
Caso clinico

Un caso di dispnea

Tratto da una storia vera!!!

H 6.15. Suona il telefono mentre il Dr. Alfredo (nome non di fantasia) cerca di farsi un'ora di sonno dopo una notte in piedi



**Numero 9007 (no!!! Gli infermieri)
Inf: “Alfredo vieni che c'è un ricovero”**

**Dopo circa 30 sec. nuova telefonata
(Inf: “Alfredo vieni presto che il
paziente non mi piace”)**

Arrivi in stanza:



➤ **Prima impressione:**

✘Paziente dispnoico, sudato, in respiro superficiale con utilizzo di muscolatura accessoria. Pa 240/120 mmHg, Fc 140 bpm, SpO2 78% AA.

➤ **Lo visiti:**

- A. Risponde al tuo saluto e ti dice che fa fatica a respirare....
- B. MV era aspro su tutto l'ambito toracico con diffusi ronchi e rantoli
- C. Toni cardiaci erano parafonici tachicardici con pause mal valutabili
- D. Non edemi declivi.
- E. Addome globoso, ipertimpanico, trattabile, non peritonismo
- F. Non deficit di lato

Ma dal ps cosa scrivono?

DATI ACCETTAZIONE

Registrazione 23.09. [redacted]

NOTE ANAMNESTICHE E OBIE

Anamnesi: ex fumatore di 60 PY (f
anna fa, Noto portatore di BPCO, c

PRESTAZIONI ESEGUITE

Data	Ora
23.09. [redacted]	04:55:29

PRESTAZIONI RICHIESTE

Indagini radiologiche richieste
RX TORACE SUPINO

DIAGNOSI CLINICA

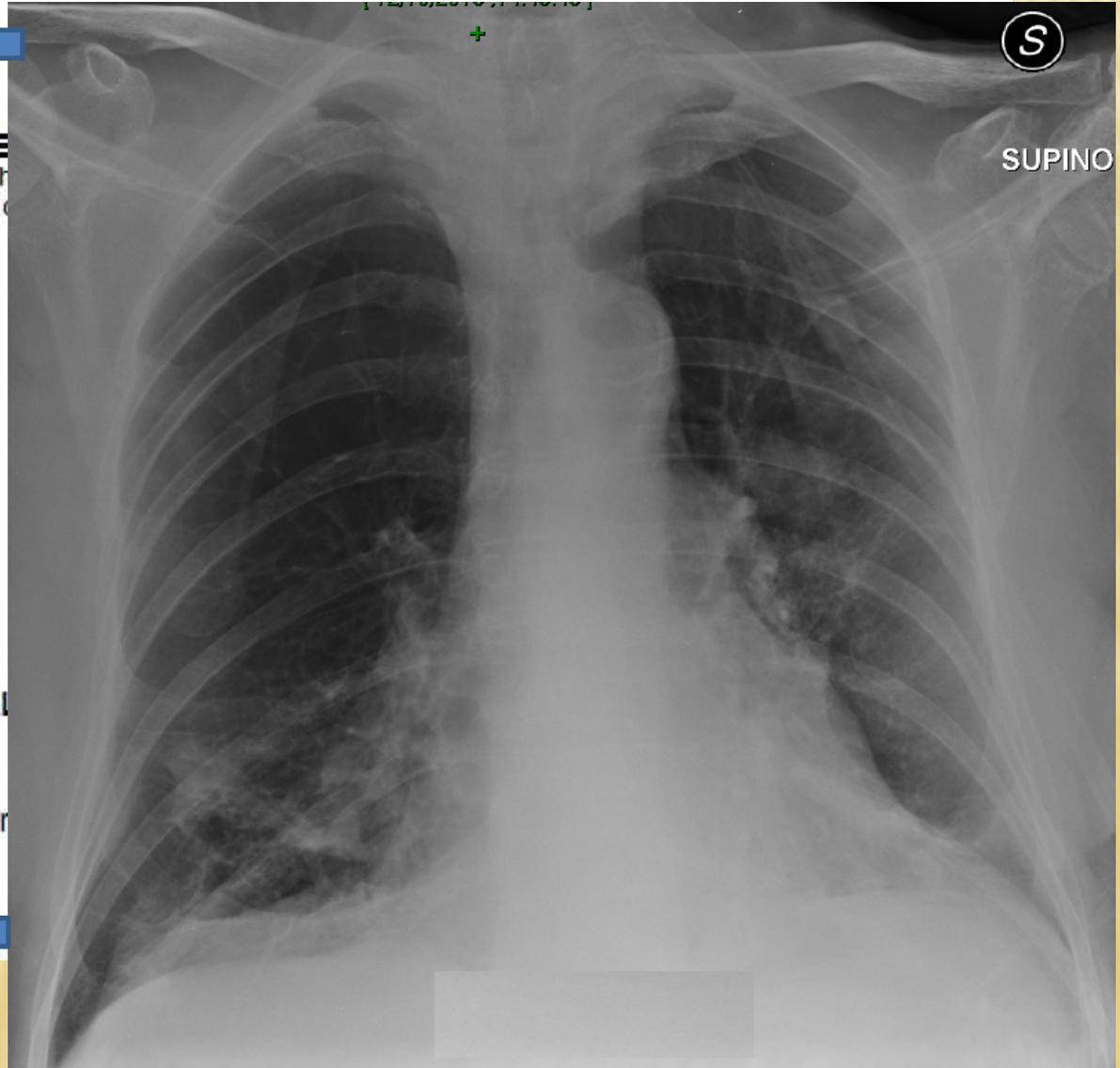
bpcO riacutizzata

CODICE Colore di Gravità **GIAL**

ESITO

RICOVERO D'URGENZA. pr
20 [redacted]

Referto chiuso in data 23.09.2 [redacted]



[0] EMOCROMO

GLOBULI BIANCHI :	12.22	x10 ³ /μl	←	4.00 - 11.00
GLOBULI ROSSI :	3.64	x10 ⁶ /μl		4.50 - 6.50
HGB :	10.5	g/dl		13.0 - 18.0
HCT :	33	%		40 - 54
MCV :	92	fl		76 - 96
MCH :	28.8	pg		27.0 - 32.0
MCHC :	31.4	g/dl		30.0 - 35.0
PLT :	236	x10 ³ /μl		150 - 450
NEUTROFILI :	11.43	x10 ³ /μl		2.00 - 7.50
LINFOCITI :	0.38	x10 ³ /μl		1.50 - 5.00
MONOCITI :	0.42	x10 ³ /μl		0.20 - 1.00
EOSINOFILI:	0.00	x10 ³ /μl		0.04 - 0.40
BASOFILI :	0.00	x10 ³ /μl		0.01 - 0.10
[0] PT (Quick)	1.11	INR	←	0.85 - 1.20

[0] .

FIBRINOGENO :	448	mg/dl		150 - 400
[0] APTT	0.83	ratio		0.85 - 1.20
[0] DIMERO D :	477	ng/ml	←	0 - 370

LR

[0] GLUCOSIO :	202	mg/dl	←	70 - 110
[0] UREA :	52	mg/dl	←	17 - 43
[0] CREATININA :	1.11	mg/dl		0.50 - 1.20
[0] BILIRUBINA TOTALE :	0.87	mg/dl		< 1.20
[0] PROTEINE :	6.0	g/dl		6.6 - 8.3
[0] SODIO :	135	mmol/l		136 - 145
[0] POTASSIO :	3.7	mmol/l		3.5 - 5.3

Esami ematochimici urgenti

Esame	U.M.	Intervalli Riferimento
[0] CLORO :	93	mmol/l 98 - 107
[0] ALT :	40	U/L < 50
[0] PCR :	4.9	mg/dl ← < 0.5
[0] TROPONINA I :	0.036	ng/ml ← < 0.040

Terapia per problemi:

- × Pa 240/120 mmHg → vasodilatatori
- × SpO₂ 78% in AA → O₂-terapia
- × Fc 140 bpm → beta-bloccanti (?)
- × Aumento di GB e PCR → antibiotico
- × Ronchi diffusi → aerosol medicati e corticosteroide ev
- × Troponina e D-dimero...
- × Funzionalità renale
- × Iperglicemia



PRIORITA'



Si imposta quindi la terapia....



- × O₂-terapia
- × Nitroglicerina ev
- × Aerosol medicati (betametasone+tiotropio+salbutamolo)
- × Metilprednisolone ev
- × Enoxaparina sc
- × Ceftriaxone ev (dipende da cosa sospetto)



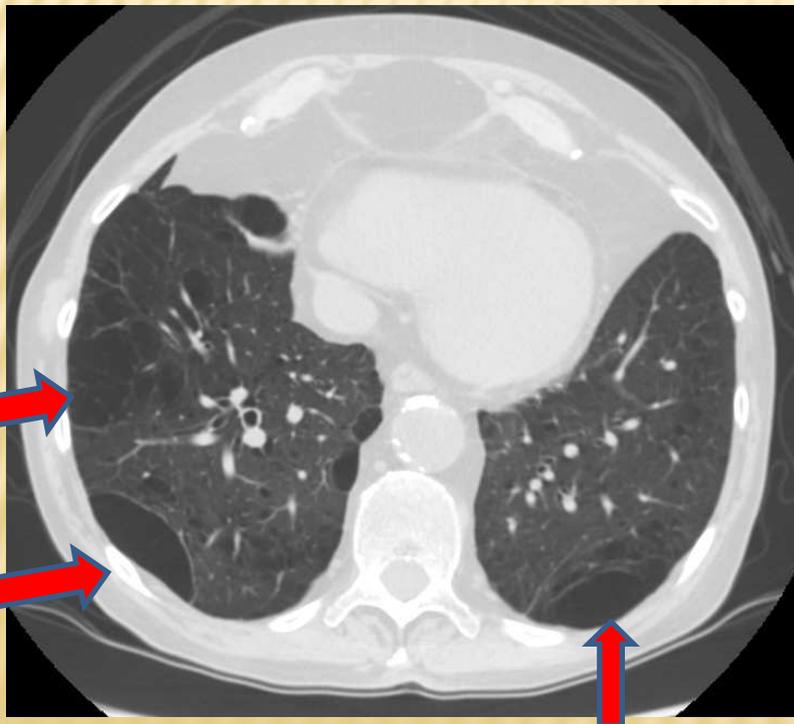
Si può fare
qualcosa in più

Morfina

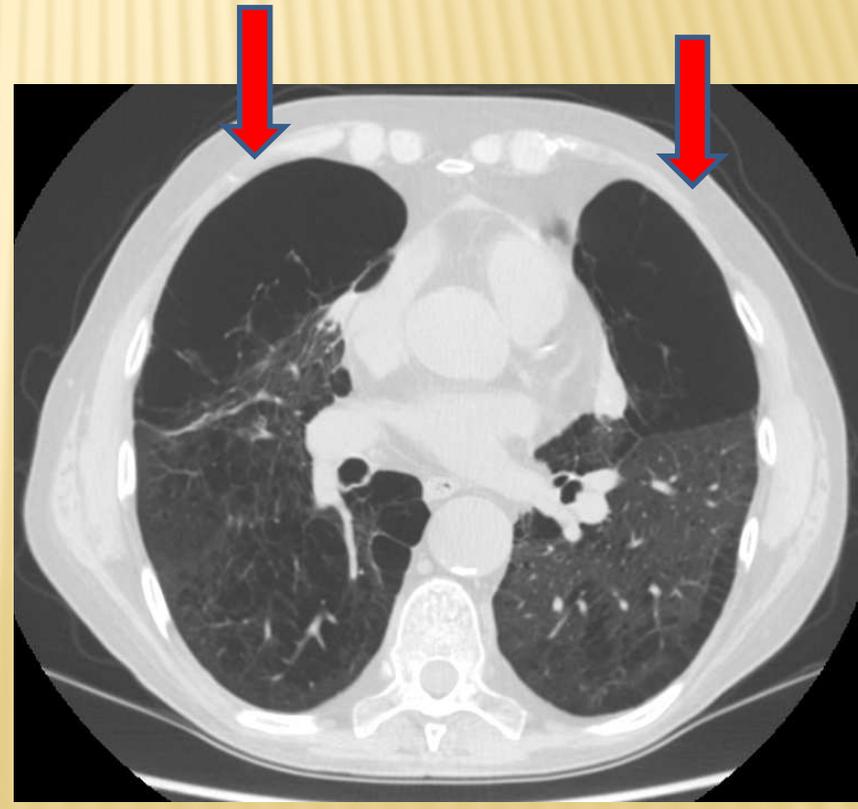
C-PAP (ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree)

Anamnesi patologica remota

- ×BPCO a prevalente componente enfisematosa e grave distrofia bollosa in ossigeno terapia domiciliare,
- ×nodularità polmonare sx (PET positivo con citologia su BAL non diagnostica)
- ×encefalopatia vascolare cronica
- ×cardiopatia ipertensiva
- ×FA parossistica
- ×grave ateromasia vascolare polidistrettuale (AOCP,TSA)
- ×ipertrofia prostatica benigna



TC
torace di
Gennaio
2015



Diagnosi differenziale?

