

LA TERAPIA INALATORIA DELLE VIE AEREE SUPERIORI

Attilio Varricchio

U.O.C. di O.R.L., Ospedale "S. Gennaro", ASL Na1

Giorgio Ciprandi

Servizio di Allergologia, A.O.U. San Martino di Genova

Alfonso Maria Varricchio

U.O.C. di O.R.L. dell'A.O.R.N. "Santobono - Pausilipon" di Napoli



LA TERAPIA INALATORIA DELLE VIE AEREE SUPERIORI



Con il Patrocinio
Ass. Italiana Vie Aeree Superiori
ONLUS
www.aivas.it
ariemma@aivas.it

Autori:

Attilio Varricchio

U.O.C. di O.R.L., Ospedale "S. Gennaro", ASL Na1

Giorgio Ciprandi

Servizio di Allergologia, A.O.U. San Martino di Genova

Alfonso Maria Varricchio

U.O.C. di O.R.L. dell'A.O.R.N. "Santobono -Pausilipon" di Napoli

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

Copia omaggio per i Sigg. Medici.

© 2009 LingoMed

Milano - Firenze - Napoli

www.lingomed.it

LingoMed è un logo di Lingo Communications s.r.l.

Introduzione

Le “vie aeree” vanno considerate come un *unico sistema fisiopatologico*. Molti studi, infatti, hanno dimostrato gli stretti rapporti esistenti tra le patologie *rino-sinusali* e quelle *bronchiali*, descrivendole come quadri clinici consequenziali della *sindrome rino-sinuso-bronchiale* (S.R.S.B.).

Se l’anatomia tradizionale divideva le vie aeree superiori (V.A.S.) in *organi*, la moderna anatomia funzionale le suddivide in *distretti*, tra loro interdipendenti: di questi il *rino-sinuso-faringeo* è il più interessante.

Anatomia funzionale e fisio-patologia del distretto rino-sinuso-faringeo

Il distretto *rino-sinuso-faringeo* è sede di tre importanti siti fisio-patologici (*Figura 1*): in senso antero-posteriore, il complesso *ostio-meatale* (COM), il *recesso sfeno-etmoidale* (RSE) e il *rino-faringe* (RF).

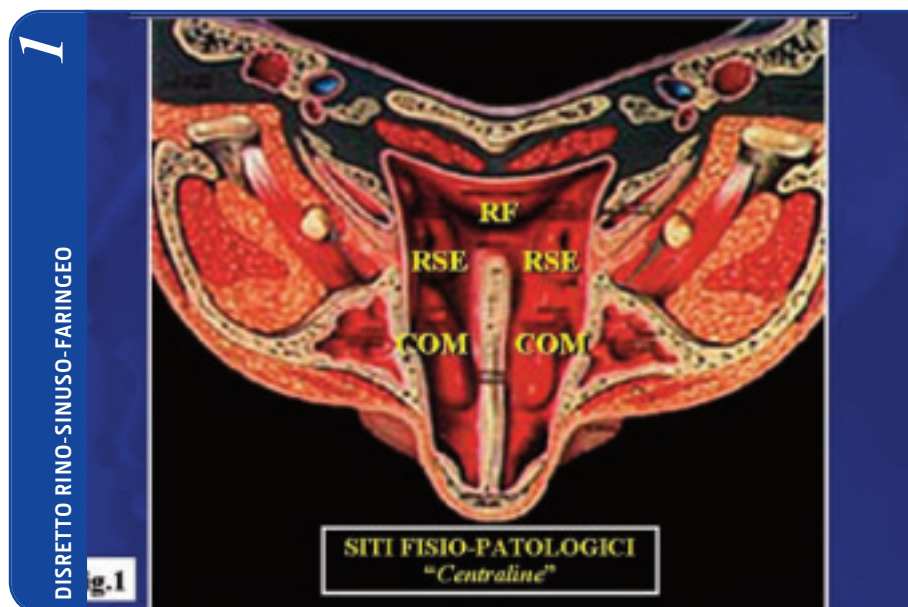


Figura 1. Distretto *rino-sinuso-faringeo* con le "centraline" COM (Complesso ostio-meatale), RSE (Recesso sfeno-etmoidale) e RF (Rinofaringe)

Il COM è lo spazio in cui drenano i tre seni del *sistema rino-sinusale anteriore* (*Figura 2*), mentre il RSE è quello in cui drena il *sistema rino-sinusale posteriore* (*Figura 3*).

