

SERIE EDITORIALE DM

*Disease*  
*Management*  
**Focus**  
7



*La Broncopneumopatia  
Cronica Ostruttiva  
Riacutizzata*

GERMANO BETTONCELLI, LORENZO CORBETTA

AUTORI

*Germano Bettoncelli*

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Respiratoria, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

*Lorenzo Corbetta*

Dipartimento Misto di Specialità Medico Chirurgiche, Clinica di Malattie Apparato Respiratorio,  
Azienda Ospedaliera, Policlinico di Modena

Si ringrazia il dott. Alessandro Marchioni per il supporto bibliografico

© Copyright 2002 by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

ISBN 88-7781-452-7

*Realizzazione editoriale*

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1

56121 Ospedaletto (Pisa)

Pacini.Editore@pacinieditore.it

www.pacinionline.it

*Grafica e stampa*

**IGP** Industrie Grafiche Pacini - Pisa

L'iniziativa è resa possibile grazie ad un contributo educazionale di Pfizer Italia s.r.l.



Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% del volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.



Finito di stampare nel mese di Ottobre 2001  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
Internet: <http://www.pacinionline.it>

<b>1</b>	<b>La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva</b> .....	pag. 7
	Introduzione .....	7
	Definizione ed epidemiologia.....	8
	Iter diagnostico: questo paziente ha una BPCO? .....	10
	Classificazione di gravità .....	18
<b>2</b>	<b>La riacutizzazione di BPCO: definizione e criteri diagnostici</b> .....	21
	Introduzione .....	21
	Definizione .....	22
	Criteri diagnostici .....	22
	Valutazione clinica .....	24
	Criteri di ricovero ospedaliero .....	25
	Esami strumentali e valutazione eziologica .....	26
	Criteri di dimissione ospedaliera .....	28
	Gestione integrata MMG/specialista delle riacutizzazioni difficili .....	29
<b>3</b>	<b>Il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO</b> .....	31
	Trattamento domiciliare .....	31
	Trattamento ospedaliero .....	35
	Bibliografia .....	39

## Indice



# La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta oggi negli USA la quarta causa di morte con una tendenza all'aumento nei prossimi 20 anni<sup>1</sup>. Negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse per questa malattia dettato sia dalla dimensione epidemiologica, sia dal notevole impatto socio-economico, sia dalle dimostrazioni scientifiche che la diagnosi precoce e la rimozione della sua causa principale, il fumo di sigaretta, possono rallentare od invertire la progressione della malattia. Inoltre l'intervento farmacologico e riabilitativo possono alleviare i sintomi e migliorare lo stato di salute dei pazienti affetti da BPCO. Questa monografia ha lo scopo di illustrare le attuali conoscenze sulla gestione delle *riacutizzazioni della BPCO* secondo criteri di attualità, praticabilità ed evidenza scientifica. Molte delle informazioni contenute nella monografia si basano sulle conclusioni del Progetto GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Diseases*), realizzato dalla collaborazione fra Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e Istituto Statunitense per lo studio delle Malattie Polmonari, Cardiache e del Sangue (NHLBI) con l'obiettivo di accrescere la consapevolezza nei confronti di questa malattia, per ridurne la morbilità e la mortalità<sup>1</sup>. Sono state inoltre prese in considerazione le raccomandazioni dei gruppi di lavoro del Progetto Mondiale BPCO per l'adattamento italiano delle linee guida GOLD<sup>2</sup>. Le informazioni contenute nella monogra-

fia seguono pertanto un modello basato su un approccio "evidence based", riferito principalmente a studi randomizzati e di meta-analisi con una classificazione per livelli di evidenza (Tab. I).

L'obiettivo della monografia è di far acquisire al medico informazioni operative utili allo sviluppo di moderni modelli di assistenza sanitaria applicabili in Medicina Generale riguardanti:

## Introduzione

- la corretta diagnosi di BPCO;
- l'impatto epidemiologico e quello socio-economico della malattia di base e delle riacutizzazioni;
- il riconoscimento dei segni clinici di riacutizzazione di BPCO e l'iter diagnostico più adeguato secondo criteri clinici e di economia sanitaria;
- gli strumenti a supporto della diagnosi di riacutizzazione e dei relativi agenti eziologici;
- la programmazione di una strategia di cura del paziente sulla base dello stadio di gravità;
- i criteri per il ricovero ospedaliero;
- i criteri per la scelta del corretto trattamento farmacologico, soprattutto antibiotico, e la necessità di trattamenti di supporto;
- le sinergie operative tra Medici di Medicina Generale (MMG) e specialisti ospedalieri ed extra-ospedalieri, oltre alla gestione delle ospedalizzazioni;
- l'organizzazione dell'attività ambulatoriale e di assistenza domiciliare per questa patologia.

**Definizione ed epidemiologia**

Nonostante la bronchite cronica sia un’affezione a tutti nota, molti aspetti nell’evoluzione della sua storia naturale restano ancora incerti nella loro sicura interpretazione. Negli ultimi anni si è passati dalla classica definizione di Anthonisen, fondata essenzialmente su dati clinici, ad una definizione che si basa sugli aspetti di tipo funzionale ed in particolare quello relativo all’ostruzione delle vie aeree ed alla sua irreversibilità. Dal classico concetto di Bronchite Cronica si è passati a quello più moderno di BPCO, a sottolineare l’aspetto funzionale più significativo che caratterizza questa patologia. Una tempestiva diagnosi di riacutizzazione di BPCO presuppone che il paziente sia già noto come affetto da BPCO o comunque correttamente inquadrabile come tale al momento del manifestarsi della riacutizzazione.

**Definizione**

Secondo la definizione delle linee guida GOLD la BPCO è una sindrome caratterizzata dallo “sviluppo di una progressiva riduzione del flusso aereo espiratorio non

completamente reversibile né spontaneamente né con trattamento farmacologico. In genere, tale riduzione del flusso aereo espiratorio si aggrava nel tempo e si associa ad una risposta infiammatoria bronco-polmonare dovuta all’inalazione di particelle o gas tossici”<sup>1</sup>.

I sintomi caratteristici della BPCO sono la tosse, l’escreato e la dispnea da sforzo in un soggetto fumatore o ex fumatore. Dalla definizione di BPCO vengono escluse le bronchiectasie, la fibrosi cistica o la tubercolosi, tranne nelle eventualità che la BPCO si sovrapponga a tali malattie, contribuendo in maniera autonoma alla irreversibile riduzione del flusso aereo espiratorio. L’asma, altra importante e frequente malattia ostruttiva cronica del polmone associata a riduzione del flusso aereo espiratorio, può coesistere con la BPCO; anche l’asma è associata ad un’inflammatione cronica delle vie aeree, che tuttavia ha caratteristiche diverse dall’inflammatione cronica delle vie aeree presente nella BPCO e da questa si differenzia per un diverso decorso clinico ed una migliore prognosi.

**Tabella I** Livelli di evidenza.

CATEGORIA	FONTE	DEFINIZIONE
<b>A</b>	Studi randomizzati, controllati. Elevato numero di studi	L’evidenza deriva dai risultati di studi scientifici ben progettati che garantiscono una solida base di riscontri nella popolazione. La categoria A richiede pertanto un numero elevato di studi su un numero significativo di partecipanti
<b>B</b>	Studi randomizzati, controllati. Scarso numero di studi	L’evidenza deriva dai risultati di un più limitato numero di studi controllati e randomizzati, l’analisi di sottogruppi e di posthoc, o metanalisi dei trials
<b>C</b>	Studi non randomizzati. Studi osservazionali	L’evidenza è il risultato di studi non controllati, non randomizzati od osservazionali
<b>D</b>	Giudizio di un Gruppo di Esperti	Questa categoria viene utilizzata laddove le indicazioni fornite siano ritenute significative, ma non adeguatamente circostanziate da una letteratura clinica che permetta di classificare tali dati in una delle altre categorie. Il Consenso degli Esperti si basa sull’esperienza clinica o sulla conoscenza che non soddisfa i criteri elencati nelle precedenti categorie

**Epidemiologia**

Molti elementi fanno ritenere che nei prossimi anni questa patologia assumerà un peso molto rilevante per i sistemi sanitari di tutti i paesi. Malgrado non esistano dati certi, secondo autorevoli autori <sup>3</sup> una parte considerevole dei pazienti affetti da BPCO sfugge alla diagnosi e di conseguenza alla possibilità di ricevere un trattamento adeguato.

L'OMS prevede che dal 2020 la prevalenza di BPCO salirà dalla 12<sup>a</sup> posizione alla 5<sup>a</sup> e la mortalità dalla 5<sup>a</sup> alla 3<sup>a</sup> posizione fra tutte le cause di morte <sup>4</sup>.

Anche in Italia l'incidenza è alta, come dimostrano alcuni studi epidemiologici secondo i quali tra gli italiani con più di 50 anni, uno su cinque soffre di questa malattia. Nel documento sulla "Salute degli Italiani nel 1999" pubblicato dall'ISTAT nel dicembre 2000 risulta che nella popolazione sopra i 65 anni la percentuale di soggetti che dichiara di soffrire di bronchite cronica-enfisema-insufficienza respiratoria va dal 12,6 al 19% (maschi: 16,5-26,5%; femmine: 9,4-15,5%) con una media sulla

**Impatto della BPCO sulla popolazione.**

2001	2020
5 <sup>a</sup> causa di morte	3 <sup>a</sup> causa di morte
12 <sup>a</sup> causa di morbilità	6 <sup>a</sup> causa di morbilità

popolazione generale del 4,5% (ISTAT: Istituto Nazionale di Statistica. *Le condizioni di salute degli italiani*. Anno 1999).

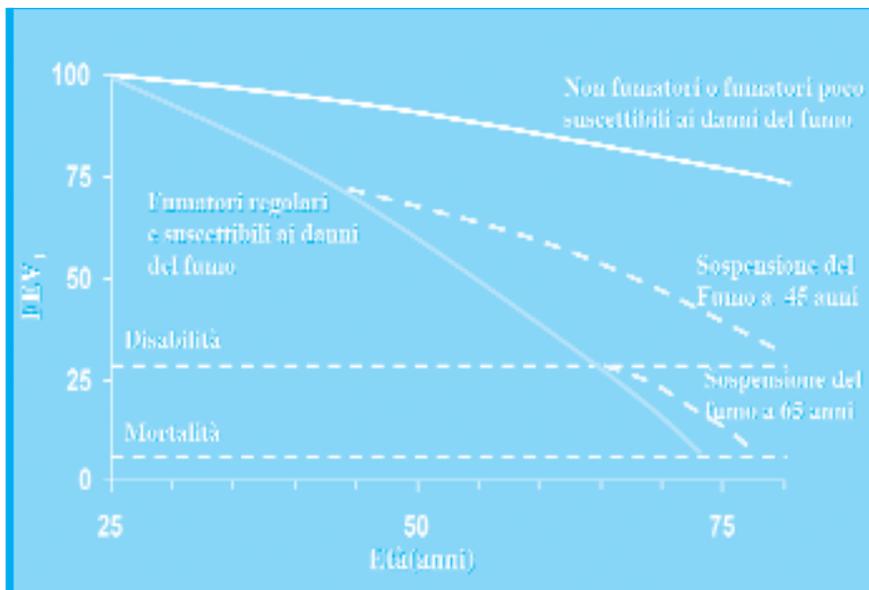
**Storia naturale**

La storia naturale della BPCO coincide con l'andamento della funzionalità respiratoria del paziente e, in particolare, con la diminuzione annua del suo valore di VEMS. Questo decremento appare essere accentuato nei fumatori suscettibili e nei soggetti che hanno di base un indice ridotto o che sono portatori di iperreattività bronchiale (Fig. 1).

Altrettanto, la presenza di tosse ed espettorato cronici sono associati ad un più rapido declino del VEMS rispetto ai soggetti pur ostruiti, ma asintomatici.

Come in passato, purtroppo in buona mi-

**Tabella II**



**Figura 1**  
Effetti del fumo di sigaretta sul declino del FEV1 o VEMS (da Fletcher e Peto. BMJ 1977;1:1645-487).

sura ancora oggi, non viene posta adeguata attenzione all'insorgenza della malattia ed al fatto che taluni di questi pazienti presentano un progressivo peggioramento nel tempo, fino ad arrivare allo sviluppo di una condizione clinica di estrema gravità. L'individuazione precoce dei pazienti a rischio per questa condizione, la necessità di un loro monitoraggio costante, sia sotto l'aspetto clinico che funzionale e la possibilità di instaurare interventi in grado di influenzare in modo determinante l'evoluzione clinica, sono acquisizioni scientifiche abbastanza recenti. Tuttavia, nonostante ciò, ancora non è sufficientemente diffusa nella classe medica la cultura dell'approccio globale alla patologia ed alla sua gestione. Molto spesso, i pazienti con una patologia polmonare ostruttiva cronica ricevono le attenzioni del proprio medico solo quando già la loro sintomatologia è molto intensa e le loro condizioni sono già decisamente scadute. Sembra ancor oggi molto diffuso un atteggiamento "di attesa" nei confronti del paziente, incline, più che ad una gestione complessiva della BPCO, che inizi fin dalla prevenzione della malattia, all'attesa dell'evento acuto e ad una gestione che si esaurisce esclusivamente in quel singolo episodio.