1. **BPCO riacutizzata**
2. **Tromboembolia polmonare**
3. **Infarto miocardico acuto**
4. **Polmonite**

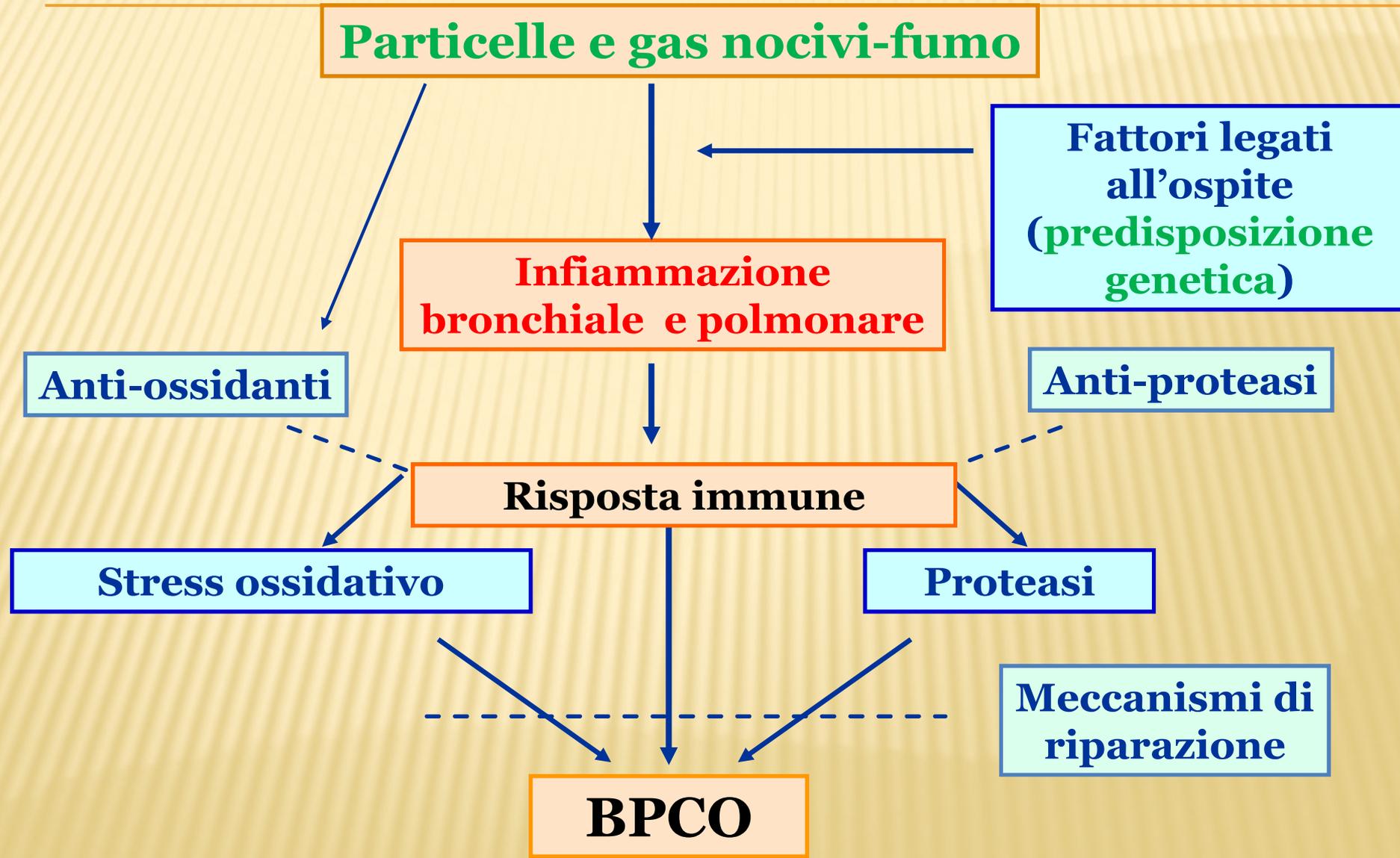
DEFINIZIONE

×La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia comune, prevenibile e trattabile, che è caratterizzata da una persistente ostruzione bronchiale, di solito evolutiva, che si associa ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone.

×La limitazione al flusso aereo è di solito progressiva ed associata ad una anomala risposta infiammatoria dei polmoni all'inalazione di agenti, particelle o gas, nocivi.

×Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti.

PATOGENESI



PATOGENESI

INFIAMMAZIONE

```
graph TD; A[INFIAMMAZIONE] --> B["Piccole vie aeree  
Rimodellamento della parete e  
presenza di essudato nel lume  
Aumento delle resistenze"]; A --> C["Parenchima polmonare  
Distruzione dei setti alveolari e  
degli attacchi alveolari  
Riduzione del ritorno elastico"]; B --> D[RIDUZIONE DEL FLUSSO AEREO]; C --> D;
```

Piccole vie aeree
Rimodellamento della parete e
presenza di essudato nel lume

Aumento delle resistenze

Parenchima polmonare
Distruzione dei setti alveolari e
degli attacchi alveolari

Riduzione del ritorno elastico

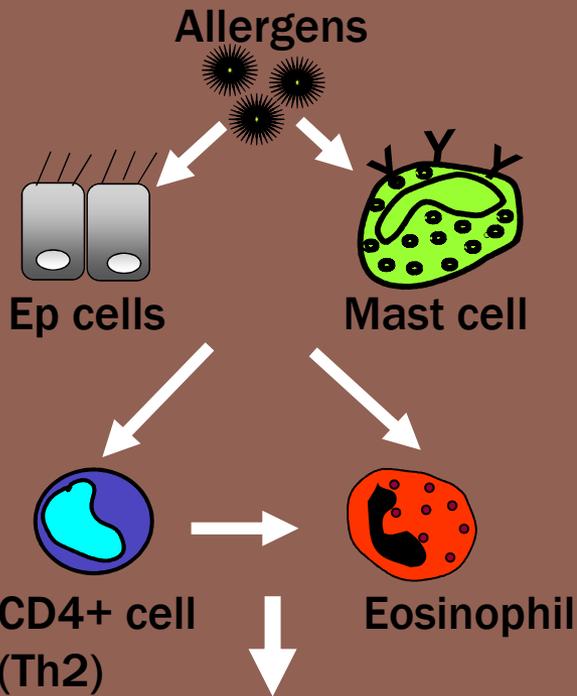
**RIDUZIONE DEL
FLUSSO AEREO**

DEFINIZIONE

× **Enfisema:** condizione anatomopatologica caratterizzata da distruzione delle superfici di scambio dei gas del polmone (alveoli) con anomalo allargamento degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale, in assenza di segni di flogosi

× **Bronchite cronica:** condizione clinica caratterizzata dalla presenza di tosse ed espettorazione per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi

ASTHMA



**Bronchoconstriction
AHR**

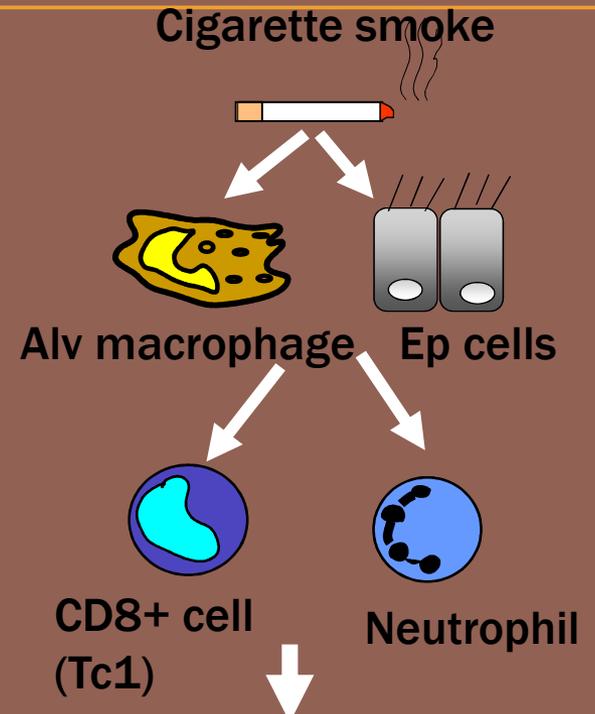


**COMPLETAMENTE
REVERSIBILE**

**RIDUZIONE DEL FLUSSO AEREO
ESPIRATORIO**

**COMPLETAMENTE
IRREVERSIBILE**

COPD



**Small airway narrowing
Alveolar destruction**

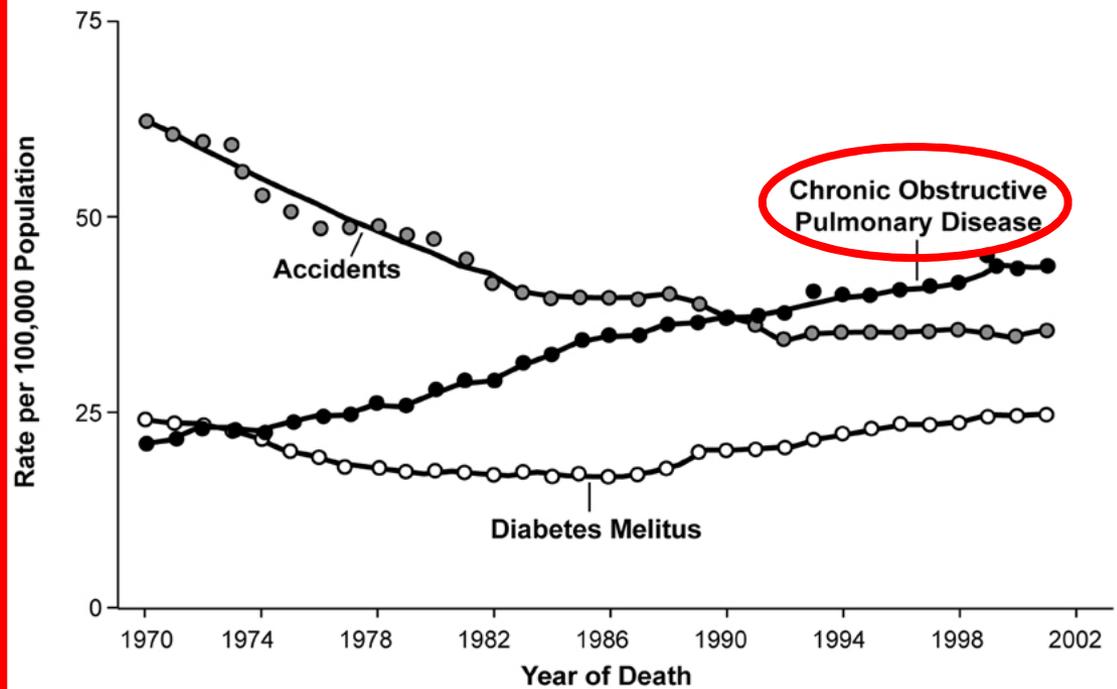
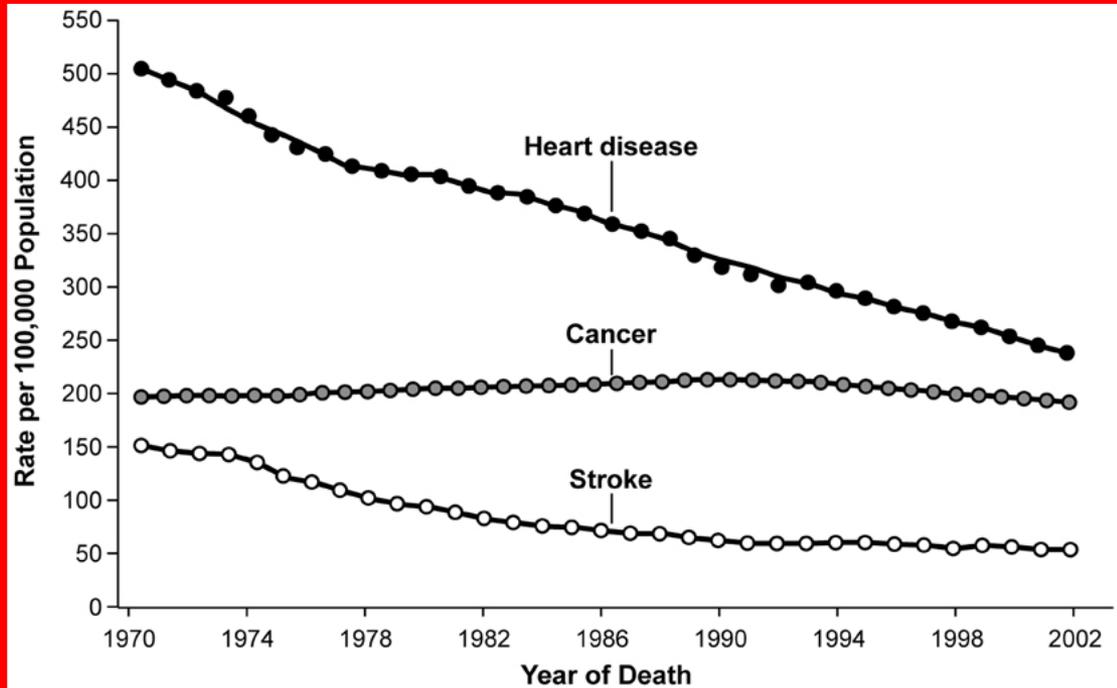


EPIDEMIOLOGIA

- ✘ La BPCO è la 4^a causa di morte negli Stati Uniti (dopo cardiopatie, neoplasie e malattie cerebrovascolari)
- ✘ Nel 2000 l'OMS ha stimato che ci siano state 2.8 milioni di morti per BPCO
- ✘ Nel 1990 tra le malattie più frequenti, la BPCO era al 12° posto; nel 2020 sarà al 5°
- ✘ La prevalenza della BPCO in Europa varia tra il 4 e il 10% nei pazienti adulti
- ✘ **Italia:** 2,6 milioni con 18000 morti/anno

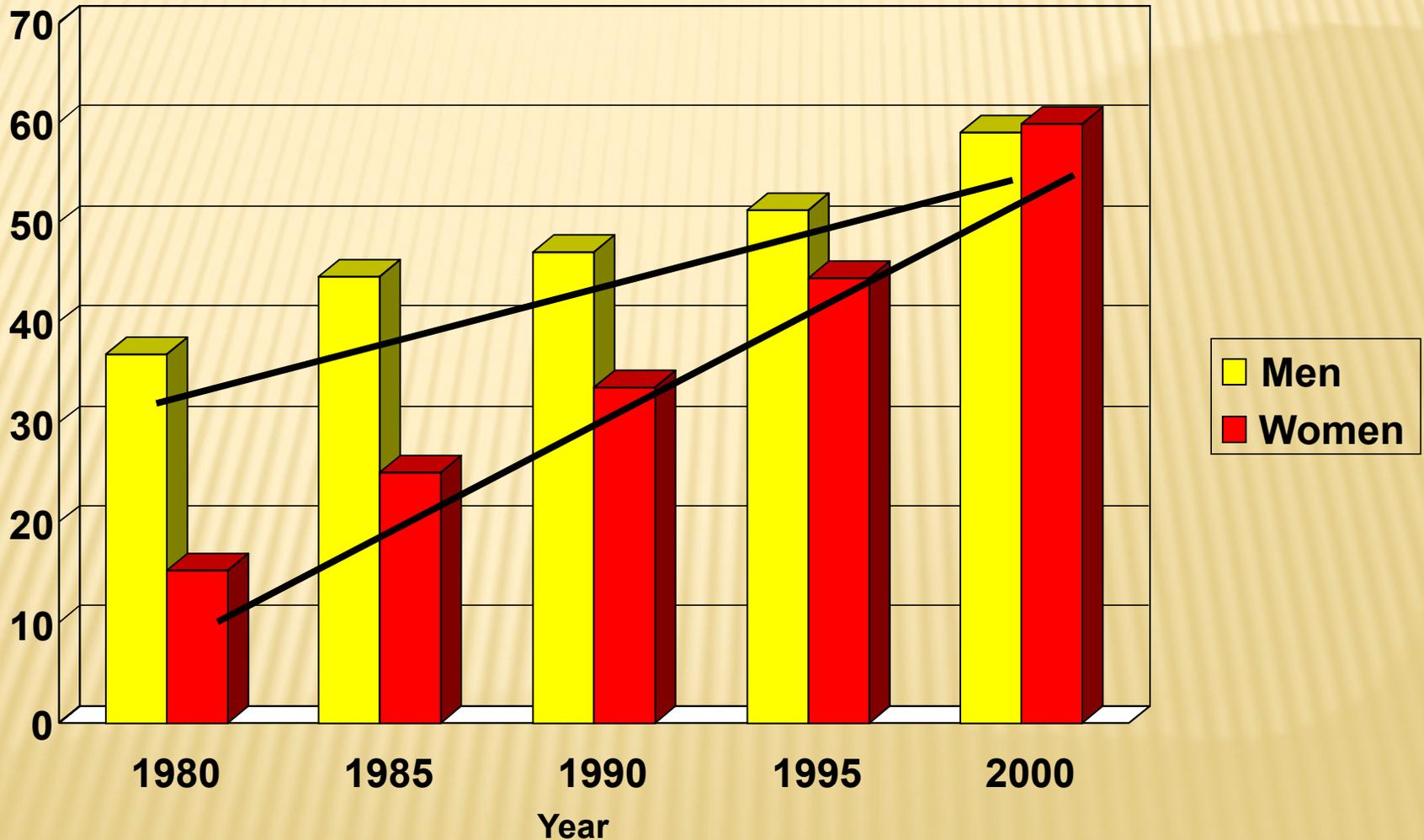
Delle sei principali cause di morte negli Stati Uniti solo la BPCO mostra un aumento continuo sin dal 1970.

In accordo con le stime della WHO circa 65 milioni di persona hanno una BPCO moderata/severa



COPD MORTALITY BY GENDER, U.S.A. 1980-2000

Number Deaths x 1000



Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Costo medio/paziente/anno: da 1.308€ a 2.723€ in sei anni

Costo medio variabile da circa 1.000€ a 5.452€ in base alla gravità

% costi rispetto

ad altre malattie croniche: + 250% (ospedalizzazione)
+ 160% (servizi ambulatoriali)

Incremento di costi: + 300% negli ultimi 5 anni

Durata media di malattia 30-35 anni

Durata media disabilità 10 anni

Cost categories	Severity of COPD		
	Stage I*	Stage II*	Stage III*
Total medication cost (%)	\$512 (31)	\$720 (14)	\$766 (7)
Total non-medication costs (%)	\$489 (29)	\$1659 (33)	\$3276 (30)
Hospitalization cost (%)	\$680 (40)	\$2658 (53)	\$6770 (63)
Total cost	\$1681	\$5037	\$10,812

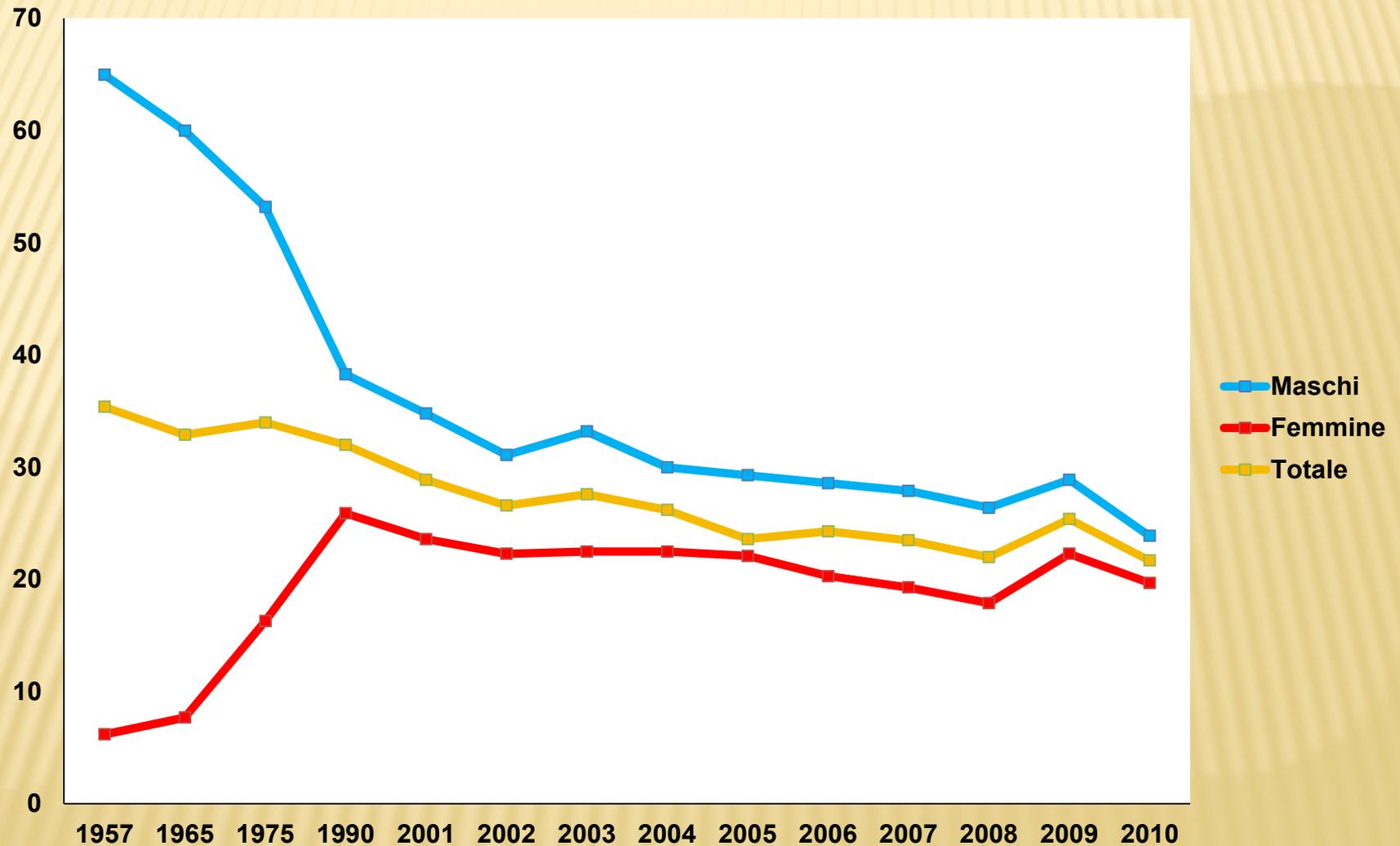
BPCO: dimensione del problema in Italia

- **7 milioni visite**
- **130.000 ricoveri: 7° posto**
- **1.330.000 giornate di degenza**
(media di ricovero 10 gg.)
- **5° posto costi ospedalieri**
- **18.000 decessi/anno (30/100.000 ab.)**

