

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

La tosse nel bambino:

razionale e opportunità di impiego del glicerolo

Dal punto di vista fisiologico la tosse viene genericamente descritta come un'inspirazione seguita da un'espirazione forzata attraverso la glottide temporaneamente chiusa: condizione, questa, che determina un significativo aumento della velocità con cui l'aria stessa viene espulsa.

A dispetto della sua connotazione di "naturale sistema di difesa", o tutt'al più di sintomo, l'impatto della tosse nel bambino è forse paragonabile a quello di una vera e propria malattia: a maggior ragione se si considera che essa si posiziona nei primi posti tra le cause di visite mediche e comporta notevole dispendio di risorse sanitarie ed economiche. In effetti gli aspetti che maggiormente risaltano agli occhi del pediatra possono essere così sintetizzati:

- è estremamente diffusa. Nell'arco di una settimana almeno 1 bambino su 10, in particolare nella fascia 2-5 anni, è esposto a elementi veicolati dalla tosse; si stima inoltre che 2 bambini su 3 nella fascia 0-4 anni siano sottoposti a visita pediatrica almeno una volta all'anno per infezioni respiratorie acute e che fino a tre quarti di loro possono presentare la tosse;
- è un meccanismo efficace non soltanto di clearance respiratoria ma anche di propagazione di agenti patogeni e quindi diffusione delle infezioni (si pensi, a mero titolo di esempio, alla pertosse e all'influenza);
- l'eziopatogenesi è quanto mai vasta ed eterogenea, analogamente allo "spettro" di intensità. Pertanto si delineano ampi margini interpretativi e diagnostici e compositi quadri clinici con altrettante molteplici implicazioni sulla vita del singolo paziente (basti

pensare, per esempio, al vomito riflesso correlato alla tosse secca) e del suo nucleo familiare;

- gran parte delle nozioni fisiopatologiche, degli orientamenti e delle raccomandazioni derivano dalla medicina dell'adulto e concorrono a rendere meno chiari, definiti e oggettivabili eventuali criteri di valutazione e di approccio pediatrico;
- la percezione dei genitori è variabile e non sempre gestibile. Il carico d'ansia, che spesso si associa alla tosse e si amplifica quando essa persiste o non è riconducibile a una causa precisa, può stimolare decisioni impulsive nell'intento di alleviare o annientare il sintomo, con tutti i rischi conseguenti a un impiego arbitrario e inappropriato di farmaci, antibiotici inclusi.

Richiami di fisiopatologia

L'epitelio delle vie aeree si estende dal naso fino ai bronchioli terminali. Le ciglia vibratili sono presenti con una densità di circa 200-300 per cellula, con un diametro di 25 micron e lunghezza decrescente a partire dal naso verso i bronchi (rispettivamente da 5-7 a 3-4 micron). Le ciglia vibratili "battono" come spighe di grano mosse dal vento, rapide e forti in senso orale centripeto e deboli e lente nella fase di ritorno con una frequenza di battito pari a 1.000 al minuto, con un primo tempo propulsivo molto rapido e un secondo tempo di ritorno più lento (rapporto 3:1), trasportando il tappeto mucoso, nel quale sono immerse, alla velocità di 20 mm/min. Così, in condizioni normali, circa 100 ml di muco giungono a livello della laringe, dove vengono deglutiti (80%) o espettorati. In condizioni fisiologiche il muco ricopre l'epitelio bronchiale senza soluzione di continuità. Il muco è costituito da

una miscela di secrezioni provenienti dalle ghiandole sottomucose, dalle cellule caliciformi (*goblet cells*) e da altre cellule superficiali. Il principale costituente è l'acqua (95%), seguito da proteine (3%), lipidi e sostanze inorganiche (2%). Il muco si dispone sulla mucosa in due strati: il "sol", colloide acquoso circondante le ciglia e il "gel", colloide compatto ed elastico in contatto diretto con l'aria inspirata. Nei casi di ipersecrezione il muco si dispone a placche sulla superficie ciliare, e la presenza di muco in eccesso è di solito correlata a un processo patologico broncopolmonare. Le modificazioni del muco possono essere di tipo non solo quantitativo ma anche qualitativo (alterazione delle qualità reologiche e cioè elasticità e viscosità). In entrambi i casi sono coinvolte nell'alterazione dei fisiologici meccanismi di motilità e clearance mucociliare.