In realtà, quello del medico di famiglia è un osservatorio privilegiato per la numerosità e frequenza dei contatti che egli può avere con i propri assistiti, per la conoscenza approfondita della loro storia clinica, dei fattori di rischio e dell'ambiente di vita.

Fortunatamente, malgrado questi aspetti problematici, la situazione potrebbe oggi essere favorevolmente influenzata da alcune circostanze: infatti, le recenti linee guida GOLD basate su un vasto consenso scientifico internazionale, mettono a disposizione gli indirizzi più accreditati per la gestione della BPCO, sia nella sua fase di stabilità, sia in quella di riacutizzazione. Nel prossimo futuro sarà pertanto importante definire obiettivi e strumenti per la loro diffusione ed implementazione.

### **La diagnosi precoce**

Per mirare ad un buon standard assistenziale, è necessario quindi che il medico, ed in particolare il MMG, indaghi per rilevare la presenza di una BPCO in tutti i suoi pazienti potenzialmente a rischio, che la diagnosi sia confermata dalla spirometria e che le informazioni relative alla malattia siano ben evidenziate nella scheda clinica del paziente.

Molti pazienti affetti da BPCO giungono all'osservazione del medico in presenza di sintomi importanti o per una riacutizzazione infettiva. Spesso si tratta di soggetti con malattia piuttosto evoluta, se si tiene conto che i sintomi di BPCO in stadio avanzato possono non essere presenti in tutti i pazienti e che anche in serie condizioni (VEMS < 30% del predetto) solo circa 2/3 dei pazienti hanno sintomi che rispondono ai criteri clinici diagnostici per la BPCO.

La diagnosi di BPCO dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti che manifestano sintomi compatibili e/o una storia di esposizione a fattori di rischio. In questi pazienti l'esecuzione di una spirometria permette di confermare la diagnosi e di valutarne la gravità (GOLD 2001) <sup>1</sup>.

**Iter  
diagnostico:  
questo paziente  
ha una BPCO?**

### **Criteri di diagnosi**

- Fattori di rischio.
- Sintomi.
- Segni obiettivi.
- Test di funzionalità respiratoria.

**Fattori di rischio**

Considerando che in apparenza solo una percentuale oscillante dal 10 al 20% dei soggetti fumatori sviluppa una BPCO, deve essere ipotizzata anche una predisposizione genetica allo sviluppo della malattia<sup>5</sup>. Ciò ammesso, in assenza di strumenti per accertare nella popolazione tale condizione, i *fattori di rischio* che vanno tenuti in considerazione per la diagnosi e che quindi i *Medici Generali* devono ricercare in tutti i propri assistiti, sono:

- *fumo di tabacco*, in particolare se vi è un consumo maggiore di 10 sigarette al dì ed il paziente ha un'età > 40 anni. Anche l'esposizione al fumo passivo, se rilevante, assume oggi valore di fattore di rischio;
- *attività lavorative* che comportino rischio di danno alle vie respiratorie (pur se questo rischio è meno grave rispetto al fumo di tabacco);

- una *familiarità per asma* o altre patologie respiratorie;
- riscontro anamnestico di *precedenti patologie respiratorie*, specie se ad andamento ricorrente;
- esposizione ad *inquinamento urbano* (e probabilmente anche *indoor*);
- *basso livello economico e sociale*, associato a scadente stato nutrizionale ed ambiente abitativo poco salubre nella prima infanzia.

**Sintomi**

I *sintomi* che devono suscitare il sospetto di malattia sono riportati nella Tabella III. *Tosse*. Si tratta di uno tra i sintomi più frequentemente motivo di consultazione in Medicina Generale. Può essere espressione di molte cause, anche di BPCO, sebbene non tutte le BPCO si presentino con la tosse (Tab. IV). La tosse è un sintomo ca-

**Indicatori chiave per considerare la diagnosi di BPCO.**

È necessario considerare la BPCO ed eseguire la spirometria se sono presenti anche solo alcuni di questi indicatori, i quali non sono di per sé diagnostici, ma la loro associazione aumenta la probabilità di una diagnosi di BPCO. La spirometria rappresenta un elemento imprescindibile nel formulare la diagnosi di BPCO.

**Tosse cronica**

Presente saltuariamente od ogni giorno  
Spesso presente tutto il giorno; raramente solo di notte

**Produzione di escreato**

In ogni caso è possibile la presenza di BPCO

**Dispnea che è:**

Progressiva (peggiora nel tempo)  
Persistente (presente ogni giorno)  
Descritta dal paziente come una "aumentata fatica a respirare", "pesantezza", "fame d'aria" o "boccheggiamento"  
Peggioramento durante l'esercizio  
Peggioramento durante le infezioni respiratorie

**Storia di esposizione ai fattori di rischio, in particolare:**

Fumo di tabacco  
Polveri in ambito professionale  
Fumo proveniente dalla cucina e dalle esalazioni dei riscaldamenti

**Tabella III**

Tabella IV

## Cause di tosse cronica con una radiografia del torace "normale".

INTRATORACICA	EXTRATORACICA
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Gocciolamento post-nasale
Asma cronico	Reflusso gastro-esofageo
Carcinoma bronchiale centrale	Farmaci (ACE-inibitori, $\beta$ -bloccanti)
Tubercolosi endobronchiale	Idiopatica
Bronchiectasie	
Scompenso cardiaco congestizio cronico	

ratteristico della BPCO, ma non correla col grado di ostruzione bronchiale del paziente. Frequentemente, la tosse è produttiva (l'ipersecrezione costituisce lo stimolo tussigeno), più spesso presente al mattino al risveglio e tende a decrescere durante il giorno. Caratteristicamente non disturba il sonno del paziente e può peggiorare dopo esposizione al freddo ed all'umidità. La tosse è presente in circa il 50% di coloro che fumano da almeno 10 anni, ha un'intensità correlata al numero di sigarette consumate e, proporzionalmente, diminuisce dopo cessazione del fumo. Molto spesso peggiora in corso di riacutizzazione di BPCO.

*Ipersecrezione bronchiale.* Presente spesso, ma non sempre, nella BPCO con la tosse. Anche la presenza di espettorazione non è indice di ostruzione bronchiale. Si tratta di solito di muco biancastro o bianco grigiastro per la presenza di inquinanti aerei. In corso di infezione bronchiale aumenta di volume e può assumere colore giallo o giallo verde.

*Dispnea da sforzo e/o a riposo.* Questo è il sintomo cardine della BPCO, sebbene la sua comparsa sia piuttosto tardiva rispetto ad altre manifestazioni. Il paziente lo riferisce in genere come difficoltà o fatica a respirare, prevalentemente ad *inspirare*. Il MMG deve tener bene presente che questo sintomo va espressamente ricercato. Infatti, esso per lo più esordisce in modo insidioso e lentamente, così da consentire al paziente di mettere in atto tutta una serie di

adattamenti del proprio consumo energetico. Egli tende ad eliminare o a ridurre, più o meno consapevolmente, le attività fisiche che comportano sforzi, attuando vari comportamenti in grado di ridurre il disagio indotto dalla dispnea. Di conseguenza, sovente il paziente non riferisce per primo al medico questa condizione e, quando ciò accade, è molto difficile risalire all'epoca della sua insorgenza.

In presenza del sintomo dispnea è molto importante che il MMG, che per lo più non dispone di strumenti spirometrici, cerchi di quantificarla, facendo riferimento a situazioni della vita quotidiana ben comprensibili dal paziente. Con questo metodo è possibile anche apprezzare nel corso della storia clinica del paziente l'eventuale progressiva perdita di funzionalità respiratoria. Un modo semplice per misurare l'impatto della dispnea sulla salute dei pazienti è rappresentato dal questionario del *British Medical Research Council (MRC)*. Deve essere infine ricordato che la correlazione tra grado di dispnea e valore di VEMS è modesta.

*Rumori respiratori.* La presenza di sibili, fischi o rumori umidi quali rantoli non è patognomonica di BPCO. Tali reperti, quando presenti, possono variare con molta facilità. In alcuni casi rendono difficile la diagnosi differenziale con altre patologie respiratorie o cardiovascolari.

*Altri sintomi.* Senso di oppressione toracica, emoftoe, anoressia, perdita di massa

corporea sono altre manifestazioni presenti nei pazienti con BPCO.

*Segni obiettivi*

*Ispesione.* In presenza di una compromissione respiratoria modesta (VEMS < 50% del predetto) non si rilevano abitualmente segni tipici. In condizione di ulteriore scadimento funzionale è possibile rilevare:

- tachipnea: un segno spesso trascurato nell'esame obiettivo del paziente ed invece assai rilevante. Difficilmente la frequenza respiratoria è < 15 atti/min nei pazienti con BPCO in fase avanzata e, se maggiore di 25 atti/min accompagna spesso uno stato di distress respiratorio;
- uso dei muscoli accessori della respirazione. Di solito in presenza di grave BPCO e di intenso lavoro respiratorio. Va segnalato che l'uso degli sternocleidomastoidei in genere sta a significare una condizione di difficoltà particolarmente intensa;
- modificazione della forma del torace con aumento dei diametri antero-posteriori rispetto a quelli trasversali (torace a botte).

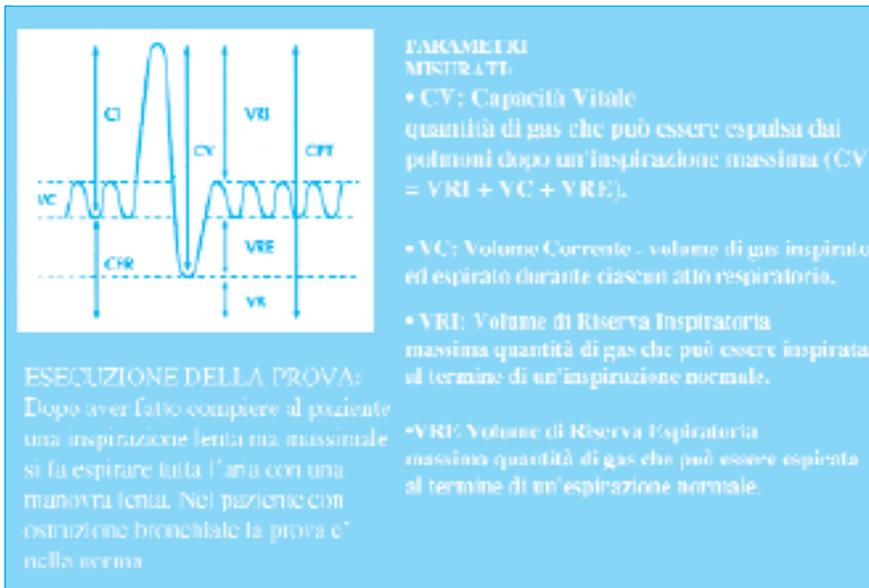
*Palpazione e Percussione.* Di scarsa utilità in quanto non sensibili né specifiche per la diagnosi di BPCO.

*Auscultazione.* Riduzione del MV che può correlare con lo stato di gravità della BPCO. Frequente presenza di rantoli a medie-piccole bolle localizzati prevalentemente alle basi. Necessità spesso di differenziare questi rumori dai crepiti basilarli dovuti ad altre patologie anche non di tipo respiratorio (scompenso cardiaco). Sibili e fischi sono espressione di ostruzione e la loro intensità correla col grado dell'ostruzione stessa.

*Prove di funzionalità respiratoria*

Quando il medico ha raccolto i dati sufficienti a formulare un sospetto diagnostico di BPCO, è necessario che il paziente effettui una prova di funzionalità respiratoria. Tale esame è necessario per:

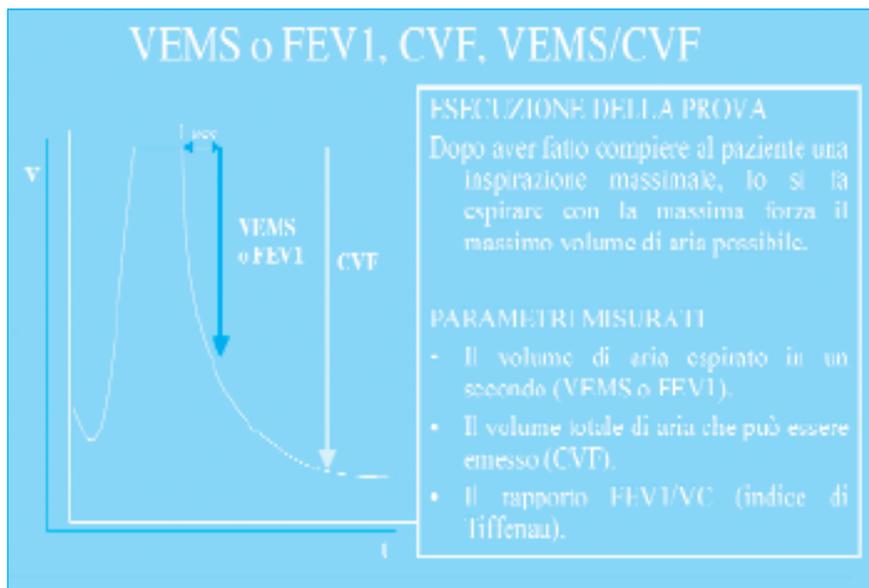
- confermare la presenza dell'ostruzione;
- definire lo stadio di gravità della malattia;
- monitorare l'andamento nel tempo della stessa.



