONLINE



LA SALUTE RESPIRATORIA

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

Endorsement



WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT

**INFORMAZIONI
GENERALI & CLINICA**

FAD sincrona

**25 ottobre
05 novembre**

**CORSI PRATICI &
SESSIONE PLENARIA
NAZIONALE**

Residenziale

**06-08 novembre
Milano, MiCo**

APPROFONDIMENTO

FAD sincrona

**10 novembre
27 novembre**

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

AIPO
RICERCHE 

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

seguici su 

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