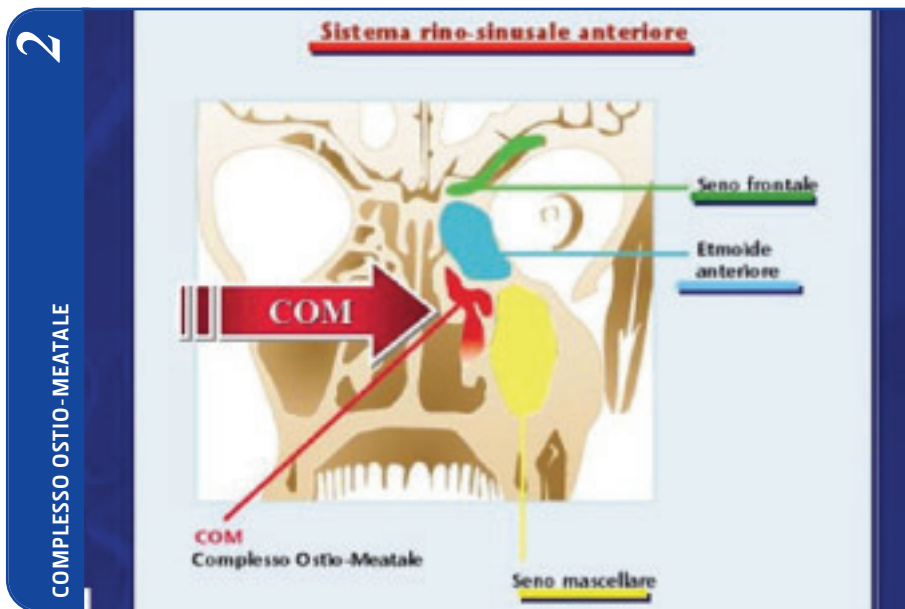


Figura 2. Complesso *ostio-meatale*: dall'alto in basso riconosciamo il seno frontale, il seno etmoidale anteriore e il seno mascellare

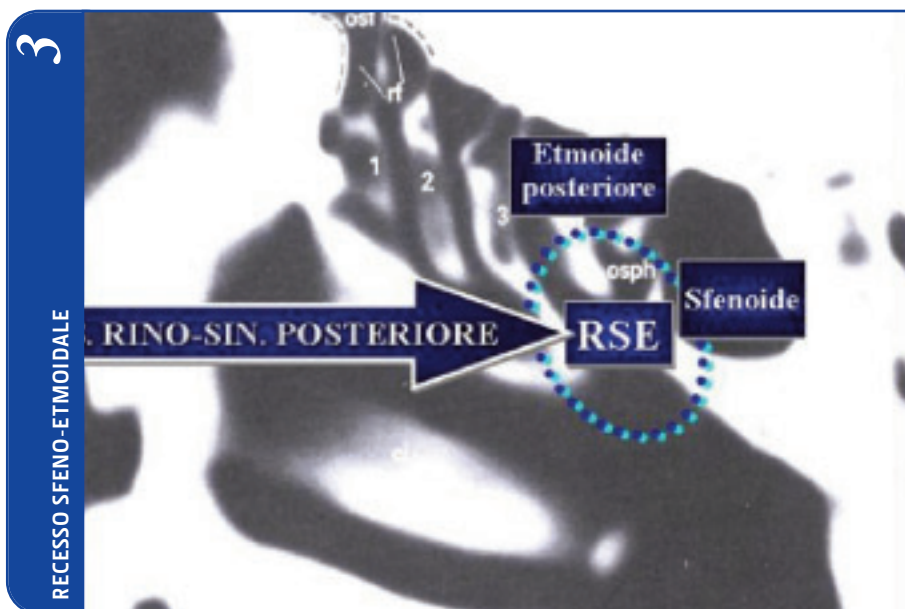


Figura 3. Recesso sfeno-etmoidale: in senso antero-posteriore riconosciamo il seno etmoidale posteriore e il seno sfenoidale