**Figura 2**  
La spirometria lenta e la misura dei volumi statici.

**Figura 3**

Spirometria: la manovra di di espirazione forzata e misura dei volumi dinamici.

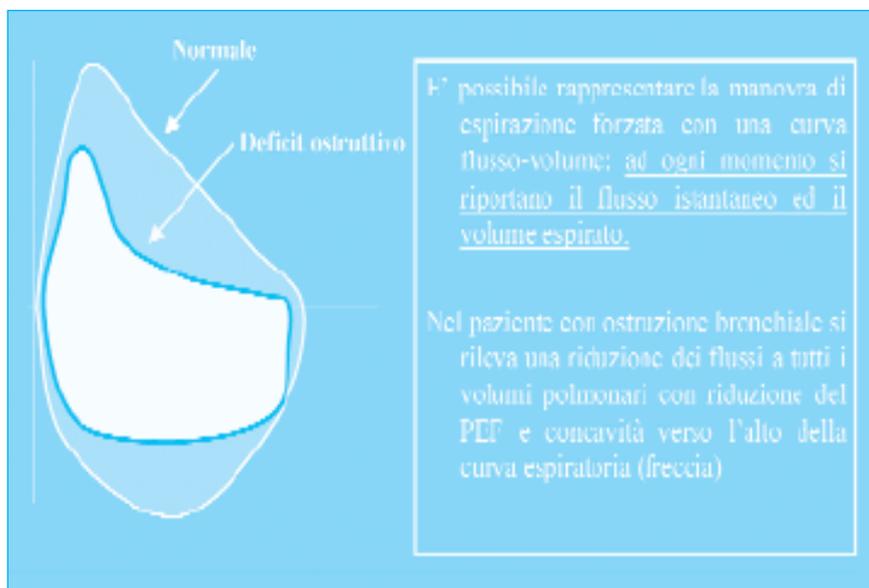


*Spirometria.* La spirometria costituisce la misura della riduzione del flusso aereo espiratorio meglio standardizzata, più riproducibile e più obiettiva disponibile. Misura i volumi polmonari statici e dinamici attraverso 2 manovre: lenta (Fig. 2) e forzata o massimale. È possibile rappre-

sentare la manovra di espirazione forzata con una curva volume/tempo (Fig. 3) ed una curva flusso-volume in cui ad ogni momento si riportano il flusso istantaneo ed il volume espirato (Fig. 4). Misura il massimo volume di aria mobilizzabile con un'espirazione forzata a partire da

**Figura 4**

Curva flusso-volume espiratoria normale in un paziente ostruito.



## Interpretazione della spirometria.

## Tabella V

## Sequenza della valutazione della spirometria

1. Valutazione della morfologia delle curve volume-tempo e flusso-volume per il riscontro di deficit funzionali e per il controllo di qualità della prova.
2. Valutazione della Capacità Vitale Forzata: se < 5° percentile o al 90% del valore teorico indica un deficit restrittivo di vario grado. Per una più precisa valutazione del deficit restrittivo è necessario completare le indagini con la misurazione del VR (Volume Residuo) e della CPT (Capacità Polmonare Totale), da eseguirsi in un laboratorio specialistico.
3. Valutazione del rapporto VEMS/CVF: se < 70 come valore assoluto indica un deficit ostruttivo.
4. Valutazione della riduzione percentuale del VEMS rispetto al valore teorico per classificazione di gravità.
5. Valutazione del valore assoluto del VEMS per il monitoraggio nel tempo della malattia.
6. Se è presente un deficit ostruttivo si esegue la prova di reversibilità facendo inalare al paziente due puff di salbutamolo e ripetendo la spirometria dopo 20-30 minuti. Si valuta la differenza percentuale di VEMS nelle due prove; il test di reversibilità è considerato positivo se si verifica un aumento del VEMS > 12% e di 200 ml ed è utile per la diagnosi differenziale fra asma bronchiale e BPCO o per rilevare la presenza di una componente reversibile nella BPCO.

un'inspirazione massimale (capacità vitale forzata, CVF – sigla anglosassone: FVC) ed il volume di aria espirato durante il primo secondo di questa manovra (volume espiratorio massimo in un secondo, VEMS – sigla anglosassone: FEV<sub>1</sub>), da cui può essere calcolato il rapporto fra queste due misure (VEMS/CVF) (Tab. V). Quando possibile, la manovra di espirazione forzata andrebbe preceduta dalla misurazione della capacità vitale (CV) mediante espirazione lenta, in quanto la misura della capacità vitale con la sola manovra forzata può sottostimare i dati nei pazienti con ostruzione bronchiale e negli anziani.

I valori ottenuti all'esame spirometrico per un singolo paziente sono messi a confronto con valori di riferimento calcolati in base all'età, all'altezza, al sesso ed alla razza. I valori di normalità raccomandati dal Progetto GOLD indicano un *valore soglia di 70% del rapporto VEMS/CVF al di sotto del quale è ipotizzabile la presenza di una BPCO*. VEMS/CVF è di per sé un indice molto sensibile di limitazione al flusso aereo ed

un valore < 70 dopo broncodilatatore anche con VEMS > 80% del teorico è considerato uno dei primi segni di broncostruzione e quindi di BPCO<sup>1</sup> (Fig. 5).

Alcuni autori raccomandano che la spirometria sia disponibile anche in ambulatori non specialistici per favorirne l'accesso alla maggior parte dei pazienti a rischio<sup>1,2</sup>. In ogni caso, la diagnosi va confermata in un laboratorio specialistico dove la valutazione funzionale va completata con la *misurazione della reversibilità* dell'ostruzione con broncodilatatore (Fig. 6), della *Capacità Funzionale Residua (CFR)* e quindi della *Capacità Polmonare Totale (CPT)* (Fig. 7) e della *Capacità di diffusione* o fattore di trasporto per il monossido di carbonio (DLCO).

Altri esami da eseguire per il miglior inquadramento della BPCO sono i seguenti. *Radiologia del torace*. Questo tipo di indagine non è in grado di identificare i pazienti con BPCO. Il suo utilizzo è utile essenzialmente nella diagnostica differenziale con altre patologie potenzialmente simili nelle manifestazioni cliniche.

Figura 5

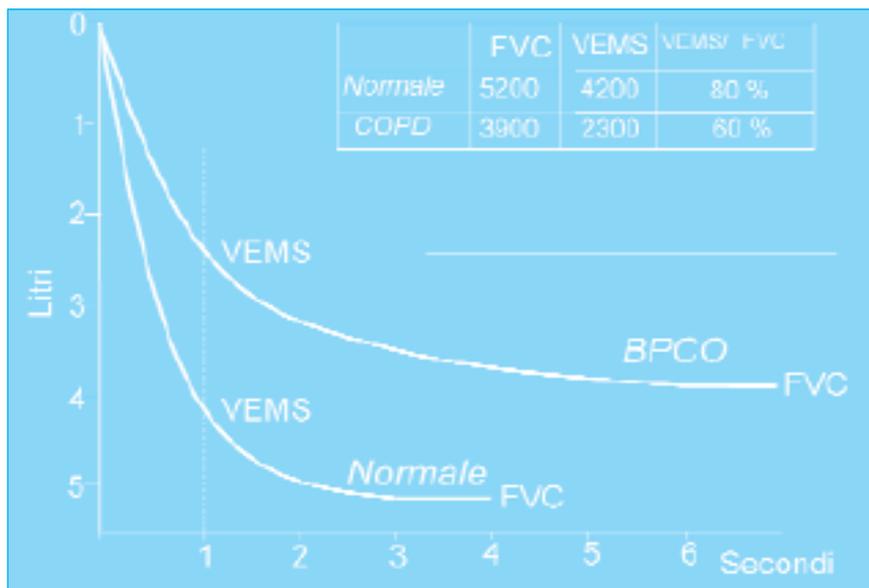
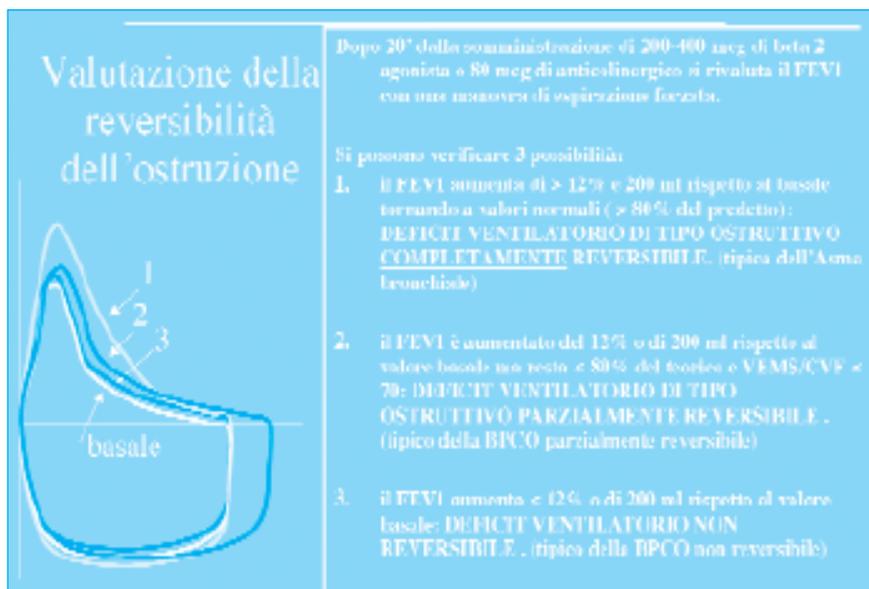


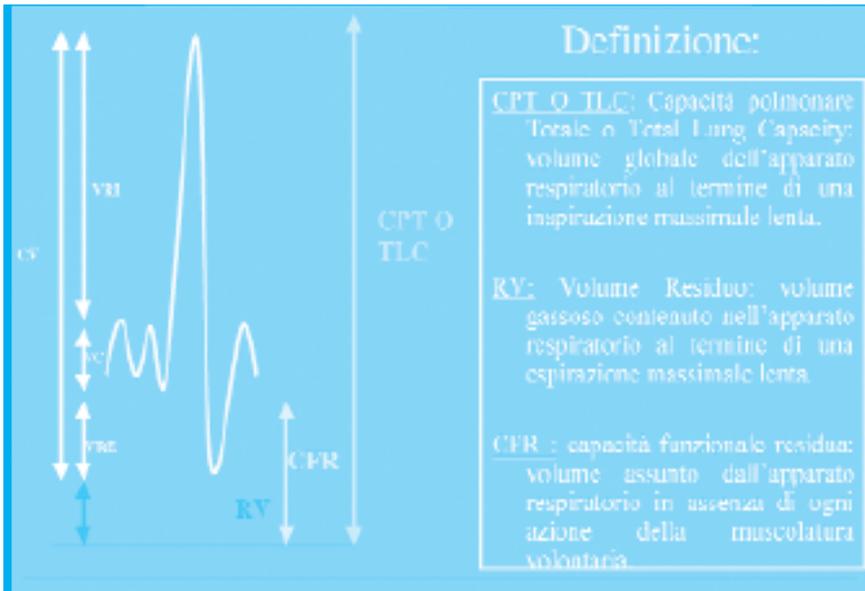
Figura 6

Test di reversibilità.



Screening per il deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina. In pazienti che sviluppano la BPCO in giovane età (< 45 anni) o che presentano una storia familiare per questa malattia può essere utile, allo scopo di eseguire screening su famiglie o per fornire adeguati consigli, determinare la coesi-

stenza di un deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina. **Determinazione dei gas ematici (Emogasanalisi arteriosa)** (Fig. 8). La determinazione dei gas ematici è particolarmente importante nelle forme avanzate. Essa dovrebbe essere eseguita in pazienti con valori di VEMS < 40% del predetto o con se-



**Figura 7**

Volumi e capacità polmonari statici misurabili con la Pletismografia Corporea e la diluizione dell'Elío.



**Figura 8**

Emogasanalisi arteriosa.

gni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro. L'emogasanalisi arteriosa (EGA) fornisce dati essenziali sull'efficienza globale della funzione respiratoria e rappresenta l'esame principale nella valutazione dell'efficacia del trattamento. Fornisce informazioni su:

- scambi gassosi polmonari misurando la  $\text{PaO}_2$ . Deve essere sempre messa in relazione alla  $\text{FIO}_2$  (concentrazione dell' $\text{O}_2$  nell'aria inspirata);
- ventilazione alveolare, misurando la  $\text{PaCO}_2$ ;
- equilibrio acido-base misurando anche il pH e, per via indiretta, i bicarbonati e l'eccesso di base.