BPCO: FATTORI DI RISCHIO



PREVALENZA DEL FUMO DI SIGARETTE E CONSUMO MEDIO GIORNALIERO SECONDO LE INDAGINI DOXA CONDOTTE FRA IL 1965 E IL 2010



Gli Italiani secondo l'abitudine al fumo



Totale Italiani (15+ anni):
52,4 milioni

Dom. 1



Non Fumatori:
34,1 milioni
65,1%

Ex Fumatori:
6,6 milioni
12,6%

Fumatori:
11,7 milioni
22,3%



Uomini:
15,0 milioni
59,5%

Uomini:
4,2 milioni
16,7%

Uomini:
6,0 milioni
23,9%



Donne:
19,1 milioni
70,3%

Donne:
2,4 milioni
8,8%

Donne:
5,7 milioni
20,8%

GLI ITALIANI SECONDO L'ABITUDINE AL FUMO (DOXA 2010)

	TOTALE	MASCHI	FEMMINE
FUMATORI	11,1 milioni	5,9 milioni	5,2 milioni
	21.7%	23.9%	19.7%
% MEDICI FUMATORI	30.7%		
EX FUMATORI	6,5 milioni	3,9 milioni	2,6 milioni
	12.7%	15.7%	9.8%
NON FUMATORI	33,4 milioni	14,8 milioni	18,6 milioni
	65.6%	60.4%	70.4%

Medici che fumano

D. Enea, B. Tinghino

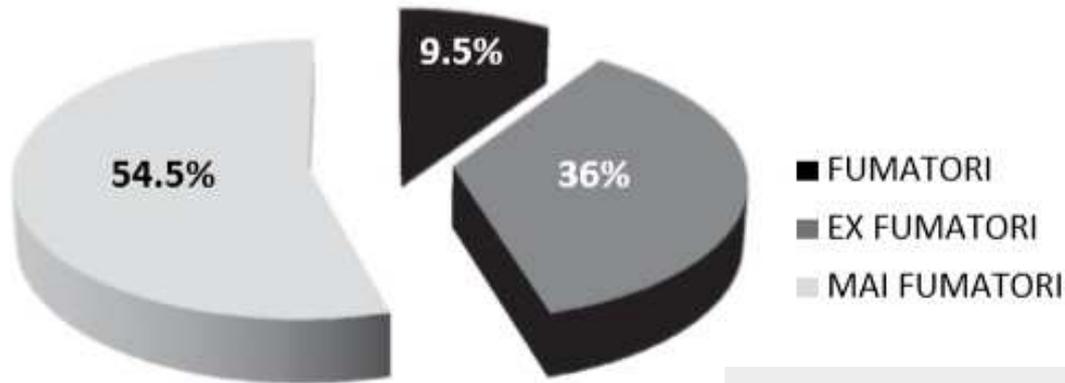
MEDICI CHE FUMANO

Proposta di
licenziamento o
forte richiamo alla
coerenza?
Le soluzioni
ipotetiche sono
tante, ma è ora di dare
un segnale chiaro...

Tra il dire e il fare, si sa, c'è una bella differenza. Anche perché l'esempio conta, a volte, più delle parole e delle belle prediche. Si può dire ai propri pazienti che fumare fa male e che occorre smettere, mentre si ha una sigaretta in bocca? Si può mandare un messaggio verbale e uno implicito, comportamentale che dice tutt'altra cosa? Nessuno, naturalmente, vuole invadere la vita privata dei colleghi, né sottoporli a rigide regole puritane. Ma la professione medica non è una di quelle che permette un asettico distacco tra gli aspetti tecnici e quelli umani, soprattutto quando alla base ci sono gli stili di vita, sui quali si gioca ormai gran parte della nostra salute futura. Una recente indagine Doxa ha fotografato il pianeta dei fumatori ed ha dimostrato che fumano tredici milioni e mezzo di italiani, il 30% della popolazione. Ma quel che più preoccupa è che anche tra i medici si è riscontrata la stessa prevalenza. Così è scattata la proposta del prof. Garattini: "licenziamo i medici che fumano". Per il noto farmacologo dell'Istituto Mario Negri "se un dottore fuma durante le ore di lavoro scatta il conflitto di interesse con il <padrone>, l'ospedale, il Servizio Sanitario nazionale". Infatti il cattivo esempio del sanitario induce a fumare il suo "cliente" e questo, a sua volta, costa di più a causa della malattie che sopravvivono per colpa della sigaretta. Per Garattini occorre "inserire una norma rigidissima nella prossima revisione del contratto di categoria. Una clausola che preveda l'esclusione, ossia il licenziamento, di chi fuma sul luogo di lavoro". Replica il ministro Sirchia: "Condivisibile nello spirito, ma impraticabile, perché troppo drastica" quella norma.

Ma la SITAB non ci sta e non vuole che l'argomento cada nel silenzio. E allora prende in mano l'iniziativa, insieme ad altre istituzioni, tra cui la Consulta Nazionale sul Tabagismo, e scrive (con la lettera che qui riportiamo) al presidente dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri, al Ministro della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità. Come dire: oltre alle dichiarazioni di intenti puntualmente contenuti in tutti i programmi sanitari nazionali, vogliamo passare ai fatti?

...forse la tendenza sta cambiando almeno tra i medici



	Totale fumatori (n=58, 9.5%)	Maschi (n=43, 74%)	Femmine (n=15, 26%)
Sigaretta	48 (83%)	33 (73%)	15 (88%)
Quantità/die			
Media (min-max)	9 (1-30)	9 (1-20)	10 (1-30)
Sigaro	8 (14%)	8 (18%)	0
Quantità/die e			
Media (min-max)	1 (0-2)	1 (1-2)	0
Pipa	3 (5%)	3 (7%)	0
Quantità/die e			
Media (min-max)	2 (0-8)	4 (1-8)	0
Sigaretta elettronica	3 (5%)	1 (1%)	2 (1)
Quantità/die e			
Media	1 (0-1)	1 (1)	ND

Decessi per malattie legate al fumo: EUROPA

- ✓ 1,2 milioni di decessi/anno attribuibili al fumo di tabacco
- ✓ Il 20% di tutte le cause di morte sono attribuibili al fumo di sigaretta:
 - ✓ 35% tumori
 - ✓ 56% malattie cardiovascolari e respiratorie
 - ✓ 9% altre cause
- ✓ 1/4 delle morti per malattie cardiovascolari sono imputabili al fumo di sigaretta

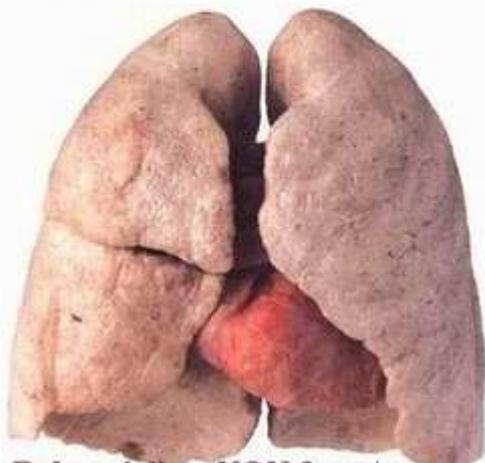
Decessi per malattie legate al fumo: ITALIA

- ✓ 80.000 decessi/anno attribuibili al fumo di tabacco
- ✓ Il 34,4% di tutte le cause di morte attribuibili al fumo di sigaretta colpisce soggetti di 35-69 anni

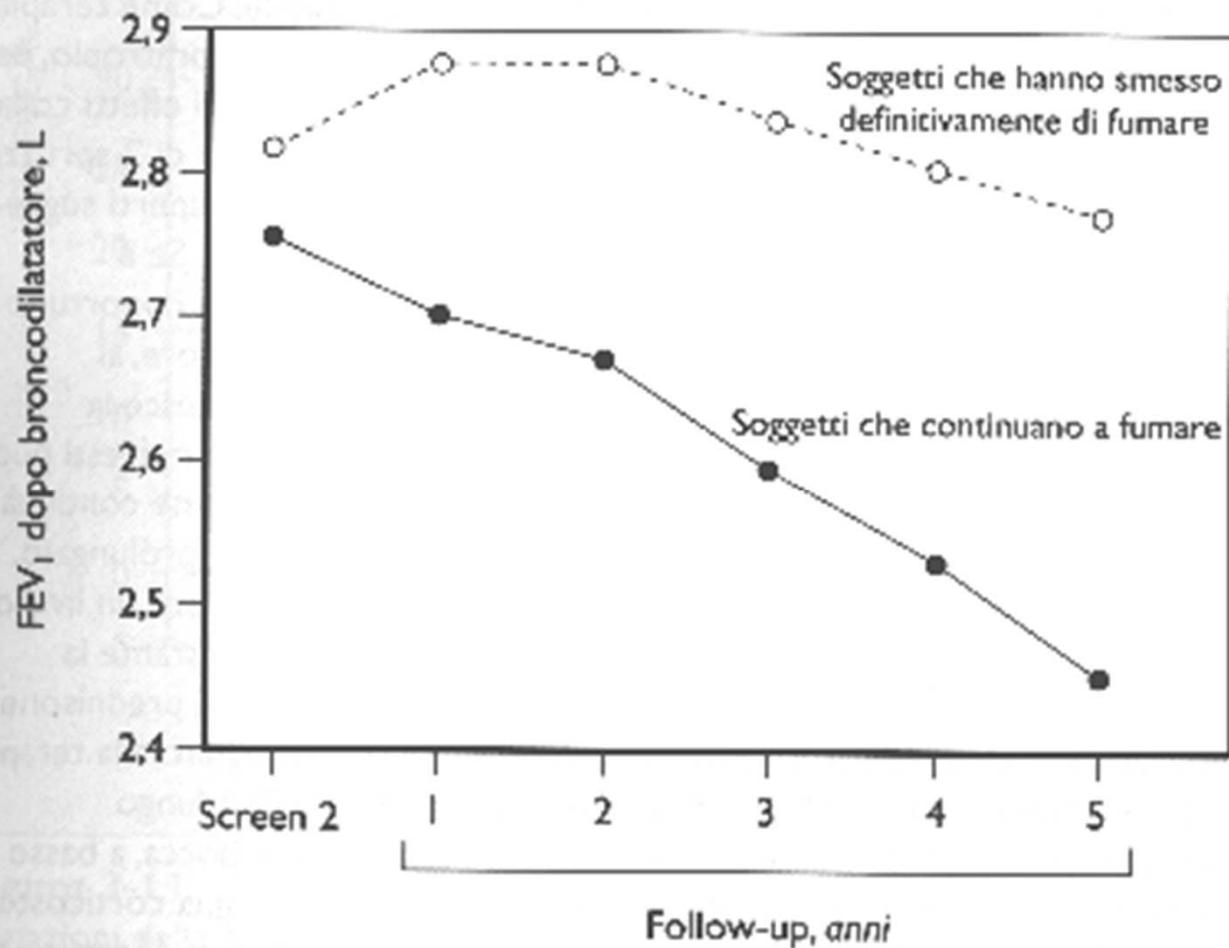
BPCO: FATTORI DI RISCHIO



Polmoni di un fumatore



Polmoni di un NON fumatore



BPCO: FATTORI DI RISCHIO

Accanto al fumo di sigaretta altri fattori di rischio per la malattia sono:

- ✓ **Inquinamento domestico degli ambienti interni** da combustibili di biomassa utilizzati per cucinare e riscaldare abitazioni poco ventilate, fattore di rischio importante per le donne dei paesi in via di sviluppo
- ✓ **Polveri e sostanze chimiche professionali** (vapori, irritanti e fumi) quando le esposizioni sono sufficientemente intense o prolungate [Il 15-19% delle BPCO che insorgono nei fumatori può essere riconducibile ad esposizioni professionali, questa percentuale sale al 30% nei soggetti non fumatori che sviluppano BPCO]
- ✓ **l'inquinamento atmosferico** contribuisce al carico totale di particelle inalate dal polmone, sebbene abbia apparentemente un effetto relativamente scarso nel provocare la BPCO

BPCO: FATTORI DI RISCHIO

<i>Tipo</i>	<i>Fonte</i>	<i>Effetti sulla salute</i>
Ozono	<ul style="list-style-type: none">• Reazioni fotochimiche in relazione al traffico auto-veicolare	<ul style="list-style-type: none">• Decremento della funzione polmonare• Iperreattività bronchiale• Aumento della prevalenza di sintomi respiratori• Incremento del tasso di ospedalizzazione per patologie respiratorie• Riduzione della tolleranza allo sforzo
Ossido nitrico	<ul style="list-style-type: none">• Attività di combustione• Traffico autoveicolare	<ul style="list-style-type: none">• Iperreattività bronchiale• Decremento della funzione polmonare• Aumento dei sintomi respiratori• Riduzione della tolleranza allo sforzo
Anidride solforosa	<ul style="list-style-type: none">• Combustione di carburanti, prevalentemente industriali• Traffico autoveicolare	<ul style="list-style-type: none">• Decremento della funzione polmonare• Aumento della prevalenza di sintomi respiratori• Aumento della mortalità per patologia respiratoria• Incremento del numero di visite in regime d'urgenza per cause respiratorie
Particolato sospeso respirabile	<ul style="list-style-type: none">• Traffico auto-veicolare• Attività industriale	<ul style="list-style-type: none">• Decremento della funzione polmonare• Aumento della prevalenza di sintomi /malattie respiratori• Incremento della mortalità per patologia cardiorespiratoria• Esacerbazioni dell'asma bronchiale
Monossido di carbonio	<ul style="list-style-type: none">• Combustione di propellenti	<ul style="list-style-type: none">• Ridotta tolleranza allo sforzo

BPCO: FATTORI DI RISCHIO

	<i>Rischi relativi (intervallo di confidenza al 95%)*</i>			
	<i>Tosse o espettorato cronici</i>		<i>Anormalità di uno o più indici della curva flusso-volume</i>	
	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>
Fumo di tabacco	1,84 (1,04–3,24)	–	1,52 (1,00–2,32)	–
Pacchetti-anni	1,22 (1,10–1,36)	2,34 (1,67–3,27)	1,18 (1,07–1,30)	1,25 (0,97–1,60)
Infezioni respiratorie nell'adolescenza-età adulta	2,12 (1,46–3,09)	6,37 (3,89–10,43)	1,47 (1,03–2,09)	–
Storia familiare di BPCO	1,96 (1,24–3,09)	–	1,69 (1,13–2,55)	–
Esposizione occupazionale	1,68 (1,22–2,31)	–	–	–
Età	1,27 (1,09–1,48)	–	1,28 (1,13–1,46)	1,71 (1,48–1,98)

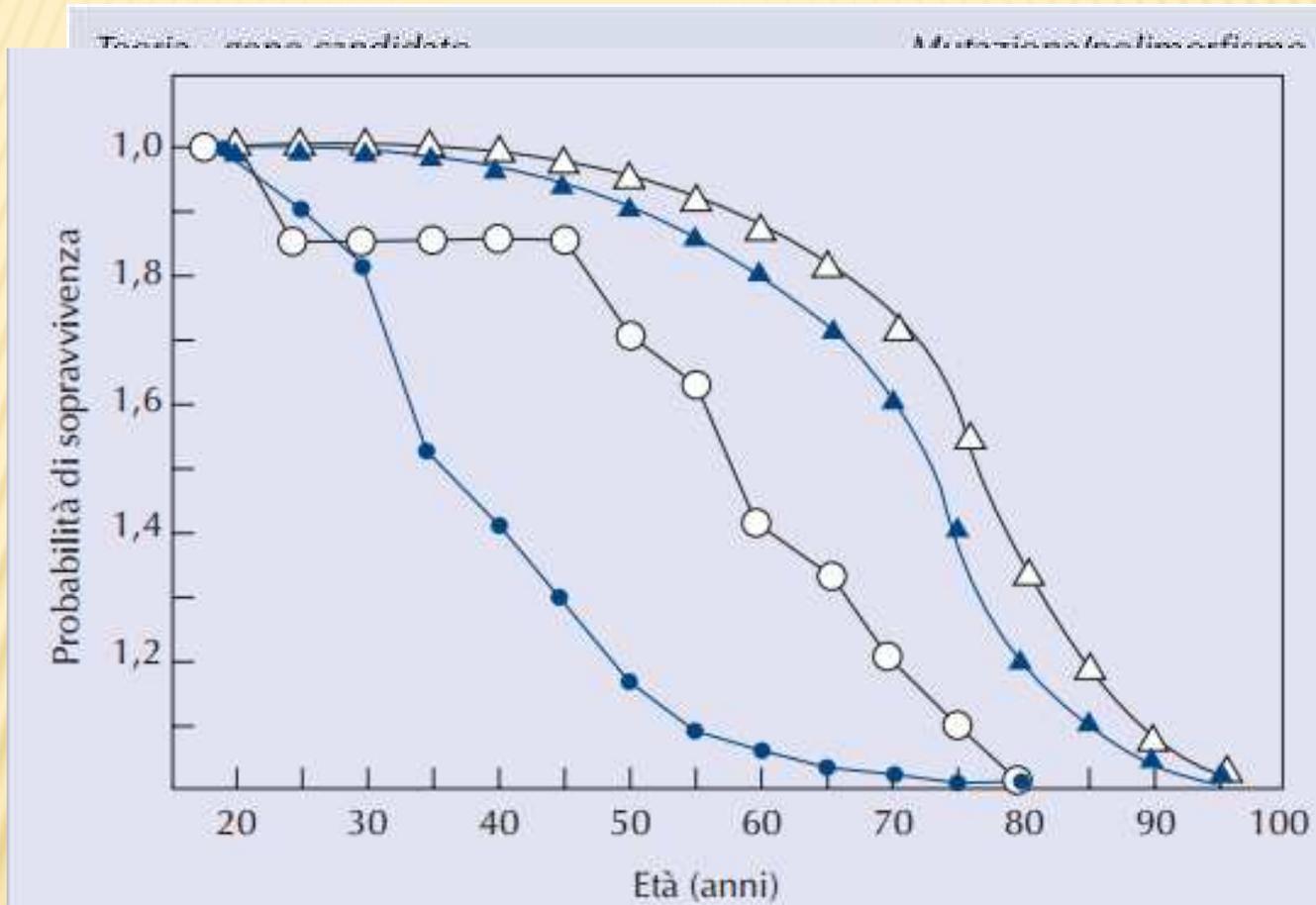


BPCO: FATTORI DI RISCHIO

Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il **deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina**, che offre un modello di come altri fattori di rischio genetici si pensa contribuiscano alla BPCO.

In aggiunta, qualsiasi fattore che influenzi la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia (basso peso alla nascita, infezioni respiratorie, etc.) può aumentare il rischio individuale di sviluppare la BPCO.

BPCO: FATTORI DI RISCHIO



Il gene l' α 1-antitripsia è mappato sul cromosoma 14q32.1 e il suo difetto è una condizione rara che interessa prevalentemente i soggetti caucasici di origine nord-europea. La sua incidenza è massima nei paesi scandinavi, interessando 1 soggetto/1.600 nati vivi, e nei soggetti nord americani.

BPCO: fattori di rischio

AMBIENTALI (modificabili)

Fumo di sigaretta (attivo, passivo, materno)
Inquinamento outdoor, indoor
Esposizione professionale (polveri organiche/inorganiche)
Stato socioeconomico/povertà
Nutrizione (alcol, dieta povera di vitamine antiossidanti)
Infezioni (anche in età infantile)

INDIVIDUALI (non modificabili)

Deficienza alfa1-antitripsina
Altri fattori genetici (GSTM1, TGFB1, TNF, SOD3)
Età
Comorbidità
Sesso Femminile ?
Basso peso alla nascita

BPCO: DIAGNOSI

✘ La diagnosi, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia si basa sul sospetto (fumatore o ex fumatore e > 40 anni).

✘ Semplici domande di screening:

1. Hai tosse o catarro frequentemente?
2. Fai più fatica a respirare rispetto ai tuoi coetanei?
3. Hai limitato l'attività fisica perché fai fatica a respirare?

La presenza di almeno 1 di queste condizioni dovrebbe porre indicazione ad esecuzione di indagine strumentale

SINTOMI

×**Dispnea**: Sintomo invalidante che è presente nella totalità dei pazienti descritta come una sensazione di aumentato sforzo a respirare, di pesantezza, di “fame d’aria” o di respiro ansimante

×**Tosse**: primo sintomo che insorge in corso di BPCO considerato una conseguenza dell’esposizione al fumo; la tosse riferita può non essere produttiva

×**Iperproduzione di espettorato**: comunemente di piccole quantità, ma estremamente denso. La durata della produzione di escreato (almeno 3 mesi) rientra nei criteri diagnostici

×**Respiro sibilante e costrizione toracica**: sintomi aspecifici che possono variare in base ai giorni oppure nel corso della stessa giornata.