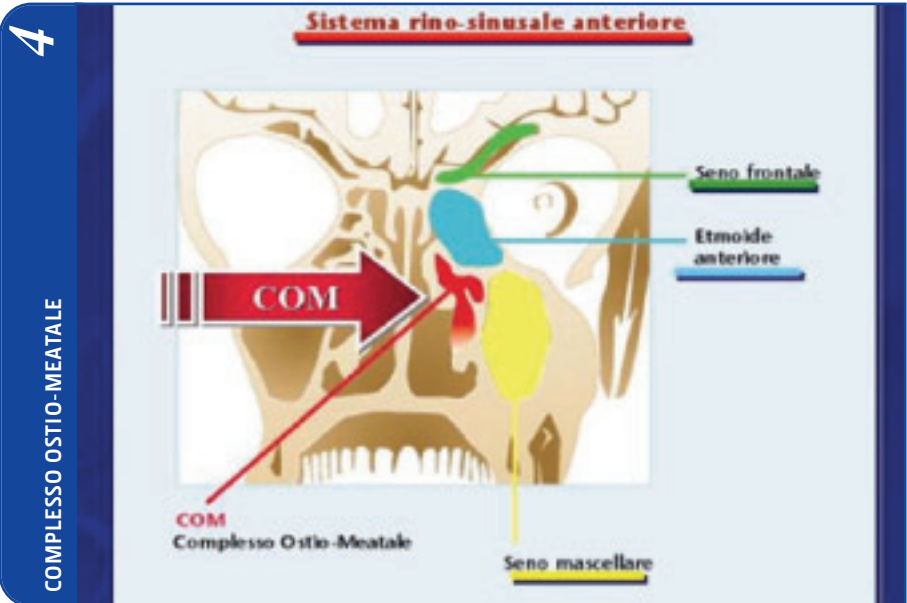


Figura 4. Rinofaringe: dall’alto in basso riconosciamo l’unità tubo-timpanica, la tonsilla adenoidea e il post-nasal-drip

La corretta ventilazione e l’efficace clearance mucociliare di queste “tre centraline fisiopatologiche” condiziona la “salute” dell’intero apparato respiratorio.

Infatti, oltre a filtrare l’aria inspirata, tali siti l’arricchiscono di ossido nitrico, molecola gassosa dalle molteplici funzioni: a livello delle alte vie aeree regola la motilità ciliare ed inibisce la replicazione virale; a livello bronco-polmonare, oltre alle funzioni men-

zionate, tale gas regola il tono della muscolatura bronchiale e la resistenza vascolare polmonare, determinando un effetto bronco-dilatatore.

La *congestione* di COM, RSE e RF rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto *rino-sinuso-faringeo*, a cui seguono, molto spesso, *complicanze infettive* per una secondaria proliferazione batterica.

Il coinvolgimento batterico può interessare COM e/o RSE, determinando una *rino-sinusite* anteriore e/o posteriore (*Figura 5*), oppure, attraverso la tuba di Eustachio, coinvolgere la cavità timpanica causando un'*otite media* (*Figura 6*); ovvero, in caso di post-nasal-drip, diffondere alle restanti vie aeree medio-inferiori, determinando la *sindrome rino-sinuso-bronchiale*.