Nel paziente con BPCO, un valore di  $\text{PaO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$  (60 mmHg) con o senza  $\text{PaCO}_2 > 6,0 \text{ kPa}$  (45 mmHg) indica la presenza di insufficienza respiratoria. Un valore di  $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$  in ripetuti controlli a distanza di mesi è un'indicazione all'ossigenoterapia a lungo termine.

Un valore di  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  dopo terapia farmacologica ed ossigenoterapia costituisce un'indicazione alla ventilazione meccanica.

Per quanto riguarda l'equilibrio acido-base valori di  $\text{pH} < 7,35$  associato ad una significativa ipercapnia indicano la presenza di acidosi respiratoria scompensata che richiede un intervento ed un monitoraggio intensivo.

Valori di  $\text{PaO}_2$  tra 60 e 75 mmHg sono valori border-line che suggeriscono uno stretto monitoraggio del paziente.

**Pulsossimetria.** La saturazione di  $\text{O}_2$  misurata al dito ed al lobo dell'orecchio può essere utile ma dà valori meno attendibili. Lo screening dei pazienti attraverso il saturimetro (pulsossimetro) e la valutazione dei gas ematici arteriosi in quelli

che presentano una saturazione percentuale dell'ossigeno ( $\text{SaO}_2 < 92\%$ ) può essere un modo utile di selezionare i pazienti da sottoporre ad emogasanalisi arteriosa. Il saturimetro non fornisce tuttavia informazioni circa la pressione parziale della  $\text{CO}_2$ .

**Ematocrito.** La policitemia può insorgere in presenza di ipossiemia arteriosa, specialmente in quei pazienti che continuano a fumare<sup>22</sup>. Si definisce policitemia un ematocrito  $> 47\%$  nelle donne e  $> 52\%$  negli uomini.

**Funzione dei muscoli respiratori.** La funzione dei muscoli respiratori è solitamente misurata dalla registrazione delle massime pressioni inspiratorie ed espiratorie alla bocca. Misurazioni più complesse sono riservate ai laboratori di ricerca. La misura della forza dei muscoli inspiratori (MIP) è utile nella valutazione di pazienti con dispnea o ipercapnia.

**Test da sforzo.** Diversi test sono disponibili per misurare la capacità di esercizio, ma questi vengono principalmente impiegati nei programmi di riabilitazione.

## Classificazione di gravità

Al termine di questo percorso il paziente può essere classificato secondo quanto previsto dalle recenti linee guida GOLD, in stadio 0, I, II (A, B) III. La classificazione di gravità secondo le linee guida GOLD si basa essenzialmente sulla funzione polmonare<sup>1</sup>. A seconda dello stadio di gravità, il medico deve impostare un determinato modello di gestione ponendosi specifici obiettivi e predisponendo una serie di interventi differenziati.

### Piano di gestione basato sulla gravità del paziente

La classificazione della malattia secondo quattro stadi di progressiva gravità riflette una diversa prognosi e diversi livelli di trattamento (Tab. VI).

**Stadio GOLD: 0. Pazienti portatori di fattori di rischio e/o di sintomi, ma con spirometria normale Obiettivo.** Prevenire o ritardare la comparsa della BPCO. In particolare: riduzione dei fattori di rischio (abolizione del fumo di tabacco, ridotta esposizione a polveri, sostanze chimiche professionali, inquinamento indoor e outdoor).

**Metodi.** Attuazione di interventi di tipo opportunistico ed in occasione di campagne di prevenzione. In particolare effettuare: una corretta raccolta anamnestica; interventi mirati su tutti i fumatori come raccomandato dalle linee guida contro il fumo<sup>6</sup>; prevenzione delle infezioni delle vie aeree; tempestivo e corretto intervento di queste; inserimento del paziente in un programma di follow-up periodico che prevede una

Tabella VI

## Classificazione di gravità secondo le linee guida GOLD.

STADIO	CARATTERISTICHE
<i>0: A rischio</i>	Valori spirometrici normali Sintomi cronici (tosse, espettorazione)
<i>I: Lieve</i>	VEMS/CVF < 70% VEMS > 80% del predetto Con o senza Sintomi cronici (tosse, espettorazione)
<i>II: Moderato</i>	VEMS/CVF < 70% 30% < VEMS < 80% del predetto, (IIA: 50% ≤ VEMS < 80% del predetto) (IIB: 30% ≤ VEMS < 50% del predetto) con o senza sintomi cronici (tosse, espettorazione, dispnea)
<i>III: Severo</i>	VEMS/CVF < 70% VEMS < 30% del predetto o VEMS < 50% con cardiaco destro o insufficienza respiratoria o segni clinici di scompenso

VEMS = Volume Espiratorio Massimo nel primo secondo di espirazione forzata; CVF = Capacità Vitale Forzata. Per insufficienza respiratoria si intende una Pressione Parziale di O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) < 8,0 kPa (60 mmHg) con o senza Pressione Parziale di CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) > a 6,7 kPa (50 mmHg) a livello del mare.

visita medica annuale, eventualmente, a giudizio del curante, accompagnata da un test spirometrico.

*Pazienti in Stadio GOLD: I-II-III*

*Obiettivo.* Prevenire o ritardare l'evoluzione della BPCO verso gli stadi più gravi.

*Metodi.* Attuazione da parte del MMG e dello specialista di interventi di intensità e frequenza variabile in relazione alla gravità del paziente (Tab. VII).

**Tabella VII**

**Pazienti in Stadio GOLD I, II, III. Metodi.**

*BPCO Stadio I*

- Interventi educativi sul paziente
- Visita di controllo semestrale
- Esecuzione annuale (indicativa) di spirometria
- Uso di broncodilatatori per il controllo dei sintomi
- Prevenzione delle complicanze (vaccinazioni)

*BPCO Stadio II*

- Educazione del paziente e della famiglia
- Visita di controllo trimestrale
- Esecuzione semestrale (indicativa) di spirometria e se sono presenti frequenti riattivazioni
- Visita pneumologica annuale (indicativa)\*
- Uso di broncodilatatori e/o steroidi, se efficaci
- Trattamento riabilitativo
- Prevenzione delle complicanze (vaccinazioni)

*BPCO Stadio III*

- Educazione del paziente e della famiglia
- Esecuzione semestrale (indicativa) di spirometria
- Visita pneumologica annuale (indicativa)
- Uso di broncodilatatori e/o steroidi, se efficaci e se sono presenti ripetute riattivazioni
- Ossigenoterapia, se indicata\*\*
- Trattamento riabilitativo\*\*\*
- Prevenzione delle complicanze (vaccinazioni)

\* = La visita pneumologica comprende:

- anamnesi ed eventuale raccordo con visita precedente;
- spirometria globale;
- saturimetria ed eventuale EGA arteriosa;
- Rx torace.

\*\* = Indicazione all'Ossigenoterapia domiciliare:

- ipossiemia cronica:  $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ;
- ipossiemia cronica:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  con:
  - Htc > 55%;
  - segni di CPC;
  - segni di cardiopatia ischemica;
  - riscontro cardioaritmie;
  - P.A.P. media > 25 mmHg.

\*\*\* = Indicazioni al trattamento riabilitativo.

Criteri di inclusione:

- rilevante stato ansioso determinato dalla malattia, in grado di condizionare le attività quotidiane del paziente;
- dispnea da sforzo ed a riposo;
- restrizione delle attività lavorative e sociali;
- riduzione della propria indipendenza ed autonomia.

Criteri di esclusione:

- scarsa compliance al trattamento;
- quadro clinico particolarmente instabile;
- mancata sospensione del fumo di sigaretta.

## La riacutizzazione di BPCO: definizione e criteri diagnostici

Nel corso della storia naturale della BPCO i momenti di riacutizzazione possono rappresentare un evento di importanza determinante. Tali episodi possono incidere in modo assai considerevole sulla morbilità, sulla qualità di vita del paziente e sulla mortalità determinata da questa patologia. Le riacutizzazioni costituiscono, secondo alcuni studi, la causa di morte più frequentemente attribuibile ai soggetti con BPCO <sup>7</sup>, soprattutto nel caso di pazienti con flussi respiratori già gravemente limitati, portatori di insufficienza respiratoria cronica e di rilevanti condizioni di comorbilità, o in cattivo stato di nutrizione. I pazienti per le cui condizioni si rende necessario un ricovero in reparto di terapia intensiva, presentano una mortalità intraospedaliera di circa il 9-10% e del 24-40% nel corso dell'anno successivo. Tale percentuale sale al 59% nei soggetti con età > 65 anni <sup>1</sup>.

I pazienti che sopravvivono ad un episodio di riacutizzazione che richiede un ricovero ospedaliero hanno un 50% di possibilità di riospedalizzazione entro 6 mesi.

Oltre all'impatto sulla mortalità le riacutizzazioni condizionano la vita dei pazienti determinandone uno scadimento sotto il profilo della qualità complessiva. Gli studi effettuati con l'utilizzo del questionario di St. George <sup>8</sup> hanno evidenziato un progressivo peggioramento degli indici di valutazione della qualità della vita con l'aumentare della frequenza delle riacutizza-

zioni anche in assenza di variazioni significative della funzionalità respiratoria valutata con il PEF <sup>9</sup>.

Le infezioni polmonari, pur ripetute, nei soggetti preliminarmente non ostruiti, inducono un deterioramento transitorio della funzione respiratoria, che tuttavia parrebbe non tradursi in un'accelerazione del declino del VEMS sulla lunga distanza <sup>10</sup>. In realtà, mentre non è stato ancora accertato l'impatto del peggioramento indotto da una riacutizzazione sul declino annuo della funzione respiratoria del paziente <sup>11</sup>, non vi sono dubbi che l'effetto delle riacutizzazioni sull'andamento della malattia nel suo complesso sia estremamente importante, soprattutto quando si verificano episodi gravi, associati a crisi di insufficienza respiratoria acuta.

Si calcola che un paziente affetto da BPCO possa presentare un numero di riacutizzazioni per anno oscillante da meno di un episodio a 6-7 episodi, con una media, secondo studi recenti, di 1,33 eventi <sup>12</sup>. Probabilmente il numero e la frequenza degli episodi di riacutizzazione di BPCO che si sono manifestati in precedenza, rappresenta il principale fattore di rischio per nuovi episodi, insieme ad indicatori quali la gravità e durata della malattia, la presenza di scompenso cardiaco e/o di cronica espettorazione al mattino. La stagione invernale sembra essere il periodo in cui gli episodi tendono a comparire con più frequenza.

### Introduzione

## Definizione

La riacutizzazione di BPCO è definita come “un prolungato peggioramento delle condizioni del paziente rispetto allo stato stabile ed oltre le normali variazioni giornaliere, che insorge acutamente e richiede una modificazione del trattamento in un paziente affetto da BPCO”<sup>13</sup>.

## Cause

In più della metà dei casi, si ritiene che la

## Tabella VIII

### Comuni cause di riacutizzazione della BPCO.

- Infezioni tracheobronchiali (spesso virali).
- Inquinamento ambientale.

## Criteri diagnostici

Per la programmazione di un corretto trattamento è di importanza cruciale conoscere se un’affezione acuta dell’apparato respiratorio si instauri su un soggetto privo di una condizione ostruttiva precedente piuttosto che su un paziente già portatore di una patologia ostruttiva cronica già inquadrate con esami funzionali.

In condizioni ideali, il medico, e il MMG in particolare, dovrebbe trovarsi di fronte ad un paziente noto, di cui possiede una scheda clinica aggiornata, nella quale è riportata la diagnosi corretta di malattia polmonare cronica ostruttiva, la sintomatologia prevalente, la correlazione con la diagnosi spirometrica e la relativa classificazione per stadio di gravità. Il medico dovrebbe anche essere in grado di valutare l’evoluzione della malattia in termini di scadimento della funzione respiratoria.

Quali sono pertanto, nella pratica quotidiana, gli elementi che devono far sospettare la presenza di una riacutizzazione e qual è il loro valore relativo?

Il paziente si presenta abitualmente al medico per la comparsa di segni e/o sintomi nuovi o per l’aggravamento di segni e/o sintomi preesistenti, comunque comparsi acutamente-

causa di riacutizzazione sia rappresentata da un’infezione dell’albero tracheo-bronchiale<sup>14 15</sup>, di cui un terzo di queste virali, e dall’inquinamento<sup>16</sup>, ma in circa 1/3 dei casi non è identificabile la causa<sup>17 18</sup>.

Patologie che possono simulare una riacutizzazione e talvolta complicarla comprendono la polmonite, lo scompenso cardiaco congestizio, il pneumotorace, i versamenti pleurici, l’embolia polmonare e le aritmie cardiache (Tab. VIII).

I pazienti fumatori presentano un maggior numero di riacutizzazioni rispetto ai non fumatori, e la cessazione del fumo riduce il numero di questi eventi di circa un terzo<sup>19</sup>.