Classificazione della tosse

Per semplicità la tosse può essere essenzialmente inquadrata in relazione alla durata e alle sue prerogative. In base all'andamento, "acuta" è la tosse che ha avuto inizio da poco, non supera le 3 settimane di durata ed è di norma legata alle comuni infezioni respiratorie o all'inalazione di un corpo estraneo, cibo e saliva inclusi. "Persistente" (o cronica) è la tosse che si protrae (a seconda delle definizioni per oltre 3, 4 o 8 settimane) ed è spesso post-infettiva, ossia conseguente a un'infezione respiratoria, di cui può essere spia di cronicizzazione. La tosse "ricorrente" è invece definita da una presenza per oltre 3 settimane/mese per più di 3 mesi in un anno: è tipica del fumatore (purtroppo sempre più spesso anche adolescente, nel quale è di solito meno accentuata rispetto all'adulto) oppure di una condizione caratterizzata in tempi recenti, la cosiddetta ipersensibilità dei recettori della tosse, dovuta a una maggiore reattività a stimoli ambientali (temperatura, secchezza), meccanici (polveri, muco) o chimici (fumo, sostanze irritanti, farmaci, reflusso acido dallo stomaco).

Relativamente al timbro, la tosse può essere secca (o stizzosa), ossia irritativa, oppure catarrosa (produttiva o, volgarmente, "grassa"). Altri aggettivi per tipizzare la tosse in base al timbro sono: *abbaiante* o *metallica* (tipica dell'interessamento laringeo), *asinina* (o pertussive, in quanto associata alla pertosse o alla para-

pertosse), *fischiante* (associata per lo più ad asma) e *bitonale* (tipica di stenosi tracheobronchiale). Va menzionata infine la tosse psicogena, manifestazione d'ansia o di disagio tipica di alcuni bambini che devono affrontare un impegno scolastico o sportivo o desiderano richiamare l'attenzione su di sé.

La dinamica della tosse

L'azione di tossire, che nel bambino risulta più sonora a dispetto di una minore efficienza, si può scomporre in quattro fasi distinte della durata di 1-2 secondi ciascuna:

- l'*inspirazione* (introduzione di un elevato quantitativo d'aria, superiore a quello normalmente scambiato con l'ambiente);
- la *compressione* (chiusura della glottide e contrazione muscoli espiratori toraco-addominali), dovuta all'intervento della muscolatura respiratoria toraco-addominale;
- l'*espulsione* (apertura improvvisa della glottide seguita da rapida decompressione con successiva espulsione dell'aria ad alta velocità), che coincide con la massima rumorosità e presentazione dell'evento;
- la *cessazione* (rilasciamento muscoli espiratori, possibile aumento attività inspiratoria).

Alla luce di quanto esposto la tosse, oltre a non essere considerata a priori un segno negativo, deve essere correttamente inquadrata in un duplice contesto: da un lato respiratorio, nel quale è indicativa dell'assetto generale e dell'evoluzione di un eventuale quadro patologico, e dall'altro neuromuscolare, in cui è espressione dell'integrità dei vari componenti (ictus, malattie neurodegenerative e alcolismo sono esempi di condizioni associate a elevato rischio di soffocamento e polmonite da aspirazione di saliva o corpi estranei a seguito di depressione, compromissione o totale assenza del riflesso della tosse).