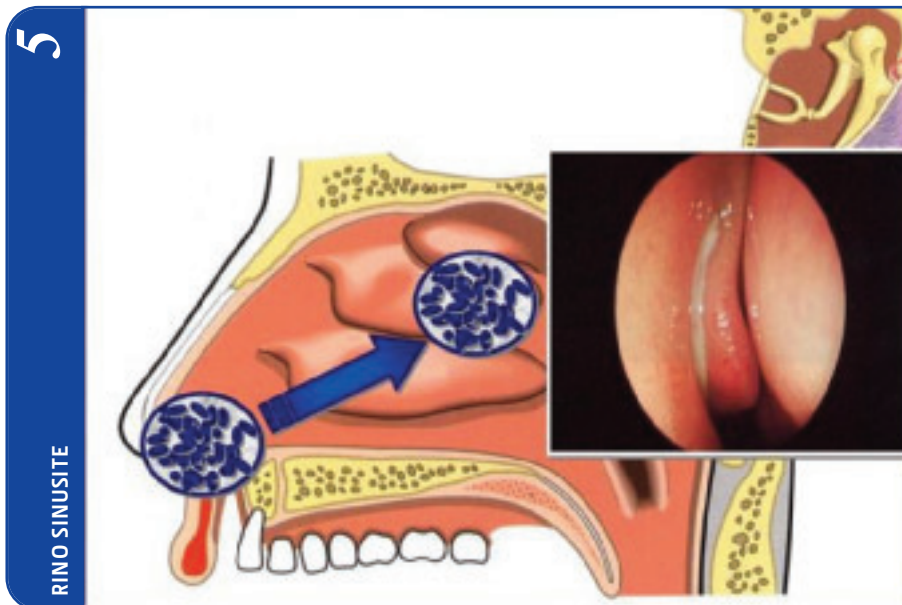


Figura 5. Patogenesi della rino-sinusite: nel riquadro piccolo è evidente la fibro-endoscopia di un COM di destra occupato completamente da essudato purulento

9

RINO OTITE

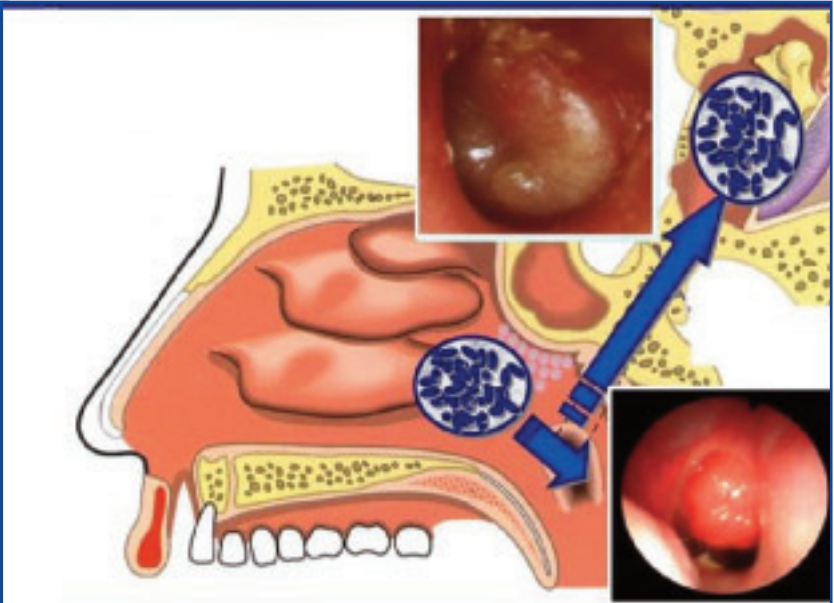


Figura 6. Patogenesi della rino-otite: nei due riquadri piccoli sono evidenti la fibro-endoscopia (in basso) di una rino-adenoidite acuta associata (in alto) ad una otite media purulenta acuta (la membrana timpanica sinistra appare totalmente estroflessa dall'essudato purulento)

Tale “congestione” riconosce nell’inflammazione della mucosa respiratoria, il suo momento patogenetico fondamentale e può essere genericamente definita come un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate essenzialmente dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: ostruzione respiratoria nasale, rinorrea, iposmia, rinolalia, ipoacusia, prurito e starnutazioni, talora associati a sintomi oculari.

Se le *forme infettive*, per l’immaturità immunologica, raggiungono un picco di maggiore incidenza nell’età neonatale-prescolare, le *forme infiammatorie* (allergiche e non) colpiscono maggiormente i bambini in età scolare, gli adolescenti e gli adulti.

Delle forme infettive, le *acute* sono essenzialmente virali, mentre le *ricorrenti* o *croniche*, per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle flogosi acute, alla cui origine ci sono cause *locali* (ipertrofia della tonsilla adenoidea, malformazioni

anatomiche e funzionali) e *generali* (allergia, alterazioni mucociliari, deficit immunologici).