Queste manifestazioni sono generalmente costituite dai seguenti sintomi (Tab. IX):

- aumento della tosse;
- aumento di volume dell’espettorato;
- purulenza espettorato;
- viraggio dell’espettorato;
- aumento della dispnea;
- febbre  $\geq 37^\circ$ ;
- edemi periferici;
- aumento frequenza respiratoria;
- aumento entità rumori patologici;

Fino a poco tempo fa, la definizione più accreditata di riacutizzazione faceva riferimento ai criteri di Winnipeg 1, stilati da Anthonisen nel 1987<sup>20</sup> e che confermavano la presenza di una riacutizzazione di bronchite cronica in presenza di “aumento della dispnea, produzione di espettorato e purulenza dell’espettorato”.

L’*aumento della dispnea* è, purtroppo, un sintomo spesso trascurato sia dal paziente sia dal medico nella raccolta anamnestica, forse per la difficoltà di rilevazione e para-

Descrizione clinica della BPCO riacutizzata <sup>13</sup>.

## Tabella IX

CATEGORIA DI SEGNI	DESCRIZIONE
<i>Respiratori</i>	Aumento della dispnea Aumento del volume e della purulenza dell'espettorato Aumento della tosse Respiro frequente e superficiale
<i>Sistemici</i>	Febbre Tachicardia Disturbi neurologici

metrazione dello stesso in assenza di consuetudine all'uso dello spirometro nella pratica della Medicina Generale. Eppure, secondo alcuni studi, questo sintomo precede, e comunque è presente all'esordio della riacutizzazione, nel 64% dei casi <sup>21</sup>.

Certamente importante e di facile rilevazione è il dato della *purulenza dell'espettorato*, presente come sintomo d'esordio, secondo alcuni studi, nel 42% dei casi <sup>21</sup>. Recenti studi hanno mostrato che è possibile ottenere un isolamento batterico significativo dall'espettorato purulento di un campione di pazienti, nell'84% dei casi, rispetto al 38% dei casi di pazienti con espettorato mucoso. Sarebbe possibile, quindi, attribuire una sensibilità del 94,4% ed una specificità del 77% alla purulenza dell'espettorato come fattore predittivo di eziologia batterica in corso di riacutizzazione di BPCO <sup>15</sup>.

Possono essere presenti uno o più sintomi contemporaneamente. Non è sempre facile cogliere l'aumento della dispnea in pazienti già dispnoici di base, oppure la purulenza dell'espettorato in soggetti che possono avere questa manifestazione cronicamente presente, o ancora la modifica di reperti auscultatori in soggetti in cui tali manifestazioni sono presenti già in condizioni di stabilità clinica.

Sarebbe quindi più confacente, ed in ogni caso più utile, specialmente per una

gestione "pratica" qual è quella del MMG, un approccio diagnostico basato più che sulla presenza/assenza di segni e sintomi, sul dato "dinamico" derivato dall'osservazione del paziente e sulla registrazione dei mutamenti delle sue condizioni di base. Non esiste, infatti, nessun parametro biologico, funzionale o morfologico, che possa dirsi con sicurezza patognomonico per la diagnosi certa di riacutizzazione di BPCO.

Dal punto di vista della diagnosi differenziale, va ricordato che vi sono anche altre importanti condizioni cliniche che possono simulare o accompagnare una riacutizzazione di BPCO. In particolare:

- polmoniti, sia batteriche che virali. Eventi, questi, particolarmente insidiosi, specie nei pazienti con funzionalità respiratoria compromessa;
- scompenso cardiaco congestizio, sia come risultato delle condizioni ipossiemiche indotte dalla patologia respiratoria, sia come fattore di promozione delle riacutizzazioni, per le condizioni di congestione del piccolo circolo indotte dalla ridotta compliance diastolica del ventricolo sinistro e dall'aumento della pressione di riempimento dello stesso;
- pneumotorace, evento non facile da cogliere in pazienti spesso già di base con segni auscultatori toracici importanti, ma che, rispetto alla BPCO, comporta una comparsa di dispnea o un

peggioramento della stessa ad esordio più repentino accompagnata da dolore toracico;

- versamenti pleurici.

- embolia polmonare, un reperto autoptico piuttosto frequente nei pazienti BPCO deceduti;
- aritmie.

## Valutazione clinica

Oggi non disponiamo di un modello di valutazione della gravità della riacutizzazione della BPCO, utile ai fini di una valutazione del rischio del paziente, paragonabile, ad esempio, ai criteri di Fine per i pazienti portatori di polmonite di comunità<sup>22</sup>. Gli schemi che prevedono l'integrazione di dati clinici con dati di laboratorio sono attuabili solo in ambiente ospedaliero, fuori dalla portata della maggior parte dei MMG.

Un tentativo di correlare la sintomatologia del paziente con un determinato stadio di gravità dell'episodio di riacutizzazione è già stato fatto in precedenza da Anthonisen (Tab. X).

Una stadiazione di gravità basata sul carico assistenziale è stata invece proposta da Rodriguez-Roisin<sup>13</sup> secondo i criteri elencati in Tabella XI.

Seguendo l'evoluzione scientifica della malattia, possiamo oggi fare riferimento alle recenti ed autorevoli linee guida GOLD<sup>1</sup> e tentare, ai fini di un utilizzo pratico, di schematizzare un modello utile ad inquadrare il paziente e la conseguente modalità di gestione.

Nei pazienti con BPCO in stadio di gravità GOLD compreso da I a II (*malattia lieve-moderata*), la riacutizzazione si accompagna a dispnea, unita spesso ad aumento della tosse e ad espettorato. In questa con-

## Tabella X

### Definizione e classificazione della BPCO riacutizzata<sup>14</sup> (da Anthonisen et al., mod.).

GRAVITÀ DELLA RIACUTIZZAZIONE	MANIFESTAZIONI
I	Aumento dispnea, volume e purulenza espettorato
II	Presenza di due dei sintomi precedenti
III	Uno dei sintomi precedenti più almeno uno tra: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infezione delle vie aeree superiori negli ultimi 5 giorni</li> <li>• febbre senza altre cause apparenti</li> <li>• aumento del respiro con sibili</li> <li>• aumento della tosse</li> <li>• aumento frequenza respiratoria e/o cardiaca</li> </ul>

## Tabella XI

### Stadiazione delle riacutizzazioni basata sul carico di lavoro assistenziale<sup>13</sup>.

GRAVITÀ	CARICO ASSISTENZIALE
<i>Lieve</i>	Il paziente necessita di un aumento delle cure autogestite al proprio domicilio
<i>Moderata</i>	Il paziente necessita di un aumento delle cure e sente il bisogno di assistenza medica supplementare
<i>Grave</i>	Il paziente presenta un evidente e rapido deterioramento delle condizioni che richiede l'ospedalizzazione

dizione, in genere, il paziente può venire trattato a domicilio.

L'esacerbazione che si verifica in un paziente in stadio III (*malattia severa*), può determinare acutamente un'insufficienza respiratoria grave. Questi sono i pazienti che in genere producono un carico assistenziale notevole per i sistemi sanitari e che generano costi socio-sanitari elevati. La loro mortalità è notevole e dipende dal-

la gravità della malattia, dall'età del paziente, dall'organizzazione dei reparti ospedalieri e dalla disponibilità di unità di terapia intensiva respiratoria. L'episodio di riacutizzazione che si verifica a carico di questi soggetti dovrebbe essere gestito in ambiente ospedaliero.

Schematizzando, i dati più importanti da rilevare al fine di formulare un giudizio di gravità, sono raccolti nella Tabella XII.

**Storia clinica e segni di gravità in corso di riacutizzazione di BPCO.**

**Tabella XII**

STORIA CLINICA	SEGNI DI GRAVITÀ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata del peggioramento o della comparsa di nuovi sintomi</li> <li>• Numero di episodi precedenti (esacerbazioni, ricoveri)</li> <li>• Attuale intensità di trattamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso di muscoli respiratori accessori</li> <li>• Movimento paradossale della gabbia toracica</li> <li>• Peggioramento o nuova insorgenza di cianosi di tipo centrale</li> <li>• Comparsa di edemi periferici</li> <li>• Instabilità emodinamica</li> <li>• Segni di scompenso cardiaco destro</li> <li>• Ridotta vigilanza</li> </ul>

La decisione se ricoverare o meno il paziente rappresenta un momento fondamentale nella gestione della riacutizzazione di BPCO: da essa derivano conseguenze cliniche, economiche ed individuali per il paziente e la sua famiglia. Spesso, tale decisione è affidata alla valutazione soggettiva del medico di famiglia che, a domicilio del paziente, se da un lato può contare sui riferimenti che gli derivano dalla conoscenza del paziente, dall'altro deve basarsi su una valutazione esclusivamente clinica, quasi del tutto priva di quegli importanti supporti diagnostici indispensabili per un corretto inquadramento del paziente. Per la definizione di gravità dell'episodio è di grande importanza la conoscenza delle precedenti condizioni cliniche del paziente. La variazione rispetto alle condizioni basali è utile per un giudizio di gravità, non solo relativamente alla sintomatologia soggettiva, ma anche ri-

guardo ai dati degli accertamenti spirometrici o emogasanalitici.

In generale, si può affermare che dovrebbe essere candidato all'ospedalizzazione il paziente che presenti:

- marcato aumento della sintomatologia rispetto a quanto cronicamente presente (ad esempio importante aumento della dispnea a riposo);
- storia di BPCO severa;
- insorgenza di nuovi sintomi quali cianosi, turbe del ritmo cardiaco, edemi periferici;
- mancata risposta alla terapia correttamente impostata;
- età avanzata;
- comorbilità;
- aritmie cardiache;
- incertezza diagnostica;
- mancanza di supporto assistenziale domiciliare.

**Criteri di ricovero ospedaliero**

Secondo alcuni autori la variazione dei valori di PEF, che anche il MMG può facilmente raccogliere al letto del paziente, potrebbe costituire un indice predittivo della necessità di ricovero, sufficientemente attendibile<sup>23</sup>. Naturalmente questo dato, unito ad altri quali la frequenza cardiaca e respiratoria, l'impegno dei muscoli respiratori accessori ed i valori di saturimetria, potrebbe aumentare notevolmente l'esattezza dell'indicazione al ricovero del paziente.

Vale la pena di ricordare, con l'occasione, che nella borsa del MMG, accanto agli strumenti tradizionali, dovrebbero opportunamente trovar posto anche un ossimetro, un misuratore del PEF ed un distanziatore per la somministrazione di terapie inalatorie.

Nei seguenti casi si è di fronte a pericolo di vita, e il paziente dovrebbe essere indirizzato direttamente in Reparto Intensivo (Tab. XIII).

### Tabella XIII

#### Criteri per il ricovero in terapia intensiva.

- Dispnea severa con utilizzo dei muscoli accessori e movimento paradossale dell'addome
- Frequenza respiratoria > 35 atti al minuto
- Ipossiemia che pone il paziente in pericolo di vita ( $\text{PaO}_2 < 40$  mm Hg o  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ )
- Severa acidosi ( $\text{pH} < 7,25$ ) ed ipercapnia  $\text{PaCO}_2 > 60$  mm Hg
- Arresto respiratorio
- Sonnolenza, alterato stato mentale
- Complicanze cardiovascolari (ipotensione, shock, scompenso cardiaco)
- Altre complicanze (alterazioni metaboliche, sepsi, polmonite, embolia polmonare, barotrauma, versamento pleurico massivo)

### Esami strumentali e valutazione eziologica

Le cause più comuni di esacerbazione di BPCO sono costituite dalle infezioni dell'albero tracheo-bronchiale, ed un ruolo importante viene altresì svolto dalle polluzioni ambientali. Tuttavia, circa un terzo delle riacutizzazioni della BPCO restano senza una causa dimostrabile. Il ruolo svolto dalle infezioni batteriche, un tempo ritenute le principali cause, è ancora piuttosto controverso per quanto riguarda il loro peso e la loro importanza.

#### Esami microbiologici

L'esame microscopico e colturale dell'espettorato sono utili per identificare infezioni batteriche e guidare la terapia antibiotica. La scelta degli antibiotici più appropriati è determinata dalla sensibilità locale ai 3 maggiori agenti eziologici delle riacutizzazioni, e cioè *Streptococcus pneu-*

*moniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (Tab. XIV).

#### Esame espettorato

A livello delle vie aeree sono rilevabili numerosi microrganismi come *Streptococcus pneumoniae*, *β-emolitico*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. Il processo infettivo si instaura quando si altera l'equilibrio tra i fattori infettivi esogeni e/o endogeni e le difese meccaniche o immunitarie del paziente. Per questo motivo, la diagnostica microbiologica presenta notevoli difficoltà, e l'esame dell'espettorato che rappresenta la base di partenza di una valutazione eziologica e per le decisioni terapeutiche presenta notevoli limitazioni. Pertanto, il risultato è utile solo in presenza di secreto bronchiale purulento dopo un accesso di tosse.

In ogni caso, il ruolo della microbiologia

Possibili eziologie microbiche nella riacutizzazione di BPCO in relazione alle condizioni generali dei pazienti ed all'esistenza di fattori di rischio (da Wilson e Grossman<sup>25,26</sup>, mod.).