La sequenza di eventi caratterizzanti la tosse è sotto lo stretto controllo degli stessi meccanismi che regolano la respirazione e stabiliscono essenzialmente una stretta interazione tra strutture nervose e i muscoli effettori (Fig. 1). La generazione della tosse, infatti, presuppone l'integrità dei circuiti che modulano molteplici connessioni tra cervello (incluse regioni corticali e subcorticali), stazioni e nuclei del sistema vagale, quali i gangli nodoso e

giugulare. La complessità di questo *network* spiega non soltanto il preciso coordinamento tra atto inspiratorio, chiusura della glottide ed espulsione dell'aria, ma anche la cosiddetta *up-regulation* del riflesso della tosse, cioè l'iperreattività recettoriale nei confronti di alcuni fattori scatenanti ("trigger"), quali stimoli termici, variazioni di umidità o esposizione a sostanze chimiche (Tab. I).

I recettori della tosse

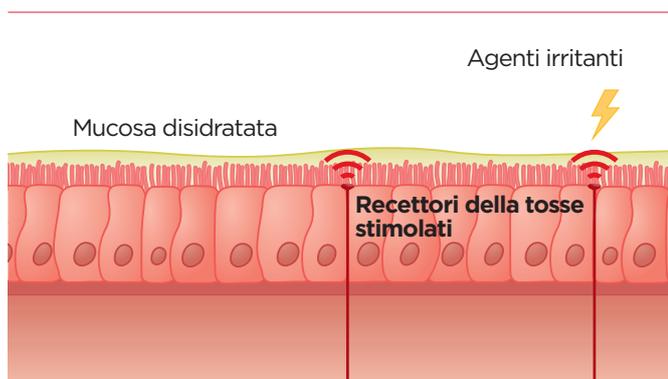
Come poc'anzi illustrato, la tosse si esplica attraverso un complicato arco riflesso, coordinato da uno specifico centro nervoso in sede pontina (il cosiddetto "centro della tosse") e innescato da differenti tipologie di recettori, che possono essere reattivi a fattori sia chimici (per esempio acido) sia fisici (temperatura, pressione).

È stata rilevata la presenza di tali recettori in distretti quali condotto uditivo, timpano, diaframma, pericardio e stomaco e anche, in particolare, a livello della faringe, dove probabilmente la loro sensibilità è limitata soltanto agli stimoli meccanici, come ad esempio stiramento e compressione.

Nell'albero respiratorio le zone riflessogene, in ordine di sensibilità agli stimoli tussigeni, sono la regione della

Figura 1.

Cascata di eventi responsabili della tosse.



Possibili cause:

- Mucosa **DISIDRATATA**
- Recettori della tosse **STIMOLATI**
- Aumento dello **STIMOLO TUSSIVO**
- Agenti **IRRITANTI**

Tabella I.

Principali fattori scatenanti la tosse.

Eventi infiammatori (laringo-tracheo-bronchiti, polmoniti, responsabili di alterazione dell'integrità mucosale)
Irritanti chimici (sostanze volatili irritanti, polveri, detergenti aggressivi, fumo passivo, vapori, risalita di materiale acido dallo stomaco, che configura un reflusso gastroesofageo)
Stimoli termici (aria calda, fredda o molto secca)
Stimoli meccanici (presenza di un corpo estraneo)

biforcazione tracheale, la laringe, la parete posteriore della trachea e i grossi bronchi (Fig. 1). L'origine della tosse è limitata a strutture innervate dal nervo vago, in cui sono presenti i recettori della tosse, distinti in:

- TRPV1 (*Transient receptor potential vanilloid*), stimolati dalla capsaicina (una sostanza contenuta nel peperoncino) e dall'acido citrico;
- TRPA1 (*Transient receptor potential ankyrine*), correlato alla capacità di avvertire il freddo e in grado di evocare dolore, tosse e ipersensibilità. È il recettore di molti comuni irritanti come le cipolle, la senape e il gas lacrimogeno e, come è stato dimostrato, media l'azione antidolorifica del paracetamolo;
- recettori a rapido adattamento (*Rapidly adapting receptors, RAR*). Sono i principali recettori della tosse, sono connessi a fibre mieliniche e sono localizzati nella laringe. Vengono stimolati dall'iperinsufflazione polmonare, da agenti meccanici, irritativi (vapori di ammoniaca, etere, fumo di sigaretta, istamina, carbacolo, alcune prostaglandine);
- recettori a lento adattamento (*Slowly adapting receptors, SAR*). Sono situati all'interno della muscolatura liscia tracheobronchiale, sono connessi a fibre mieliniche;
- recettori delle fibre C bronchiali e polmonari, amieliniche, più numerosi a livello della trachea e nei bronchi. Costituiscono la maggioranza (l'80% circa) delle afferenze vagali tracheobronchiali e polmonari.