×**Altri sintomi associati**:

- *Astenia*
- *Calo ponderale ed anoressia*
- *Sincope conseguente alla tosse*
- *Fratture costali talvolta asintomatiche*
- *Edemi declivi (cuore polmonare cronico)*
- *Depressione e/o di ansia*

Diagnosi

SINTOMI

Dispnea

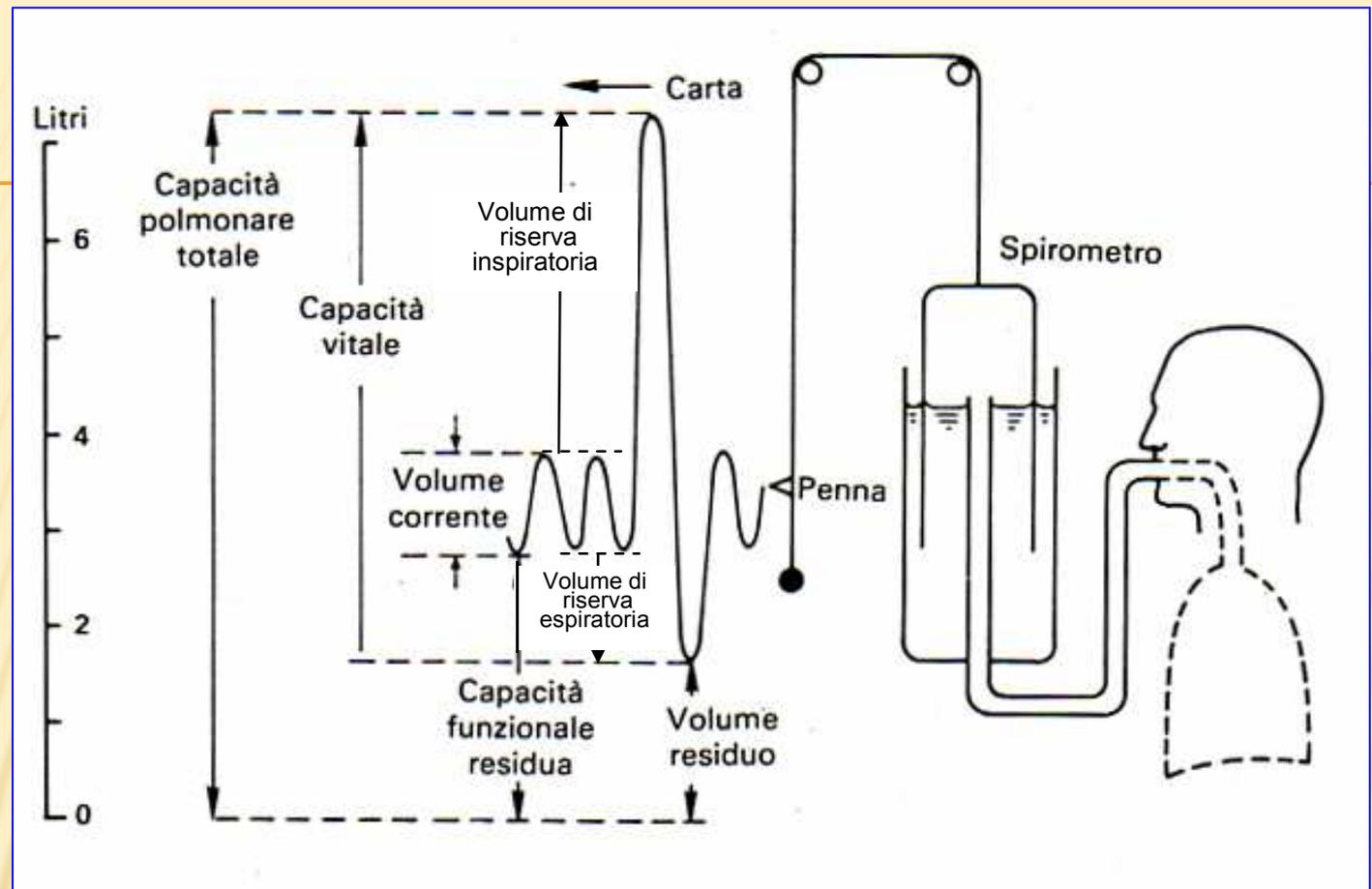
Tosse cronica
Espettorato cronico

FATTORI DI RISCHIO

Fumo di tabacco
Esposizione lavorativa
Inquinamento domestico
o ambientale

SPIROMETRIA:
indispensabile per porre diagnosi di BPCO

LA SPIROMETRIA



TV = volume corrente (Tidal Volume)

VC = capacità vitale (Vital Capacity)

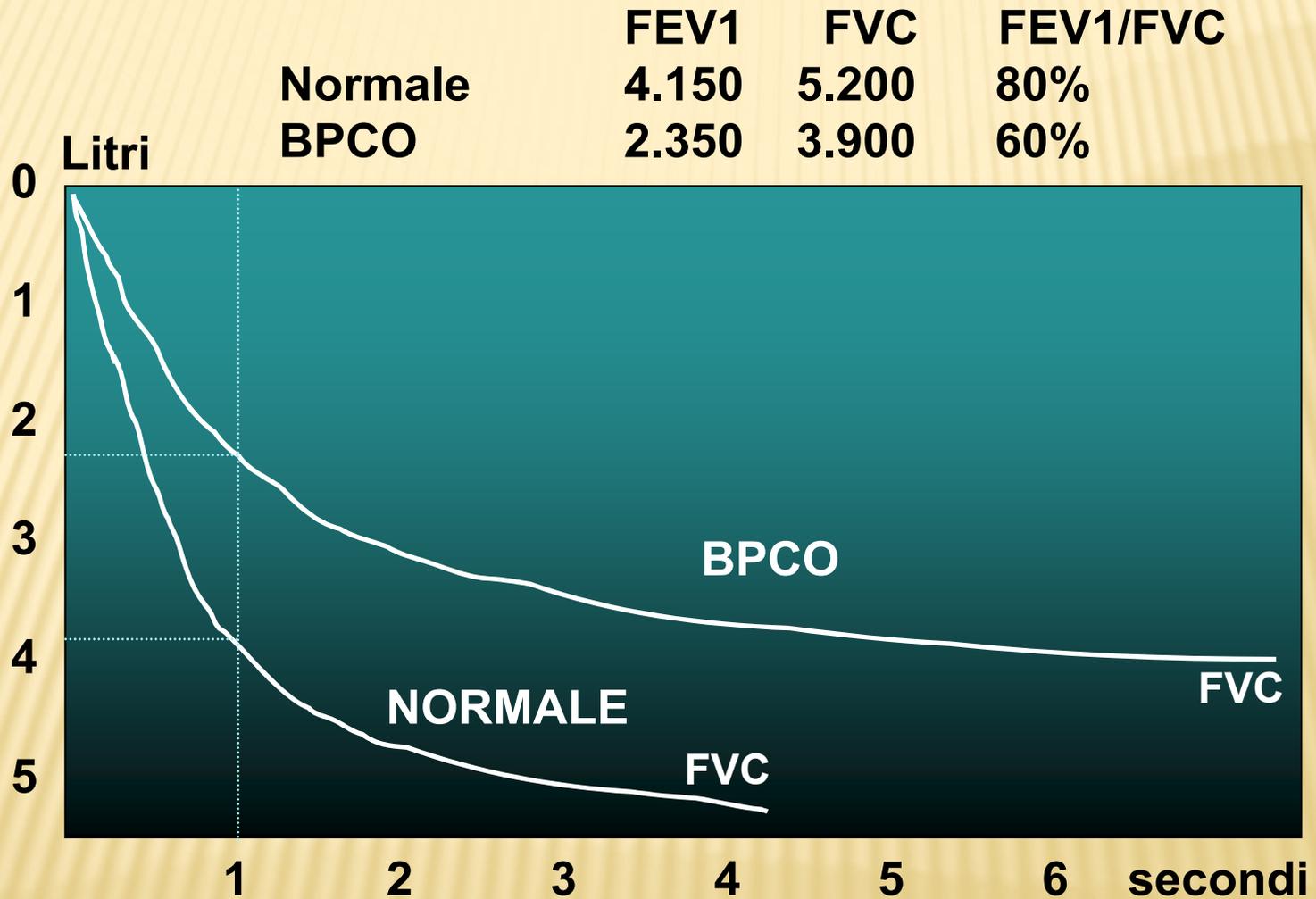
RV = volume residuo (Residual Volume)

TLC = capacità polmonare totale (Total Lung Capacity)

FRC = capacità funzionale residua (Functional Residual Capacity)

$\%RV/TLC$ = Indice di iperdistensione

BPCO: diagnosi



FEV1 = volume espiratorio forzato al 1 sec

FVC = capacità vitale forzata

Tutti i pazienti con un valore di VEMS inferiore al 40% del predetto o con segni clinici suggestivi di insufficienza respiratoria o di scompenso cardiaco destro dovrebbero essere sottoposti ad **emogasanalisi arteriosa** per determinare la pressione parziale dei gas nel sangue

pH	↔ ↓
pCO ₂	↑
pO ₂	↓
HCO ₃ ⁻	↔ ↓

Tipo di campione	Arterioso		
T	37,0 °C		
FO ₂ (l)	21,0 %		
Valori gas ematici			
↓ pH	7,211		[7,360 - 7,440]
↑ pCO ₂	78,0	mmHg	[32,0 - 48,0]
↓ pO ₂	30,5	mmHg	[83,0 - 108]
Valori ossimetrici			
ctHb	12,0	g/dL	[-]
sO ₂	43,1	%	[-]
FO ₂ Hb	42,5	%	[-]
FCOHb	1,1	%	[-]
FHHb	56,2	%	[-]
FMetHb	0,2	%	[-]

EGA nel nostro paziente

BPCO: CLASSIFICAZIONE

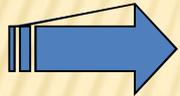


Figura 2. Classificazione spirometrica di gravità della BPCO basata sul VEMS post-broncodilatatore

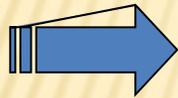
Stadio I: Lieve	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS \geq 80% del predetto
Stadio II: Moderata	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 50% \leq VEMS <80% del predetto
Stadio III: Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 30% \leq VEMS <50% del predetto
Stadio IV: Molto Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS <30% del predetto o VEMS <50% del predetto con insufficienza respiratoria cronica

Lieve limitazione al flusso aereo e, a volte, tosse ed escreto
In questo stadio il soggetto in genere non è consapevole della malattia

BPCO: CLASSIFICAZIONE

Figura 2. Classificazione spirometrica di gravità della BPCO basata sul VEMS post-broncodilatatore

Stadio I: Lieve	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS ≥ 80% del predetto
Stadio II: Moderata	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 50% ≤ VEMS <80% del predetto
Stadio III: Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 30% ≤ VEMS <50% del predetto
Stadio IV: Molto Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS <30% del predetto o VEMS <50% del predetto con insufficienza respiratoria cronica



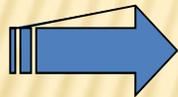
Sensibile limitazione al flusso aereo con dispnea tipicamente da sforzo. Talvolta presenti tosse ed escreato

In questo stadio tipicamente il soggetto si accorge della dispnea cronica o della particolare gravità dei sintomi in corso di banale flogosi (riacutizzazione)

BPCO: CLASSIFICAZIONE

Figura 2. Classificazione spirometrica di gravità della BPCO basata sul VEMS post-broncodilatatore

Stadio I: Lieve	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS \geq 80% del predetto
Stadio II: Moderata	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 50% \leq VEMS <80% del predetto
Stadio III: Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 30% \leq VEMS <50% del predetto
Stadio IV: Molto Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS <30% del predetto o VEMS <50% del predetto con insufficienza respiratoria cronica

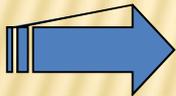


- Ulteriore peggioramento della limitazione al flusso aereo con ridotta tolleranza allo sforzo, affaticabilità, riacutizzazioni ripetute
 - In questo stadio inizia un forte impatto sulla qualità di vita del paziente