Tabella XIV

CLASSE	CONDIZIONI DI RISCHIO	GERME
I	Apparato respiratorio indenne	Virus
II	VEMS > 50% aumento di volume e purulenza dell'espettorato	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
III	Criteri classe II + uno dei seguenti: Età > 65 anni 4 o più riacutizzazioni anno in passato Comorbidità rilevante	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> Con alta probabilità di resistenza agli antibiotici
IV	Criteri classe III + presenza di espettorato abbondante e continuo nel corso dell'anno	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

nella diagnosi eziologica deve spostarsi dalla “diagnosi dell'agente patogeno a ogni costo” a una collaborazione con il clinico per soddisfare i seguenti requisiti:

- ricorso alla diagnostica supplementare e necessità di modifiche della terapia in caso di insuccesso terapeutico;
- accertamento e interruzione di catene infettive mediante adeguate misure di igiene ospedaliera;
- accertamento tempestivo di situazioni epidemiologiche e di sviluppo di resistenza come premessa di una terapia “ragionata”.

La ricerca è complicata dal fatto che una certa carica batterica è presente nella maggior parte dei pazienti con BPCO in fase stabile, al di fuori delle riacutizzazioni. In uno studio di Hill, su 336 campioni di espettorato di pazienti con BPCO in fase stabile, ne sono stati riscontrati 247 positivi, fra cui il 74% per *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, il 10% per *Moraxella catarrhalis* e il 2% per *Streptococcus pneumoniae*<sup>24</sup>.

#### Resistenze

Tutte e 3 le specie pongono oggi problemi di resistenza.

I ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina sono poco diffusi nel Regno Unito (3% circa), molto nei Paesi dell'Est (58,5% in Ungheria), in Spagna (34,3%), in Francia (20% circa). In Italia, l'incidenza media di resistenza alla penicillina si è attestata al 14,3% nel 1997, mentre è in aumento per i macrolidi.

La percentuale di ceppi di *H. influenzae* che producono  $\beta$ -lattamasi è compresa tra l'1,8% della Germania ed il 31,1% della Spagna, con l'Italia in posizione intermedia tra il 3,8 e l'11,2%.

La *Moraxella catarrhalis* ha un'elevata resistenza alla penicillina variabile tra il 60 e l'85% dei ceppi.

#### Test di funzionalità respiratoria

Quando disponibili, precedenti prove di funzionalità ventilatoria ed emogasanalisi sono utili per un confronto con quelle eseguite durante l'episodio acuto. In generale, un

PEF < 100 L/min o un VEMS < 1 L indicano una riacutizzazione severa. Un'improvvisa variazione nei risultati di questo test è più importante rispetto ai valori assoluti <sup>27</sup>.

### Valutazione dei gas ematici

A domicilio del paziente, la disponibilità di un pulsossimetro permette di valutare in maniera non invasiva e rapida l'ossigenazione del paziente. Valori al di sotto del 90% in ossigenoterapia sono un'indicazione all'ospedalizzazione.

In ambiente ospedaliero, la valutazione dei gas ematici è di fondamentale importanza per determinare la gravità della riacutizzazione. La valutazione in aria ambiente della pressione parziale dell'ossigeno ( $\text{PaO}_2$ ) < 8,0 kPa (60 mm Hg) e/o la saturazione arteriosa dell'ossigeno ( $\text{SaO}_2$ ) < 90%, indicano un'insufficienza respiratoria e la necessità di una corretta valutazione e trattamento. Inoltre, una  $\text{PaO}_2$  < 6,7 kPa (50 mm Hg), una pressione parziale dell'anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ) > 9,3 kPa (70 mm Hg) sono espressione di una condizione in cui vi è pericolo di vita che necessita di ricovero in terapia intensiva <sup>28</sup>.

### Criteri di dimissione ospedaliera

L'attuale tendenza a ridurre al minimo la durata dei ricoveri ospedalieri impone di definire quali siano i criteri di dimissione che concilino tale esigenza con l'imprescindibile garanzia di sicurezza cui il paziente ha diritto.

Anche sotto questo aspetto non esistono indicazioni codificate e generalmente accettate in letteratura. Un'ipotesi ragionevole potrebbe essere la seguente:

- paziente in grado di deambulare autonomamente, di alimentarsi, di assumere la terapia;
- assenza o ridottissima presenza di risvegli notturni per dispnea;

### Radiografia del torace ed ECG

Le radiografie del torace (postero-anteriore + laterale) sono utili nell'identificare patologie respiratorie diverse, che possono simulare una riacutizzazione di BPCO. L'embolia polmonare può essere piuttosto difficile da diagnosticare, anche se essa può essere suggerita da una pressione arteriosa sistolica bassa e dall'incapacità di aumentare la  $\text{PaO}_2$  al di sopra di 8,0 kPa nonostante la somministrazione di ossigeno ad alti flussi. Le caratteristiche elettrocardiografiche e radiologiche sono di difficile interpretazione nella BPCO di grado severo, dove l'ipertrofia del ventricolo destro e la dilatazione dell'arteria polmonare rappresentano elementi comuni. In questo contesto non sono di nessuna utilità la scintigrafia ventilatoria e perfusionale polmonare.

La TC spirale e, forse, il dosaggio del D-dimero rappresentano, al momento, gli strumenti più affidabili. Nel caso sia presente un'embolia polmonare, è meglio instaurare una terapia combinata per la riacutizzazione di BPCO e la TEP.

- stabilizzazione del quadro emogasanalitico da almeno 24 ore;
- terapia con  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria somministrata ogni 4 ore o più;
- sufficiente supporto familiare e socio-sanitario domiciliare.

È raccomandabile il contatto dei Medici Ospedalieri con il medico curante del paziente prima della sua dimissione, soprattutto per i casi particolarmente complessi. Il ricovero ospedaliero deve essere considerato un'opportunità per favorire la cessazione dal fumo di sigaretta, esplorare la possibilità di una deficienza di  $\alpha_1$ -antitripsina, educare il paziente all'uso dei di-

positivi per inalazione, consigliare i vaccini antinfluenzali e, negli anziani, anti-pneumococcici, valutare la necessità di ossigenoterapia domiciliare e per affidare il paziente ad un Centro di riabilitazione respiratoria.

Il trattamento farmacologico domiciliare dovrebbe inoltre prevedere un approccio per gravità secondo quanto raccomandato dalle linee guida GOLD, considerando che un paziente con BPCO moderato-grave che presenta frequenti riacutizzazioni è un candidato all'uso di steroidi inalatori a lungo

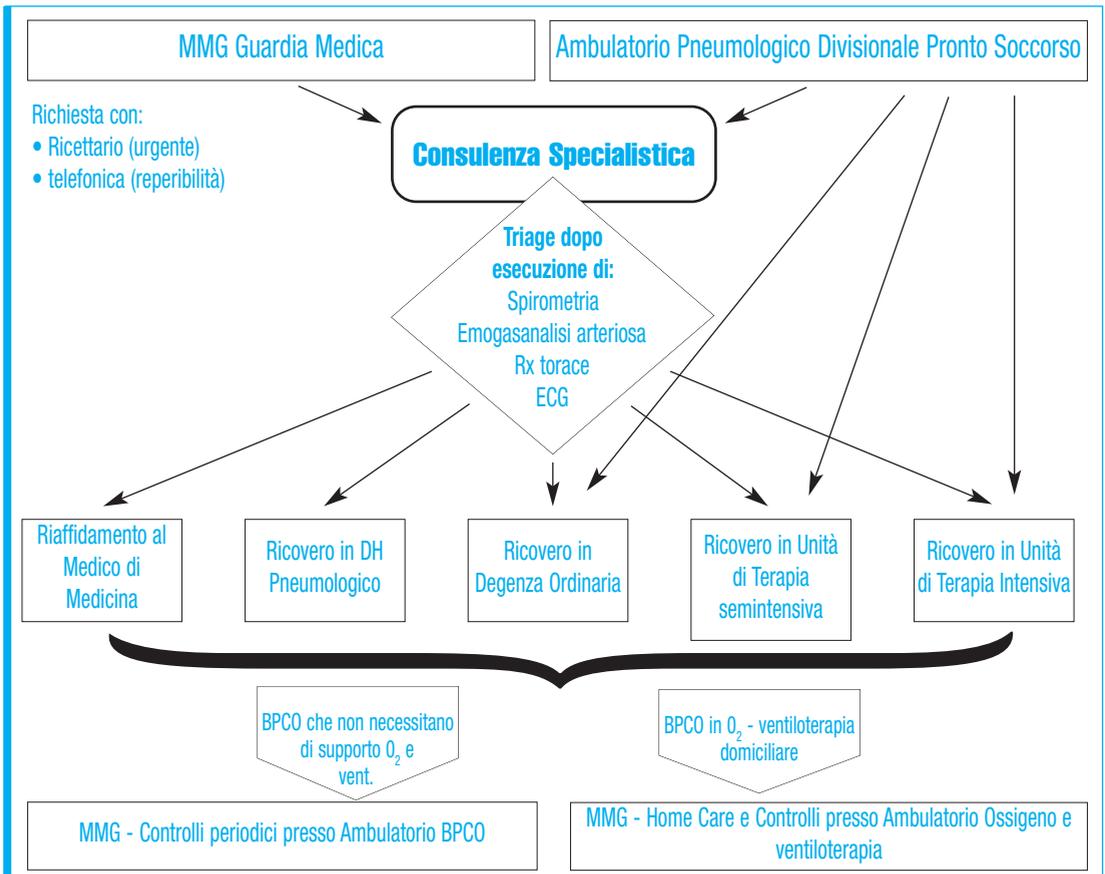
termine, che ha proprio nella prevenzione delle riacutizzazioni il principale scopo (evidenza B) <sup>1</sup>.

In questi pazienti dovrebbe essere raccomandata anche una terapia cronica con broncodilatatori, preferibilmente a lunga durata d'azione. Oltre ai  $\beta$ -2 stimolanti, recenti studi hanno dimostrato che il tiotropio, un anticolinergico *long-acting* non ancora in commercio in Italia, oltre che ridurre in maniera significativa i sintomi e migliorare lo stato di salute, riduce del 20% la frequenza di riacutizzazioni <sup>29 30</sup>.

Una proposta di percorso per una corretta gestione delle riacutizzazioni "difficili" o in pazienti "a rischio" che preveda una

stretta correlazione fra MMG, Guardia Medica, Pronto Soccorso e struttura specialistica è illustrata nella Figura 1.

**Gestione integrata MMG/specialista delle riacutizzazioni difficili**





## Il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO

Il trattamento ottimale di un paziente con una riacutizzazione di BPCO prevede:

- un'adeguata valutazione per la diagnosi differenziale con altre malattie;
- l'uso di broncodilatatori, steroidi sistemici e antibiotici;
- ossigeno e ventilazione meccanica.

Il notevole impegno di risorse del sistema sanitario legato alla BPCO, e soprattutto alle riacutizzazioni, ha spostato parte della gestione della malattia verso il domicilio e quindi verso la Medicina Generale<sup>31</sup>. I criteri di ospedalizzazione del paziente con sospetta BPCO riacutizzata sono stati ampiamente esposti nel capitolo precedente. Il trattamento domiciliare dovrebbe prevedere lo schema terapeutico in Tabella XV e i dosaggi riassunti in Tabella XX. Attualmente non ci sono evidenze in questa fase sull'efficacia dell'uso di farmaci mucolitici o della fisioterapia toracica.

### Terapia broncodilatatrice (Evidenza A)

Il trattamento domiciliare della riacutizzazione di BPCO comporta un aumento della dose e/o della frequenza di somministrazione della terapia broncodilatatrice inalatoria già in atto. I  $\beta_2$ -agonisti e gli anticolinergici hanno dimostrato entrambi un'efficace azione broncodilatatrice nelle riacutizzazioni di BPCO, con miglioramenti di VEMS e FVC del 15-29% entro 60-120 min<sup>32</sup>. Nei pazienti più gravi, alte dosi di terapia *somministrata con nebulizzatori* possono essere somministrate al bisogno

### Trattamento domiciliare

#### Trattamento domiciliare della BPCO riacutizzata.

1. Broncodilatatori: aumentare la dose o la frequenza di somministrazione. Associare  $\beta_2$ -agonisti ed anticolinergici. Usare distanziatori o nebulizzatori
2. Corticosteroidi orali o endovenosi
3. Antibiotici, quando presenti segni di infezione batterica, orali o occasionalmente per via endovenosa sec. lo schema allegato in Tabella XVIII
4. Ossigenoterapia quando possibile
5. Valutazione criteri di ospedalizzazione

#### Tabella XV

per diversi giorni, nonostante non sia consigliato l'utilizzo di questo tipo di terapia per lunghi periodi di tempo. L'aggiunta di aminofillina non produce ulteriori miglioramenti funzionali o clinici esponendo anche il paziente ad effetti indesiderati ed ha quindi un ruolo minore rispetto a più potenti e sicuri broncodilatatori <sup>1</sup>.

zionalità respiratoria più rapidamente (Evidenza A) <sup>33-35</sup>. Dovrebbero pertanto essere considerati una terapia aggiuntiva ai broncodilatatori se il VEMS basale del paziente è < 50% del predetto (Tab. XVI). Si raccomanda una dose di 40 mg al giorno di prednisolone per 10 giorni (Evidenza D).