Tra le cause *locali* di *ricorrenza* meritano di essere menzionati i *biofilm*, modalità strategica di sopravvivenza dei batteri e causa principale di resistenza alle terapie antibiotiche sistemiche.

Uno studio recente ne ha evidenziato la notevole presenza nel Rinofaringe di bambini affetti da *infezioni ricorrenti* delle *V.A.S.*: i *biofilm* rinofaringei, pertanto, rilascerebbero ad intermittenza numerose colonie batteriche, causa di ricorrenti infezioni respiratorie. Sostanzialmente, sia le forme infettive che quelle infiammatorie hanno un meccanismo fisiopatologico unitario: la mucosa respiratoria presenta una diffusa distribuzione sottomucosa di cellule immuno-flogistiche che determinano una condizione infiammatoria di base, fisiologica, a scopo protettivo.

Stimoli diversi possono indurre l'iperreattività di tale condizione flogistica, inducendone uno stato patologico.

Terapia

Partendo da queste premesse, l'attuale approccio terapeutico si è indirizzato non solo verso la risoluzione dei sintomi clinici, ma soprattutto al controllo di tale condizione di iperreattività patologica basale, riattivando nei tre siti (COM, RSE e RF) sia la ventilazione che la clearance mucociliare e rimuovendone eventuali *biofilm* batterici.

La **terapia inalatoria** rappresenta l'opzione terapeutica più adatta a tale scopo. Infatti, oltre ad offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica (elevata concentrazione del farmaco, piccolissime dosi terapeutiche, ridotta concentrazione sistemica, rapidità d'azione, riduzione degli effetti collaterali e, cosa importante in età pediatrica, dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastroenterico e dalla funzionalità epatorenale) si interfaccia ottimamente con le *V.A.S.* per le specifiche caratteristiche anatomico-funzionali.

La *terapia inalatoria*, inoltre, è legittimata da una fiorente letteratura, da cui rileviamo due studi fondamentali: quello *immunoistochimico* di Ivarsson, in cui si dimostra che le flogosi delle *V.A.S.* avvengono sostanzialmente sulla superficie mucosale, a tutto vantaggio di un trattamento topico, e quello *scintigrafico* di Le Conte, dove si evidenzia come la stessa molecola (tobramicina), se nebulizzata, si distribuisca nelle vie aeree in modo nettamente più concentrato rispetto alla somministrazione endovenosa (rapporto di 6:1!), a fronte dell'assenza di effetti collaterali.

Purtroppo la terapia inalatoria delle *V.A.S.* è eseguita, troppe volte, con pericoloso empirismo, mentre bisognerebbe rispettarne semplicemente i tre punti cardine: la giusta indicazione terapeutica, la corretta tecnica inalatoria e i farmaci adatti alla nebulizzazione.

Le **indicazioni terapeutiche** sono ben precise: la terapia inalatoria è indicata in tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti

interessanti il distretto *rino-sinuso-faringeo*. Inoltre, non esclude ma sinergizza ottimamente con le terapie sistemiche.

La **tecnica inalatoria** è argomento di estremo interesse, perché la letteratura scientifica pur avendo sviluppato, in maniera addirittura eccessiva, una coorte infinita di lavori sulle molecole da utilizzare, ben poco ha prodotto sulle **tecniche inalatorie**. Eppure l'esito terapeutico non può prescindere dalla tecnica utilizzata: **sarà il device inalatorio, infatti, a condizionare in quale distretto verrà depositato il farmaco nebulizzato**. I device inalatori si differenziano tra loro per il diametro (DAMM: Diametro Aerodinamico Mediano di Massa) che imprime alle particelle nebulizzate; se il DAMM è di grandi dimensioni, le particelle rimarranno nelle *V.A.S.*; se invece il DAMM è di piccole dimensioni, le particelle raggiungeranno le vie aeree medio-inferiori. Nel 2000 la European Respiratory Society ha istituito la **terapia inalatoria distrettuale**, stabilendo:

- per le vie aeree superiori **device endonasali** con DAMM superiore ai 10 micron;
- per le vie aeree inferiori **device oro-buccali** con DAMM inferiore ai 5 micron.

La terapia inalatoria delle *V.A.S.* quindi ha bisogno di **tecniche inalatorie endonasali** in grado di medicare perfettamente COM, RSE e RF.