BPCO: CLASSIFICAZIONE

Figura 2. Classificazione spirometrica di gravità della BPCO basata sul VEMS post-broncodilatatore

Stadio I: Lieve	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS \geq 80% del predetto
Stadio II: Moderata	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 50% \leq VEMS <80% del predetto
Stadio III: Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• 30% \leq VEMS <50% del predetto
Stadio IV: Molto Grave	<ul style="list-style-type: none">• VEMS/CVF <0.7• VEMS <30% del predetto o VEMS <50% del predetto con insufficienza respiratoria cronica



Grave limitazione con comparsa di insufficienza respiratoria ipossica (tipo 1) con PaO₂ < 60 mmHg o anche ipercapnica (tipo 2) con PaCO₂ > 50 mmHg in aria ambiente
In questo stadio compaiono le complicanze cardiache (CPC) con insufficienza destra, > pressione giugulare e comparsa di edemi declivi

mMRC score

Rispondere ad una sola domanda

mMRC Livello 0: mi manca il respiro solo sotto sforzo intenso

mMRC Livello 1: mi manca il respiro quando cammino di fretta in pianura o cammino in salita

mMRC Livello 2: a causa della mancanza di respiro cammino più piano dei miei coetanei o sono costretto a fermarmi quando cammino al mio passo in pianura

mMRC Livello 3: sono costretto a fermarmi per riprendere il respiro dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino al mio passo in pianura

mMRC Livello 4: la mancanza di respiro è tale che non posso uscire di casa e/o mi manca il respiro per manovre semplici quali vestirmi o svestirmi

CAT score

Esempio: Sono molto contento (0) **X** (1) (2) (3) (4) (5) Sono molto triste

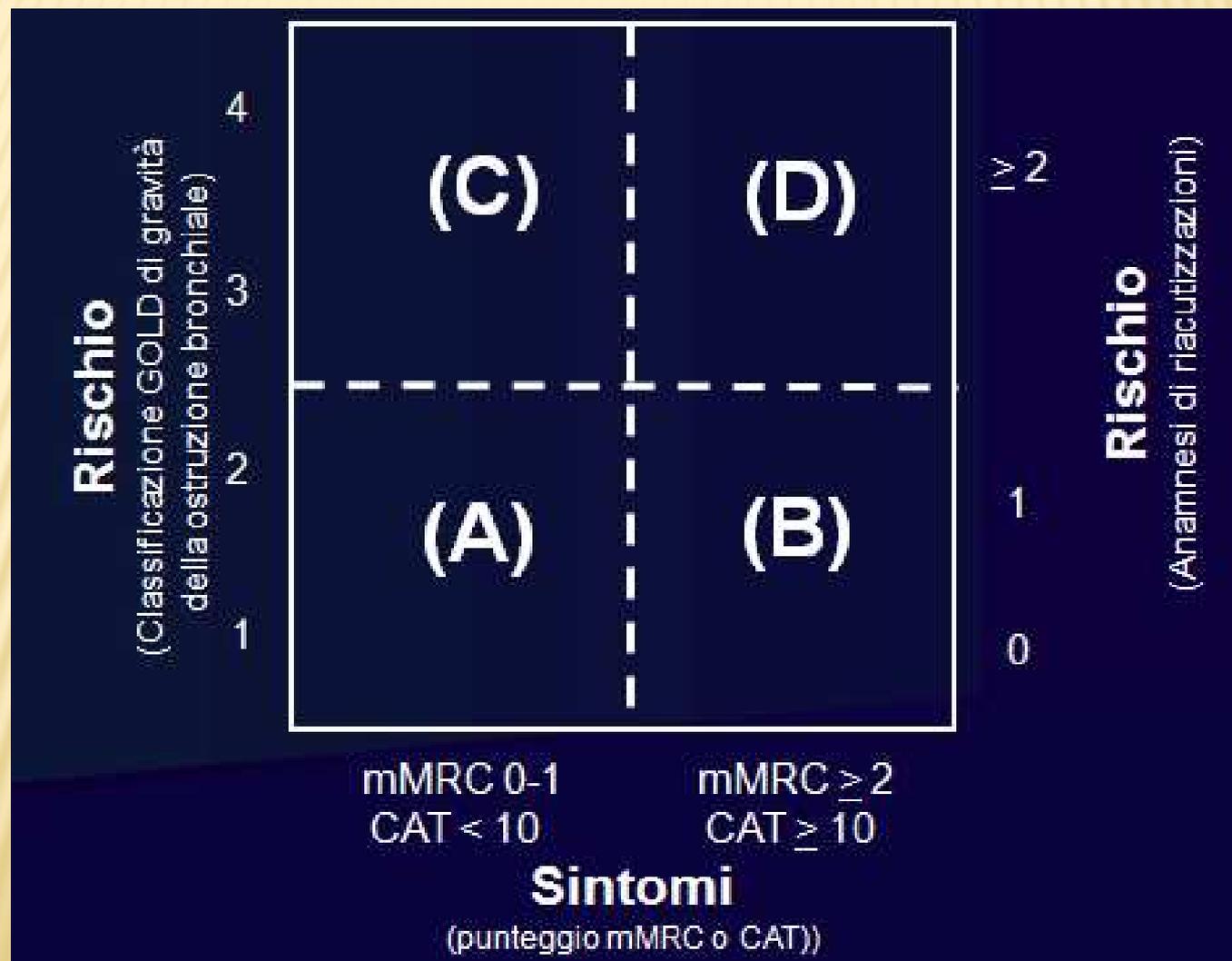
PUNTEGGIO

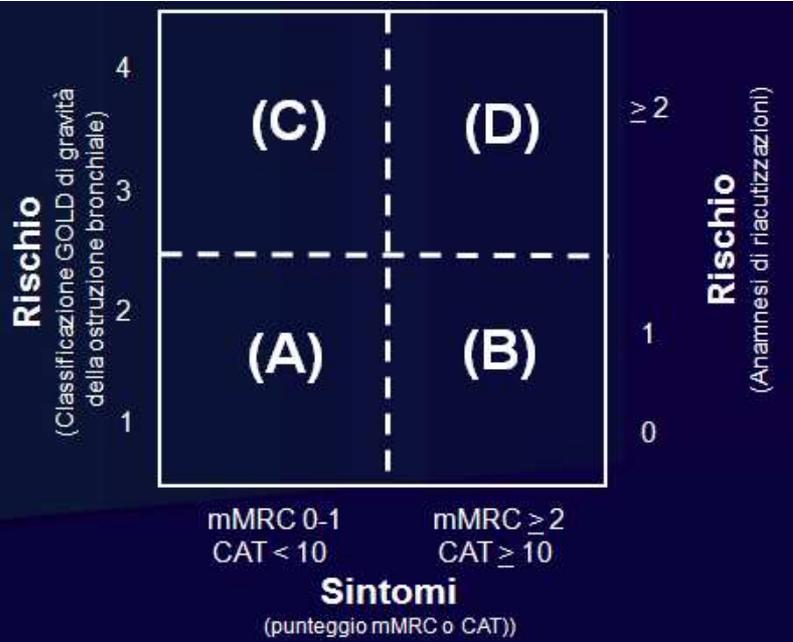
Non tossisco mai (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco) (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia (0) (1) (2) (3) (4) (5)	Non ho nessuna energia	
PUNTEGGIO TOTALE		

L'interpretazione

Punteggio CAT	Impatto della BPCO sulla vita del paziente
> 30	Molto alto
> 20	Alto
10-20	Medio
< 10	Basso

BPCO: CLASSIFICAZIONE





Nel valutare il rischio, tenere in considerazione il valore più alto fra gravità della ostruzione bronchiale o storia di riacutizzazioni

Paziente	Caratteristiche	Classificazione Spirometrica	Riacutizzazioni /anno	mMRC	CAT
A	Basso rischio Sintomi lievi	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Basso rischio Sintomi gravi	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Alto rischio Sintomi lievi	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Alto Rischio Sintomi gravi	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

BPCO: TERAPIA

- **Smettere di fumare** modifica la storia naturale della malattia, e gli operatori sanitari dovrebbero sempre e comunque consigliare in primo luogo a smettere di fumare a pazienti che ancora fumano
- Sia l'uso di farmaci che i **sostituti della nicotina** consentono di aumentare la durata dell'astinenza dal fumo di tabacco
- In tutti i pazienti affetti da BPCO **l'attività fisica** risulta benefica e va ripetutamente incoraggiato

✘Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nel trattamento della BPCO si è dimostrato efficace nel modificare il progressivo peggioramento della funzionalità respiratoria.

✘La terapia farmacologica è tuttavia importante per migliorare i sintomi e/o ridurre le complicanze della malattia

BPCO: TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELLA FASE DI STABILITÀ

Paziente	Essenziale	Raccomandato	Secondo le linee guida locali
A	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico)	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica
B, C, D	Cessazione del fumo di sigaretta (può includere il trattamento farmacologico) Riabilitazione respiratoria	Attività fisica	Vaccinazione antinfluenzale Vaccinazione antipneumococcica

BPCO: TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA FASE DI STABILITÀ

Paziente	Prima scelta	Seconda scelta	Scelte alternative
A	SAMA prn o SABA prn	LAMA o LABA o SABA e SAMA	Teofillina
B	LAMA o LABA	LAMA e LABA	SABA e/o SAMA Teofillina
C	ICS + LABA o LAMA	LAMA e LABA	PDE4-inh. SABA e/o SAMA Teofillina
D	ICS + LABA o LAMA	ICS + LAMA o ICS + LABA + LAMA o ICS+LABA e inibitori PDE4 o LAMA + LABA o LAMA + inibitori PDE4	Carbocisteina SABA e/o SAMA Teofillina

SAMA=antimuscarinici a breve durata d'azione
SABA=B2agonisti a breve durata d'azione
ICS= cortisteroidi inalatori

LAMA=antimuscarinici a lunga durata d'azione
LABA=B2agonisti a lunga durata d'azione
PDE4= l'inibitore della fosfodiesterasi-4

BPCO riacutizzata: trattamento iniziale

*Trattamento farmacologico:
l'approccio "ABC"*

Antibiotici

Broncodilatatori

Cortisonici

Antibiotici (cl B se presenti indicazioni)

- minor rischio di fallimento (forme severe)
- non sicuro beneficio di un breve ciclo

Broncodilatatori (cl A)

- migliorano i sintomi e la FEV1
- non ci sono differenze fra le molecole della stessa classe
- le combinazioni di farmaci di classe diverse sono vantaggiose
- non c'è differenza tra dispenser e nebulizzazione
- vantaggioso un aumento delle dosi e delle frequenze di somministrazione

Corticosteroidi sistemici (cl A)

- migliorano FEV1 e PaO2 nelle forme moderato-severe
- riducono i fallimenti, le recidive, i tempi di degenza
- effetti collaterali

Teofillina (cl B, solo in casi refrattari)

- lieve miglioramento dei sintomi e PFR
- effetti collaterali?