### Glucocorticoidi

Gli steroidi orali sono estremamente efficaci nel trattamento delle riacutizzazioni della BPCO in quanto ne accelerano la risoluzione ed aiutano a ripristinare la fun-

### Antibiotici (Evidenza B)

Nonostante in circa il 50% dei casi venga isolato un germe patogeno, il ruolo delle infezioni come causa di riacutizzazione rimane controverso. Gli antibiotici sono ef-

## Tabella XVI

### Glucocorticoidi nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO. Attuali evidenze scientifiche.

Tre studi hanno dimostrato che il trattamento con glucocorticoidi per via sistemica è utile nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO.

1. Thompson et al. <sup>33</sup> hanno valutato, in uno studio randomizzato vs. placebo, l'effetto del prednisone per via orale in dosi scalari da 60 a 20 mg per 9 giorni, in 27 pazienti ambulatoriali che presentavano una riacutizzazione di BPCO. I pazienti hanno inoltre proseguito l'assunzione delle precedenti terapie ed aumentato il loro utilizzo di  $\beta_2$ -agonisti. Il trattamento con prednisone ha determinato un miglioramento più rapido della  $PO_2$ , del gradiente alveolo-arteriosi dell'ossigeno, del VEMS e del picco di flusso espiratorio, rispetto al gruppo che assumeva il placebo. Il prednisone non ha funzionato solo in pochi casi e ha determinato un miglioramento più rapido del punteggio della scala di dispnea.
2. In uno studio in doppio cieco, controllo vs. placebo presentato da Davies et al. <sup>34</sup> sono stati valutati gli effetti della terapia con glucocorticoidi orali in pazienti con riacutizzazioni, senza acidosi respiratoria che hanno richiesto il ricovero ospedaliero. I pazienti riacutizzati sono stati assegnati, a seguito di randomizzazione, ad un gruppo che assumeva, oltre al trattamento standard con broncodilatatori per via inalatoria, antibiotici ed ossigeno, 30 mg al giorno di prednisolone, una volta al giorno o terapia con placebo per 14 giorni. Nel gruppo di pazienti trattati con glucocorticoidi, il VEMS dopo broncodilatazione è migliorato più rapidamente e ha raggiunto una maggiore entità; questo gruppo ha inoltre presentato una degenza media più breve. I due gruppi non hanno presentato differenze dopo un follow-up di 6 settimane.
3. Niewoerhner et al. <sup>35</sup> hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco relativo alla somministrazione di glucocorticoidi sistemici (somministrati per due o otto settimane) o di placebo in 271 pazienti ricoverati per una riacutizzazione di BPCO. 80 pazienti hanno ricevuto la terapia corticosteroidica per 8 settimane, 80 la stessa terapia per 2 settimane e 111 il placebo. Il tasso di insuccesso del trattamento era significativamente più alto nel gruppo di soggetti trattati con placebo. I glucocorticoidi sistemici erano associati con una degenza media più breve e con un VEMS che era circa 0,10 L più alto dal primo giorno dell'arruolamento. I benefici di tale trattamento non erano più evidenti dopo il 6° mese. Il trattamento con corticosteroidi condotto per 8 settimane non era più vantaggioso rispetto a quello condotto per 2 settimane. I pazienti che hanno ricevuto la terapia con glucocorticoidi hanno presentato valori di glicemia tali da richiedere più frequentemente un trattamento terapeutico rispetto al gruppo di pazienti che assumeva placebo.

ficaci solo quando il paziente con dispnea ingravescente e tosse presenta un espettorato aumentato di volume e purulento<sup>36</sup>. 2 recenti metanalisi su 11 trials randomizzati a doppio cieco supportano l'uso di antibiotici solo quando la riacutizzazione è accompagnata da espettorato purulento<sup>32</sup>. È importante disporre dei dati dell'isolamento colturale e del relativo antibiogramma. In realtà, ciò avviene difficilmente per la difficoltà di raccogliere correttamente l'espettorato e perché il paziente con BPCO è spesso colonizzato da specie batteriche commensali del cavo orofaringeo, il cui ruolo eziologico rischia di essere sovrastimato. Perciò il trattamento antibiotico viene spesso impostato su base empirica, mentre la coltura dell'espettorato deve essere riservata ai pazienti che non rispondono all'iniziale terapia empirica.

La scelta dell'antibiotico varia nei vari Paesi: nel Regno Unito ed in Francia vengono preferite le penicilline orali, in Spagna i macrolidi, in Germania le tetracicline mentre in Italia sono maggiormente utilizzate le cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione come si può vedere da un recente studio osservazionale<sup>37</sup> (Tab. XVII).

La scelta degli antibiotici più appropriati è determinata dalla sensibilità locale ai 3 maggiori agenti eziologici delle riacutizzazioni, e cioè *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Come già illustrato nel capitolo 2, tutte e 3 queste specie pongono problemi di resistenza: la percentuale di ceppi di *H. influenzae* che producono β-lattamasi è compresa tra l'1,8% della Germania ed il 31,1% della Spagna con l'Italia in posizione intermedia (3,8-1'11,2%). I ceppi di *S. pneumoniae* penicillino-resistenti sono poco diffusi nel Regno Unito, molto nei Paesi dell'Est (con un picco del 58,5% in Ungheria), in Spagna ed in Francia<sup>37</sup>.

Negli Stati Uniti la resistenza alla penicillina di *S. pneumoniae* è risultata del 24% con picco del 32% nei bambini sotto i 5 anni; la multiresistenza è risultata del 14% nel 1998 in aumento di 5 punti rispetto al 1995<sup>38</sup>.

In Italia l'incidenza media di resistenza alla penicillina di *S. pneumoniae*, attestatasi al 14,3% nel 1997, non ha subito importanti variazioni e si è collocata al 12,7% con una distribuzione dell'8,9 e 3,8% rispettivamente nella quota a livello di 1,0 mg/ml e 2,0 mg/ml. L'unica classe di farmaci per i quali è stato riscontrato un aumento dei tassi di insensibilità è rappresentata dai macrolidi<sup>39</sup>.

Nel nostro Paese, contrariamente a quanto descritto in altre aree geografiche, la resistenza ai macrolidi ha dimostrato andamento indipendente da quello, tendenzialmente stazionario, notato con i β-lattamici. Il fenomeno della resistenza è comunque superabile sul piano clinico aumentando le dosi o utilizzando cefalosporine di 3<sup>a</sup>

**“Progetto Ulisse”:** antibiotici prescritti<sup>37</sup>.

**Tabella XVII**

ANTIBIOTICI	EACB	CAP	TOTALE IBVR
	(400 pazienti)	(326 pazienti)	(726 pazienti)
Cefalosporine	182	138	320
Macrolidi	115	136	251
Chinoloni	65	60	125
Penicilline	88	79	167
Altro	15	26	40
Totale	465	439	904

EACB = Broncopneumopatie croniche riacutizzate; CAP = Polmoniti comunitarie.

generazione e fluorchinoloni di ultima generazione. Il dato di sensibilità *in vitro* è inoltre spesso dissociato dal risultato clinico, come nel caso dei macrolidi il cui successo clinico dipende anche dalle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche ed in particolare la marcata diffusione tissutale e l'elevata penetrazione intracellulare.

La *Moraxella catarrhalis* ha un'elevata resistenza tra il 60 e l'85% dei ceppi (Alexander Project)<sup>40</sup>.

Altri germi patogeni da considerare nella scelta dell'antibiotico come *Stafilococcus aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ed intra-

cellulari (*Mycoplasma* e *Clamidia*) sono relativamente rari.

Con queste considerazioni, la scelta dell'antibiotico con cui iniziare un trattamento empirico varia a seconda degli autori e nelle diverse linee guida.

Le più recenti linee guida dell'*American Thoracic Society* per la gestione delle polmoniti comunitarie raccomanda i macrolidi di nuova generazione (azitromicina e claritromicina) come prima scelta nel trattamento domiciliare delle basse vie aeree, soprattutto nei pazienti che non hanno fattori di rischio di tipo cardiologico e patologie da inalazione o comun-

**Tabella XVIII**

(da Grossman<sup>25</sup> adattata).

CONDIZIONE CLINICA	CRITERI/FATTORI DI RISCHIO	PATOGENI PIÙ FREQUENTI	ANTIBIOTICO CONSIGLIATO
1. <i>Tracheobronchite acuta</i>	Assenza di patologia strutturale	Spesso virus (potenziale infezione da <i>Mycoplasma pn.</i> o <i>Clamidia pn.</i> )	Nessuno Se persistono i sintomi: macrolide o doxiciclina
2. <i>BPCO semplice</i>	VEMS > 50%, aumento del volume dello sputo che appare purulento	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> (possibile resistenza ai β-lattamici)	Macrolide, β-lattamico (amoxicillina o cefalosporina orale), o fluorochinolonico di nuova generazione
3. <i>BPCO complicata</i>	Come classe 2 ma almeno 1 dei seguenti criteri: VEMS < 50% e avanzata, > 4 riacutizzazioni/anno, comorbidity	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> (resistenza ai β-lattamici)	Fluorochinolonico di nuova generazione amoxicillina-ac. clavulanico cefalosporina di 2 <sup>a</sup> o 3 <sup>a</sup> generazione, macrolide di 2 <sup>a</sup> generazione
4. <i>Infezione bronchiale cronica</i>	Classe 3 + espettorato continuo per tutto il primo anno	Come sopra + enterobatteriacee, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Indispensabile la cultura dell'espettorato ed antibiotico-terapia mirata. Spesso viene usato il fluorochinolone

que predisponenti ad infezioni da Gram negativi <sup>42</sup>.

La Task Force dell' *European Respiratory Society*, per la stesura delle linee guida per la gestione delle infezioni delle basse vie aeree, raccomanda invece l'uso dell'associazione aminopenicillina/inibitore delle  $\beta$ -lattamasi (amoxicillina + ac. clavulanico). In alternativa, propone cefalosporina orale, chinoloni 3<sup>a</sup> generazione, tetraciclina, streptogramine orali, macrolidi; in pazienti giovani ed in epoca di epidemie sono consigliati i macrolidi attivi sul *Mycoplasma*. La scelta del macrolide è obbligata in caso di ipersensibilità nota nei confronti dei  $\beta$ -lattamici <sup>41</sup>.

I nuovi fluorochinolonici (moxifloxacina, gatifloxacina) presentano uno spettro di attività favorevole nei confronti dei patogeni responsabili delle riacutizzazioni perché più attivi sullo *Streptococcus pneumoniae* rispetto ai precedenti, con attività conservata (< 1%) nei confronti dei ceppi penicillino-resistenti <sup>43</sup>.

Un utile approccio pratico basato sulla gravità della BPCO è mostrato nella Tabella XVIII.

### Medico di Medicina Generale ed antibioticotераpia iniettiva

È stato ampiamente riportato il dato per cui in Italia l'utilizzo delle forme iniettive nell'antibioticotераpia appare particolarmente più ampio rispetto ad altri paesi europei quali la Francia, la Germania, la Spagna e, soprattutto, il Regno Unito <sup>44</sup>.

Criteri per la scelta:

Il rischio di morte per riacutizzazione di BPCO è strettamente correlato a:

- la presenza di acidosi respiratoria;
- la presenza di importanti comorbidità;
- la necessità di supporto ventilatorio.

- non praticabilità della via orale (incapacità/impossibilità a deglutire, presenza di numerosi altri farmaci assunti per via orale);
- la maggior garanzia di aderenza del paziente alla prescrizione;
- la non disponibilità di antibiotici analoghi per via orale;
- la necessità di aver garantita la biodisponibilità della molecola e la necessità di ottenerla in modo rapido.

### Ossigenoterapia

L'ossigenoterapia rappresenta il primo intervento nel paziente con BPCO riacutizzata moderato-grave. Il suo uso prevede però la disponibilità di una sorgente di ossigeno e di sistemi di misurazione dell'ossigenazione arteriosa. Per quanto riguarda la prima, molti pazienti con BPCO grave possiedono un serbatoio di ossigeno liquido a domicilio che può quindi essere utilizzato. Per quanto riguarda la misurazione dei gas ematici è sicuramente utile la misurazione non invasiva della Saturazione di O<sub>2</sub> con pulsossimetro che può far parte dell'armamentario di ogni MMG. Una SaO<sub>2</sub> di 90-92% è l'obiettivo da raggiungere e corrisponde ad una PaO<sub>2</sub> di 60-65 mmHg. A queste concentrazioni la probabilità di ipercapnia da soppressione della guida ipossica del respiro si riduce molto. Se il paziente presenta sintomi neurologici è assolutamente necessario eseguire un'emogasanalisi arteriosa in ambito ospedaliero.