Opzioni di trattamento

Il trattamento della tosse deve partire dalla corretta identificazione della causa. Premesso che l'impiego degli antitosse deve essere sempre preceduto dalla valutazio-

ne del sintomo, in caso di tosse secca la scelta deve cadere inizialmente sui farmaci non stupefacenti. Le molecole di questa classe si differenziano in due gruppi:

- quelle in grado di deprimere il riflesso nervoso che sta alla base della tosse agendo contemporaneamente con un meccanismo centrale e periferico;
- quelle che, invece, agiscono prevalentemente soltanto a un livello periferico.

Il clofenadolo e la cloperastina sono due esempi della prima categoria: se da un lato inibiscono il centro della tosse, dall'altro intervengono anche sull'apparato respiratorio, inducendo il rilascio della muscolatura bronchiale. Quest'ultimo effetto, peraltro, è di notevole importanza dal momento che spesso è proprio il broncospasmo che a sua volta causa e mantiene la tosse. Tuttavia va segnalata una possibile depressione respiratoria associata alla cloperastina, effetto tipico anche della codeina.

Il destrometorfano, il clobutinolo e il butamirato agiscono, invece, con meccanismo centrale, senza tuttavia determinare azione narcotica; la loro tollerabilità e sicurezza ne permette anche l'impiego pediatrico, a partire dai due anni in poi. La levodropropizina, infine, possiede azione periferica ed è molto utilizzata nell'infanzia, ma si può accompagnare a effetti indesiderati gastrointestinali e a sonnolenza.

Per quanto riguarda i fluidificanti, infine, sono da ricordare gli espettoranti, come la guaifenesina, e i mucolitici, quali acetilcisteina, bromexina e derivati, che riducono la viscosità delle secrezioni bronchiali. Va tuttavia osservato che la reale efficacia, la tollerabilità e la sicurezza (in particolare in caso di assunzione non inten-

zionale, sovradosaggio, uso inappropriato e possibili interazioni con altri antitosse) dei farmaci da banco è un tema ancora dibattuto nella letteratura scientifica (Tab. II), con risvolti che talvolta si rispecchiano anche nell'emanazione di raccomandazioni differenti da un paese all'altro da parte delle stesse istituzioni sanitarie.

Il glicerolo

Il glicerolo è un componente naturale presente nelle cellule sotto forma di trigliceridi e in vari alimenti e numerosi prodotti, utilizzati sia nella quotidianità sia per il benessere e la salute (lacrime artificiali, dermocosmetici, creme, lozioni). Le sue proprietà fisico-chimiche, infatti, concorrono a renderlo un efficace lubrificante, emolliente e addolcente.

Si presenta come un liquido viscoso incolore e inodore, è solubile in acqua grazie alla presenza di tre gruppi alcolici (OH) e al tempo stesso, essendo dotato di proprietà igroscopiche, viene impiegato in molteplici ambiti (in particolare quello cosmetico) in quanto, attirando e trattenendo l'acqua, agisce come umettante e idratante: l'assenza di effetti tossici sulle vie digestive o irritanti sui tessuti dimostra che la sua azione non è di carattere farmacologico bensì esclusivamente meccanico.

Nel contesto degli sciroppi per la tosse, il glicerolo viene impiegato come componente attivo (in Inghilterra, già da qualche anno, negli sciroppi a base di miele e limone), essendo in grado di mantenere le proprie prerogative idratanti e lubrificanti anche nei confronti della mucosa faringea, nella quale riduce l'attrito meccanico

Tabella II.