Nel 2004, nebulizzando albumina marcata con Tecnezio⁹⁹ pubblicammo uno studio sulle varie tecniche inalatorie in cui si evidenzia chiaramente i distretti respiratori dove si depositano i medicinali erogati. In sintesi chiarimmo il ruolo delle singole tecniche, quali:

- la **goccia endonasale**, che non essendo nebulizzata, è una tecnica assolutamente **non indicata** in quanto, scivolando lungo il pavimento nasale, non medica le tre “centraline” raggiungendo rapidamente solo lo stomaco! (*Figura 7*);
- il **terminale ad y** o **forcilla endonasale**, che usa la via nasale, ma deposita oltre l'**80%** del farmaco nelle vie aeree medio-inferiori (distretto laringo-tracheale), risultando quindi utile per le *laringo-tracheiti* (*Figura 8*);

7

TERAPIA INALATORIA DELLA V.A.S.

g.7



Figura 7. Immagine scintigrafica con disegno rappresentante la penetrazione della goccia nasale nell'apparato digerente

8

TERAPIA INALATORIA DELLA V.A.S.

Fig.8

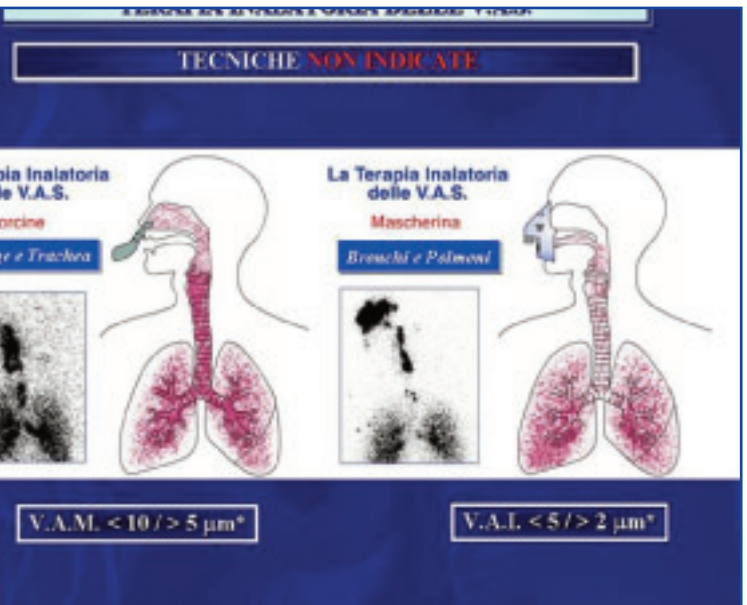


Figura 8. Immagini scintigrafiche con disegni rappresentanti la deposizione dei farmaci nebulizzati con il terminale ad Y e con la mascherina oro-facciale

- la **mascherina** oro-buccale, che è indicata solo per le vie aeree inferiori, quindi adatta al trattamento delle *bronco-polmoniti* (vedi Figura 8);
- lo **spray predosato**, specifico per il trattamento di COM e RSE, quindi adatto al trattamento di *riniti* e *rino-sinusiti* (Figura 9);