Nel Dipartimento di emergenza o di degenza ordinaria la prima cosa da fare è fornire ossigenoterapia e verificare se l'episodio mette in pericolo la vita del paziente. In questo caso il paziente deve essere ricoverato immediatamente nell'Unità di Terapia Intensiva o Semintensiva Respiratoria (Tab. XIX).

### Trattamento ospedaliero

**Tabella XIX**

**Trattamento delle riacutizzazioni severe, ma senza pericolo di vita in Pronto Soccorso od in degenza ordinaria <sup>1</sup>.**

- Valutazione di gravità dei sintomi, dell'emogasanalisi e della radiografia del torace
- Ossigenoterapia: ripetere emogasanalisi dopo 30'
- Broncodilatatori: aumentare la dose o la frequenza di somministrazione, associare  $\beta_2$ -agonisti ed anticolinergici, usare distanziatori o nebulizzatori
- Corticosteroidi orali o endovenosi
- Antibiotici: quando presenti segni di infezione batterica, orali o, occasionalmente per via endovenosa
- Aggiungere aminofillina, endovenosa, se necessario
- In tutti i momenti: monitorare il bilancio idro-elettrolitico: considerare l'opportunità di eseguire fisioterapia e/o la clearance dell'espessorato; considerare la possibilità di somministrare eparina sottocute; identificare e trattare altre condizioni associate (scompenso, cardiaco, aritmie, ecc.); monitorare strettamente le condizioni del paziente.

**Ossigenoterapia**

L'ossigenoterapia rappresenta il trattamento fondamentale durante una riacutizzazione grave di BPCO:

- adeguati livelli di ossigenazione ( $PaO_2 > 8,0$  kPa o  $SaO_2 > 90\%$ ) sono facili da raggiungere nelle riacutizzazioni non complicate, ma la ritenzione di  $CO_2$  compare insidiosamente con solo modeste variazioni sintomatologiche;
- a distanza di 30' dall'inizio dell'ossigenoterapia deve essere eseguita un'emogasanalisi per verificare i livelli di ossigenazione, senza che vi sia ritenzione di  $CO_2$  od acidosi;
- la maschera di Venturi è una sorgente di  $O_2$  più accurata rispetto agli occhiali nasali che vengono più facilmente rimossi dal paziente.

**Terapia broncodilatatrice**

I  $\beta_2$ -agonisti "short acting" sono di solito i broncodilatatori preferiti nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO. Se non vi è pronta risposta, è raccomandata l'aggiunta di un anticolinergico, anche se le evidenze a supporto dell'efficacia di questa combinazione sono controverse. Nei pazienti più gravi una metilxantina per via orale od endovenosa può essere aggiunta al trattamento <sup>44</sup>; è tuttavia necessario uno stretto

monitoraggio dei livelli sierici per evitare l'insorgenza di effetti collaterali <sup>45-47</sup>.

**Corticosteroidi**

I corticosteroidi somministrati per via orale o parenterale accelerano il miglioramento della funzionalità respiratoria e degli scambi gassosi e riducono il numero di insuccessi terapeutici e di ricadute per cui vanno associati ai broncodilatatori. Non è nota l'esatta dose che dovrebbe essere impiegata, ma elevate dosi sono associate ad una significativa insorgenza di effetti collaterali legati alla terapia steroidea. Una dose giornaliera compresa fra 30 e 40 mg di prednisolone per 10-14 giorni rappresenta un ragionevole compromesso fra efficacia e sicurezza. Un trattamento più prolungato non determina una migliore efficacia ed aumenta il rischio di insorgenza di effetti collaterali <sup>48</sup>.

**Antibiotici**

La Task Force dell'*European Respiratory Society*, per la stesura delle linee guida per la gestione delle infezioni delle basse vie aeree, raccomanda l'uso dell'antibiotico in tutti i pazienti con esacerbazioni gravi o con esacerbazioni non severe qualora siano accompagnate da un aumento della purulenza

Farmaci e dosaggi ( da Stoller <sup>32</sup>, mod.).

**Tabella XX**

FARMACO	MODO DI SOMMINISTRAZIONE	DOSE	FREQUENZA
<b>Broncodilatatori</b>			
<i>β<sub>2</sub>-agonisti</i>			
1. Salbutamolo	<i>Metered-dose-inhaler</i> (MDI)	100-200 mcg	4 volte al giorno
	Nebulizzatore	0,5-2,0 mg	4 volte al giorno
	Orale (raro)	4 mg	2 volte al giorno
2. Terbutalina	<i>Power Dry Inhaler</i> (PDI)	500 mcg	4 volte al giorno
3. Fenoterolo	<i>Metered-dose-inhaler</i> (MDI)	12-24 mcg	2 volte al giorno
<i>Anticolinergici</i>			
1. Ipratropio bromuro	<i>Metered-dose-inhaler</i> (MDI)	18-36 mcg	4 volte al giorno
	Nebulizzatore	0,5 mg	4 volte al giorno
2. Oxitropio bromuro	<i>Metered-dose-inhaler</i> (MDI)	200 mcg	2 volte al giorno (max 3)
	Nebulizzatore	1,5 mg	2-3 volte al giorno
<b>Metilxantine</b>			
1. Aminofillina	Endovena	0,9 mg/kg di peso/ora	Infusione continua (mantenere teofilinemia nel range terapeutico)
2. Teofillina	Orale (preparati a lento rilascio)	150-450 mg	2 volte al giorno
<b>Corticosteroidi</b>			
1. Metilprednisolone succinato (preferibilmente ospedaliero)	Endovena	125 mg	Ogni 6 ore per 3 giorni
		Seguito dalla via orale	60 mg
	Orale	40 mg	1 al giorno per 4 giorni
		20 mg	1 al giorno per 4 giorni
		30-60 mg	1 al giorno per 5-10 giorni
2. Prednisone (preferibilmente domiciliare)	Orale	40 mg	1 al giorno per 2 giorni
		30 mg	1 al giorno per 2 giorni
		20 mg	1 al giorno per 2 giorni
		10 mg	1 al giorno per 2 giorni
<b>Antibiotici</b>			
1. Trimetoprim-sulfametossazolo	Orale	160-800 mg	2 volte al giorno per 5-10 giorni
2. Doxiciclina	Orale	250 mg	2 volte al giorno il 1° giorno 1 volta al giorno per 5-10 giorni
3. Amoxicillina	Orale	250 mg	4 volte al giorno per 5-10 giorni
4. Amoxicillina/clavulanato	Orale	500 mg	3 volte al giorno per 5-10 giorni
<b>Macrolidi</b>			
Claritromicina	Orale	500 mg	2 volte al giorno per 5-10 giorni
Azitromicina	Orale	500 mg	1 volta al giorno per 3 giorni
<b>Fluorchinolonici</b>			
Levofloxacina	Orale/e.v	500 mg	1-2 volte al giorno per 5-10 giorni
Moxifloxacina	Orale	500 mg	1-2 volte al giorno per 5-10 giorni

e del volume dello sputo e un aumento della dispnea. Gli antibiotici consigliati in ambiente ospedaliero sono i  $\beta$ -lattamici (amoxi o amoxicillina + clavulanato 1 g ogni 8 ore) o nuovi macrolidi (azitromicina 500 mg al giorno per 3 giorni o claritromicina 250-500 mg per 2 volte al giorno per 5 giorni) o fluorochinolone 2<sup>a</sup> generazione (ciprofloxacina 500 x 2 - ofloxacina 400 x 2) o axetilcefuroxim 750 mg x 2. Se i sintomi non si risolvono in 5-7 giorni deve essere considerato il prelievo di un campione per via broncoscopia per attuare una terapia mirata <sup>42</sup>.

### **Ventilazione**

In pazienti con episodi acuti di BPCO al III stadio, i principali obiettivi della ventilazione sono rappresentati dalla riduzione della mortalità e morbilità e dal miglioramento dei sintomi. Durante le riacutizzazioni di BPCO, la ventilazione deve essere somministrata preferibilmente con modalità non invasiva a pressione negativa o positiva o, in caso di fallimento, con modalità invasiva con intubazione oro/naso-tracheale o attraverso la tracheostomia.

- 1 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76. Available from www.goldcopd.com.
- 2 *Progetto Mondiale BPCO, 2002.* Available from www.goldcopd.it.
- 3 Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. *Variation in prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habitus in young adults.* Eur Respir J 2001;18:85-92.
- 4 *World Health Report, 2000.* Available from <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>
- 5 Antò JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J 2001;17:982-94.
- 6 Invernizzi G, Nardini S, Bettoncelli G, Codifava A, Corti F, Fossati R, et al. *L'intervento del Medico di Medicina Generale nel controllo del fumo: raccomandazioni per un approccio ottimale al paziente fumatore.* Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2002;17:55-70.
- 7 Burrows B, Earle RH. *Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients.* N Engl J Med 1989;280:397-404.
- 8 Jones PW, Qirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. *A self-complete measure for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.* Am Rev Resp Dis 1992;145:1321-7.
- 9 Seemugal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. *Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1418-22.
- 10 Pride NB, Burrows B. *Development of impaired lung function: natural history and risk factors.* In: Calverley P, Pride N, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease.* London: Chapman & Hall 1995:69-91.
- 11 Giuntini C. *La broncopneumopatia cronica ostruttiva.* Pisa: Primula Multimedia 2000.
- 12 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. *Randomized, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial.* Br Med J 2000;320:1297-303.
- 13 Rodriguez-Roisin R. *Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations.* Chest 2000;117:398S-401S.
- 14 Wilson R. *The role of infection in COPD.* Chest 1998;113(Suppl.4):242S-248S.
- 15 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD.* Chest 2000;117:1638-45.
- 16 Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. *Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project.* Eur Respir J 1997;10:1064-71.
- 17 Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, et al. *Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group.* Clin Infect Dis 1998;27:722-9.
- 18 Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. *Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:791-5.
- 19 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. *Outcome following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease.* Am J Respir Crit Care Med 1997;154:959-67.
- 20 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. *Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.* Ann Intern Med 1987;106:196-204.
- 21 Seemugal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Resp Crit Care Med 2000;161:1608-13.
- 22 Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, et al. *The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes research Team cohort study.* Arch Intern Med 1997;157:36-44.
- 23 Stell IM, Edwards RJ, Polkey MI, William AJ, Moxham J, Rees J. *Severity scoring in acute exacerbations of chronic obstructive airways disease (COAD).* Thorax 1996;51(Suppl.3):A20.
- 24 Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. *Association between airways bacterial load and markers of airways inflammation in patients with stable chronic bronchitis.* Am J Med 2000;109:288-95.
- 25 Grossman RF. *The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD.* Chest 1998;113:249S-255S.
- 26 Wilson R. *Outcome predictors in bronchitis.* Chest 1995;108:53S-57S.

- 27 Emerman CL, Effron D, Lukens TW. *Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD*. Chest 1991;99:595-9.
- 28 Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. *Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Emerg Med 1989;18:523-7.
- 29 Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. *A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2002;19:217-24.
- 30 Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM. *Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium*. Eur Respir J 2002;19:209-16.
- 31 Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irwin A, Stevenson RD. *Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service*. Lancet 1998;351:1853-5.
- 32 Stoller JK. *Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2002;346:988-4.
- 33 Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. *Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:407-12.
- 34 Davies L, Angus RM, Calverley PM. *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial*. Lancet 1999;354:456-60.
- 35 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1999;340:1941-7.
- 36 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 1987;106:196-204.
- 37 Allegra L, De Palma M, Donner CF, Fogliani V, Grassi C, Mistretta A, et al. *Studio osservazionale sulla gestione del paziente con infezione delle basse vie respiratorie. Dati preliminari dal "Progetto Ulisse"*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 1999;14:543-51.
- 38 Whitney CG, Farley MM, Hadler J. *Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States*. N Eng J Med 2000;343:1917-24.
- 39 Grassi C, Mazzei T, Schito GC. *Resistenza agli antibiotici e risultati terapeutici: un approccio multidisciplinare*. Giornale Italiano di Microbiologia Medica Odontoiatrica e Clinica 1999;III(Q3):1-25.
- 40 Schito GC, Debbia EA, Marchese A. *The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project*. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl.T1):3-9.
- 41 ERS Task Force Report. *Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections*. Eur Respir Dis 1998;11:986-91.
- 42 Michael S, Niederman LA, Mandell AA, Bass JB, Broughton WA, Campbell D, et al. *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
- 43 Jones NR, Pfaler MA. *In vitro activity of newer fluoroquinolones for respiratory tract infections and emerging patterns of antimicrobial resistance; data from the SENTRY antimicrobial surveillance program*. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl.2):S16-S23.
- 44 Seaton RA, Nathwany D, Williams FL, Boyten AC. *Feasibility of an outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) programme in Tayside, Scotland*. J Infect 1999;39:129-33.
- 45 Aubier M. *Pharmacology of the respiratory muscles*. Clin Chest Med 1988;9:311-24.
- 46 Moxham J. *Aminophylline and the respiratory muscles*. Clin Chest Med 1988;9:325-36.
- 47 Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. *A randomised controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1989;320:1521-5.
- 48 Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. *Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:11-16.