Sintesi delle evidenze disponibili riguardo all'efficacia clinica e alla sicurezza dei sedativi della tosse in età pediatrica (da AIFA, 2008, mod.).

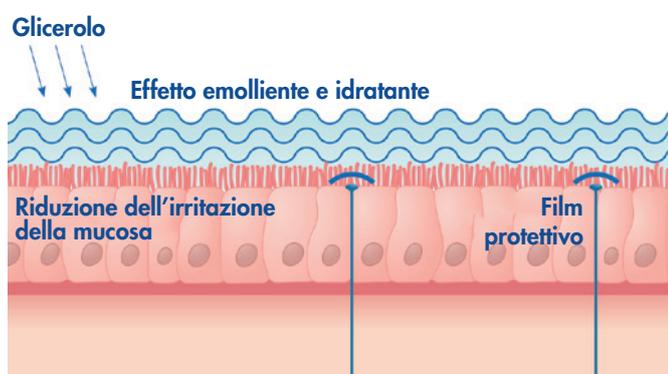
Principio attivo	Efficacia	Sicurezza e tollerabilità
Codeina	Nessuna evidenza di efficacia	Potenziale depressione respiratoria ed effetti collaterali gastrointestinali
Destrometorfano	Nessuna evidenza di efficacia	Potenziale depressione respiratoria
Cloperastina	Evidenze insufficienti. In uno studio aperto migliorerebbero l'irritabilità e i risvegli notturni dovuti alla tosse	Potenziale depressione respiratoria
Levodropropizina	Evidenze insufficienti. In uno studio si registra un effetto sui risvegli notturni dovuti alla tosse	Effetti gastrointestinali, sonnolenza

in occasione della deglutizione e della fonazione. Si ipotizza che il suo effetto antitussigeno sia legato anche al suo gusto dolce, che probabilmente modula il nucleo del tratto solitario e la produzione di oppioidi endogeni ed esercita un'inibizione sui recettori della capsaicina.

In conclusione, formando una pellicola protettiva, il glicerolo, disponibile come sciroppo (dispositivo medico), idrata e lubrifica la mucosa faringea, calmando l'irritazione e la flogosi senza alterare il riflesso della tosse (Fig. 2), e vanta un profilo di sicurezza tale da poter essere impiegato già a partire dal sesto mese di vita e da essere riconosciuto dalla FDA (*Food and Drug Administration*) come sostanza GRAS (*Generally recognized as safe*).

Figura 2.

Intervento del glicerolo sulla mucosa respiratoria infiammata.



Bibliografia di riferimento

- AIFA. *Trattamento di supporto delle infezioni delle prime vie respiratorie nel bambino*. Bollettino d'informazione sui farmaci 2008;15.
- Allan GM, Korownyk C, Kolber M. *Do cough suppressants or honey help pediatric cough?* Can Fam Physician 2011;57:435.
- Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. *TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol*. Nature Communications 2011;2:551.
- Bonham AC, Sekizawa S, Chen CY, et al. *Plasticity of brainstem mechanisms of cough*. Respir Physiol Neurobiol 2006;152:312-9.
- Eccles R, Mallefet P. *Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold*. Pharmacy 2017;5:4.
- Mitchell JE, Campbell AP, New NE, et al. *Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough*. Exp Lung Res 2005;31:295-306.
- Polverino M, Polverino F, Fasolino M et al. *Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc*. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2012;7:5.
- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, et al. *Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the Slone Survey*. Pediatrics 2008;122:e323-9.
- Ward K, Seymour J, Steier J, et al. *Acute ischaemic hemispheric stroke is associated with impairment of reflex in addition to voluntary cough*. Eur Respir J 2010;36:1383e90.
- Widdicombe J, Fontana G. *Cough: what's in a name?* Eur Respir J 2006;28:10e5.
- Worrall G. *Acute cough in adults*. Can Fam Physician 2011;57:48-51.
- Yong CC, Islahudin F, Shah NM. *Knowledge, attitude and perception of parents on the use of cough and cold medications in children*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2015;46:512-25.