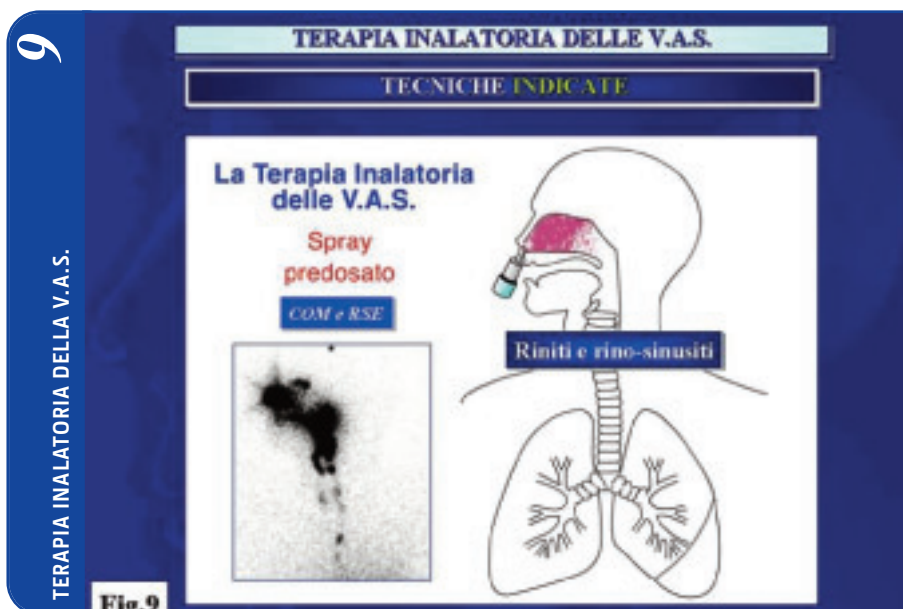


Figura 9. Immagine scintigrafica con disegno rappresentante la deposizione dei farmaci nebulizzati con lo spray predosato

- la **doccia nasale**, che medica perfettamente anche la terza centralina, il RF, quindi adatto al trattamento anche di *rino-faringiti*, rimuovendo anche eventuali essudati mucosi che, nel bambino, rappresentano un problema da non trascurare (Figura 10).

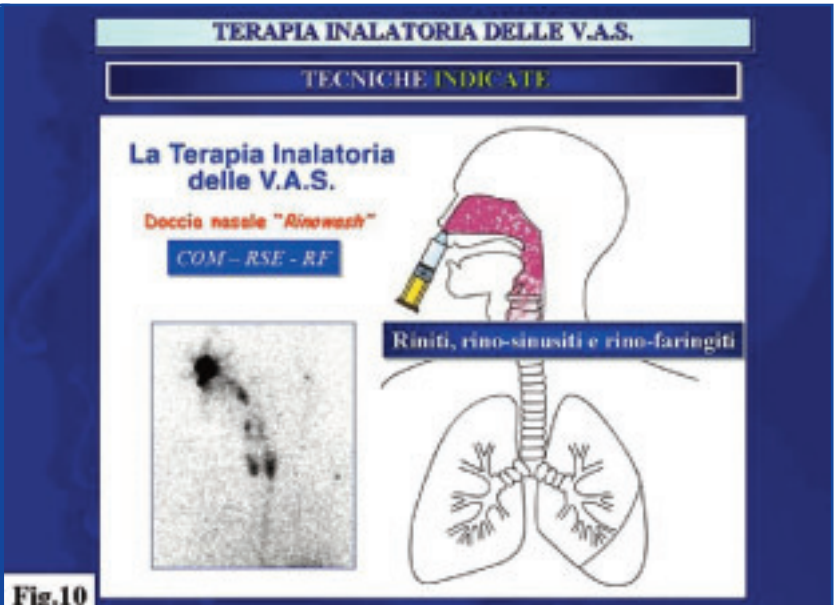


Figura 10. Immagine scintigrafica con disegno rappresentante la deposizione dei farmaci nebulizzati con la doccia nasale "Rinowash"

Dopo aver definito la giusta indicazione terapeutica e la corretta tecnica inalatoria, è interessante un accenno alle molecole farmacologiche adatte alla nebulizzazione.

Le soluzioni saline rappresentano un presidio utile per il lavaggio del distretto nasale. Le ipertoniche (<3% di NaCl) sono più valide nelle flogosi ipertrofiche.

Di certo i corticosteroidi rappresentano la classe d'eccellenza nella terapia inalatoria delle V.A.S.. Tipico esempio ne sia l'efficacia nel trattamento dell'ipertrofia adenoidica.

Nella terapia inalatoria delle V.A.S., l'uso dei mucolitici è indispensabile per rimuovere non solo gli essudati mucosi, favorendo l'azione di altre molecole (specialmente dei corticosteroidi), ma anche eventuali *biofilm*, veri e propri alberghi a "5 stelle" per i batteri patogeni. In associazione con l'antibiotico topico, riesce ad eradicare negli strati profondi i patogeni responsabili di ricorrenza.

Da ricordare

La pervietà respiratoria nasale e la funzionalità del distretto *rino-sinuso-faringeo* sono fondamentali per la salute di tutto l'albero respiratorio. Infatti, la congestione delle tre "centraline", COM, RSE e RF, rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi aeree (*Figura 11*).

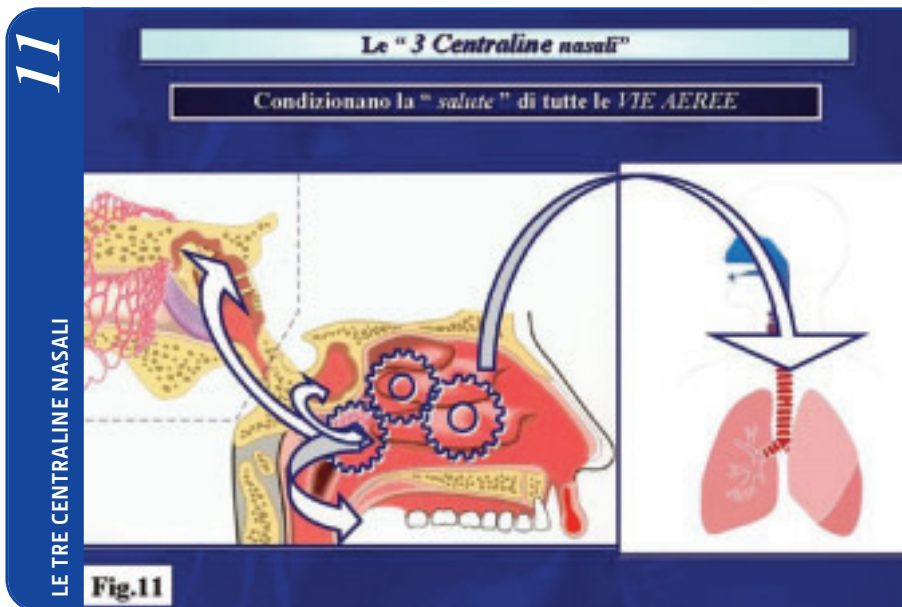


Figura 11. Fisiopatologia delle flogosi rino-bronchiali

La terapia inalatoria rappresenta una valida metodica terapeutica in un vasto numero di patologie flogistiche delle *V.A.S.*. Oltre ad essere efficace, sicura e di facile uso, non è invasiva. Le tecniche, necessariamente endonasali, sono diverse e ognuna con precise caratteristiche ed indicazioni. Di queste l'aerosolterapia con il device doccia nasale e lo spray predosato, rappresentano quelle d'elezione. La corretta esecuzione della terapia inalatoria deve basarsi sull'impiego di farmaci adatti alla nebulizzazione.

Bibliografia essenziale

1. Brook I, Shah K, Jackson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids. *Laryngoscope* 2000; 110(6): 994-9.
2. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, et al. Nitric oxide in nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 19-32.
3. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J All Clin Immunol* 2003; 111: 5520-9.
4. Randall D Wolcott, Garth D Ehrlich. Biofilms and Chronic Infections. *JAMA* 2008; 299(22): 2682-4.
5. Coticchia J, et al. Rhinosinusitis and biofilm in pediatric age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 110-4.
6. Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function?. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 872-8.
7. Le Conte P, Potel G, et al. Distributions and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Ann Riv Resp Dis* 1993; 147: 1279-82.
8. Diot P, Bonfils P, Faurisson F, Fauroux B, Dautzenberg B. Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France. *Eur Resp Rev* 2000; 72; 206-9.
9. O'Donohue WJ and the National Association for medical Direction of Respiratory Care Consensus Group. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites- Report of a Consensus Conference. *Chest* 1996; 109: 814-20.
10. Varricchio A, Barillari U, Segreto M, Pucci S. The correct inhalation therapy of upper respiratory tract. *It J Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 111-6.
11. Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M et al. Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence. *Eur J of Inflammation* 2007; 5(3): 1721-7.
12. Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M et al. Intranasal flunisolide treatment in children with Adenoidal Hypertrophy. *Int J of Imm and Pharm* 2007; 20(1): 121-31.
13. Varricchio A, Capasso M, Di Gioacchino M et al. Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J of Imm and Pharm*. In press 2008.