ISTRUZIONI PER O₂-TERAPIA IN BPCO

Tabella 1 - Dispositivi per ossigenoterapia e loro caratteristiche

<u>DISPOSITIVO</u>	<u>FLUSSO O₂</u>	<u>CONCENTRAZ. OSSIGENO</u>	<u>IMPIEGO</u>
<u>BASSO FLUSSO</u>			
Cannula nasale	1lt/min.	21-24%	<u>BPCO riacutizzata (24-28%)</u> . - Patologie non critiche. Insufficienza respiratoria mista in pazienti che non tollerano la maschera facciale
	2lt/min	24-28%	
	3lt/min	28-34%	
	4lt/min	31-38%	
Maschera semplice	5-6lt/min.	40%	Traumi senza segni di shock - patologie internistiche
	6-7-1lt/min	50%	
	7-8lt/min	60%	
Maschera con reservoir (riventilazione parziale)	6-10lt/min.	60-80%	Traumi - Intossicazione da CO - shock - EPA - emorragie severe
	10-15lt/min	80-90%	
<u>ALTO FLUSSO</u>			
Maschera Venturi	2/min	24% (racc.	<u>BPCO</u> - altre mal. respiratorie
	4lt/min	28% (racc.	
	6lt/min	31% (racc.	
	8lt/min	35% (racc.	
	10lt/min	40% (racc. blu)	
	12lt/min	50% (racc.	
	15lt/min	60% (racc. rosa)	

Cannule nasali: novità?

American Journal of Emergency Medicine 33 (2015) 1344–1349

Contents lists available at ScienceDirect



American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem



Original Contribution

Changes in arterial blood gases after use of high-flow nasal cannula therapy in the ED☆☆☆☆



Jin Hee Jeong, MD, Dong Hoon Kim, MD, PhD*, Seong Chun Kim, MD, Changwoo Kang, MD, Soo Hoon Lee, MD, Tae-Sin Kang, MD, Sang Bong Lee, MD, Sang Min Jung, MD, Dong Seob Kim, MD

Department of Emergency Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju-si, Gyeongsangnam-do, Republic of Korea

Table 2

Arterial blood gas analysis and respiratory rate

	Total patients (n = 81)			Hypercapnia group (n = 46)			Nonhypercapnia group (n = 35)		
	Before-HFNC ABG	After-HFNC ABG	P	Before-HFNC ABG	After-HFNC ABG	P	Before-HFNC ABG	After-HFNC ABG [§]	P
Paco ₂ , mm Hg (±SD)	54.7 (±26.4)	51.3 (±25.8)	.02	73.2 (±20.0)	67.2 (±23.4)	.02	30.3 (±6.5)	30.4 (±6.7)	.84
Pao ₂ , mm Hg (±SD)	64.7 (±33.3)	80.0 (±31.4)	<.01	71.6 (±40.0)	85.0 (±34.7)	.02	55.5 (±18.3)	73.4 (±25.4)	<.01
pH (±SD)	7.33 (±0.10)	7.35 (±0.10)	<.01	7.28 (±0.08)	7.31 (±0.08)	<.01	7.40 (±0.09)	7.40 (±0.10)	.24
HCO ₃ ⁻ , mmol/L (±SD)	26.6 (±9.4)	26.2 (±9.3)	.47	32.9 (±7.0)	32.0 (±7.9)	.21	18.2 (±4.1)	18.7 (±4.2)	.22
SpO ₂ , % (±SD)	83.5 (±14.4)	92.0 (±7.3)	<.01	82.5 (±17.2)	91.9 (±7.4)	<.01	84.7 (±9.8)	92.0 (±7.3)	<.01
Respiratory rate	26.4 (±6.4)	25.4 (±6.2)	.10	24.7 (±5.8)	23.6 (±5.2)	.03	28.5 (±6.4)	27.9 (6.5)	.56

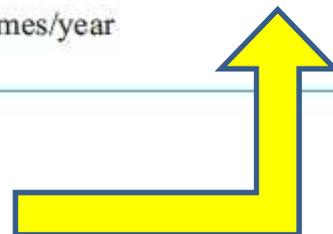
A. Antibiotico-terapia in BPCO riacutizzata

- ✓ Studi randomizzati controllati hanno dimostrato un modesto vantaggio del trattamento antibiotico nelle riacutizzazioni di BPCO (Saint et al, 1995)
- ✓ Correlazione tra purulenza dell'espettorato e presenza di infezione batterica (Stockley et al, 2000)
- ✓ Una review ha mostrato che la terapia antibiotica riduce la mortalità a breve termine del 77%, il fallimento terapeutico del 53% e una purulenza dell'espettorato del 44% (Ram et al, 2006)
- ✓ La ventilazione meccanica in assenza di terapia antibiotica si associa ad aumento della mortalità e ad un aumento delle polmoniti nosocomiali (Nouira.2001)
- ✓ La procalcitonina ($>0.5 \mu\text{g/L}$) può essere usata nella decisione di terapia antibiotica

Group	Patients' features	Possible pathogenic	Treatment options
A Exacerbation mild or uncomplicated	Age ≤ 65 years Exacerbations ≤ 4/year FEV1 > 50% of predicted	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> Virus	Macrolides (azitro, claritro) Amoxicillin/clavulanate Oral cephalosporins* If allergy to these or failure: levofloxacin or moxifloxacin
B Exacerbation moderate-to-severe (no risk factors for <i>P. aeruginosa</i>)	Age > 65 years FEV1 30-50 % of predicted Acute exacerbation > 4/year Important comorbidities	Group A + <i>Enterobacteriaceae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i>	Amoxicillin/clavulanate Levofloxacin, moxifloxacin ^o Cefotaxime, ceftriaxone
C Exacerbation moderate-to-severe (with risk factors for <i>P. aeruginosa</i>)	Previous detection of <i>P. aeruginosa</i> FEV1 < 30% of predicted Chronic corticosteroid therapy Antibiotic therapy more than 4 times/year	Gruppo B + <i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin/tazobactam or cefepime + Ciprofloxacin [#] or levofloxacin [^] or aminoglycoside

Risk factors for *P. aeruginosa*:

- Severe impairment of lung function (FEV1 < 30% of predicted)
- Recent hospitalization
- No. exacerbations of COPD > 3/year
- Corticosteroid therapy in the last 3 months
- Cycle of antibiotic therapy in the last 3 months
- Presence of bronchiectasis
- Previous isolation of *P. aeruginosa* (during exacerbation or less)



B. RIACUTIZZAZIONI DI BPCO ED BRONCODILATATORI

1. Broncodilatatori a breve durata:

- **β_2 agonisti**: salbutamolo (Ventolin, Broncovaleas), terbutalina (Bricanyl)
 - azione diretta sulla muscolatura liscia bronchiale
 - effetto inizia dopo 5', max dopo 30', cala dopo 2-3h, cessa dopo 4-6h
 - dose 5 mg (20 gtt) → 40-80 gtt
 - 0,25mcg/gt, puff 100mcg, discus 200mcg (Ventolin)
 - effetti collaterali (poco rilevanti in acuto ma attenzione alle dosi ripetute e in cronico): tachicardia, tremori, cefalea, crampi, allungamento del QT, ipokaliemia, agitazione

1. Broncodilatatori a breve durata:

- **anticolinergici**: ipratropio (Atem), ossitropio (Oxivent)
 - azione diretta sui recettori muscarinici
 - effetto inizia dopo 10-15', max dopo 30-60', cala dopo 2-3h, cessa dopo 4-6h
 - dose 0.5 mg da nebulizzare (max 40 gtt)
 - 0,25% sol, puff predosati
 - effetti collaterali (limitati in acuto ma attenzione alle dosi ripetute): secchezza fauci, nausea, stipsi, tachicardia, cefalea, glaucoma angolo acuto

C. RIACUTIZZAZIONI DI BPCO ED CORTICOSTEROIDI

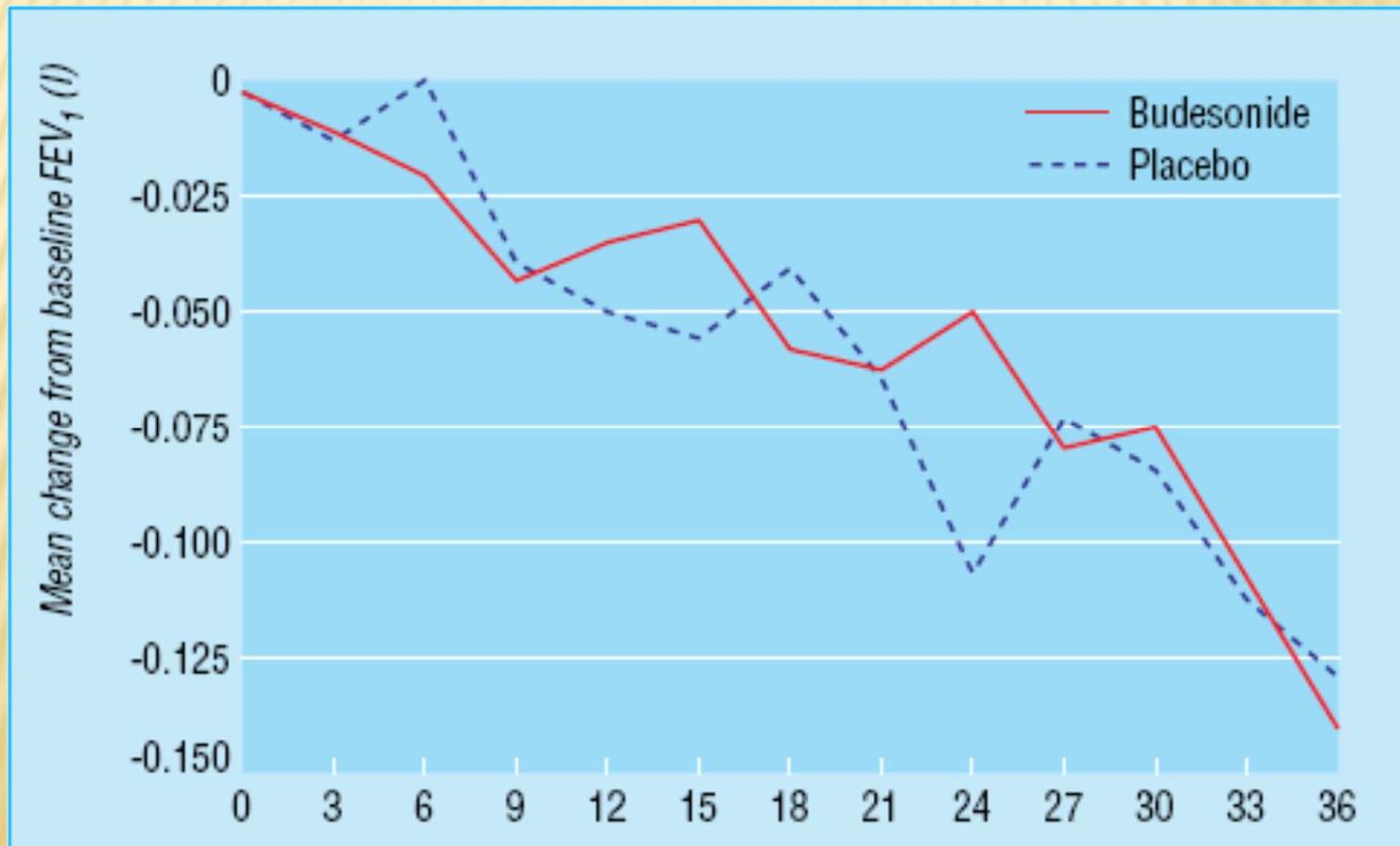
1. Corticosteroidi inalatori

- Beclometasone, budesonide, fluticasone

- il loro reale ruolo nel trattamento della BPCO stabile non è ancora chiaro soprattutto nelle forme lievi !!!
- sembra utile in pazienti con FEV1 <50%
- sembra possa diminuire la frequenza delle riacutizzazioni
- non hanno nessun ruolo nella risoluzione dell'attacco acuto in pz non in terapia corticosteroidea!!!

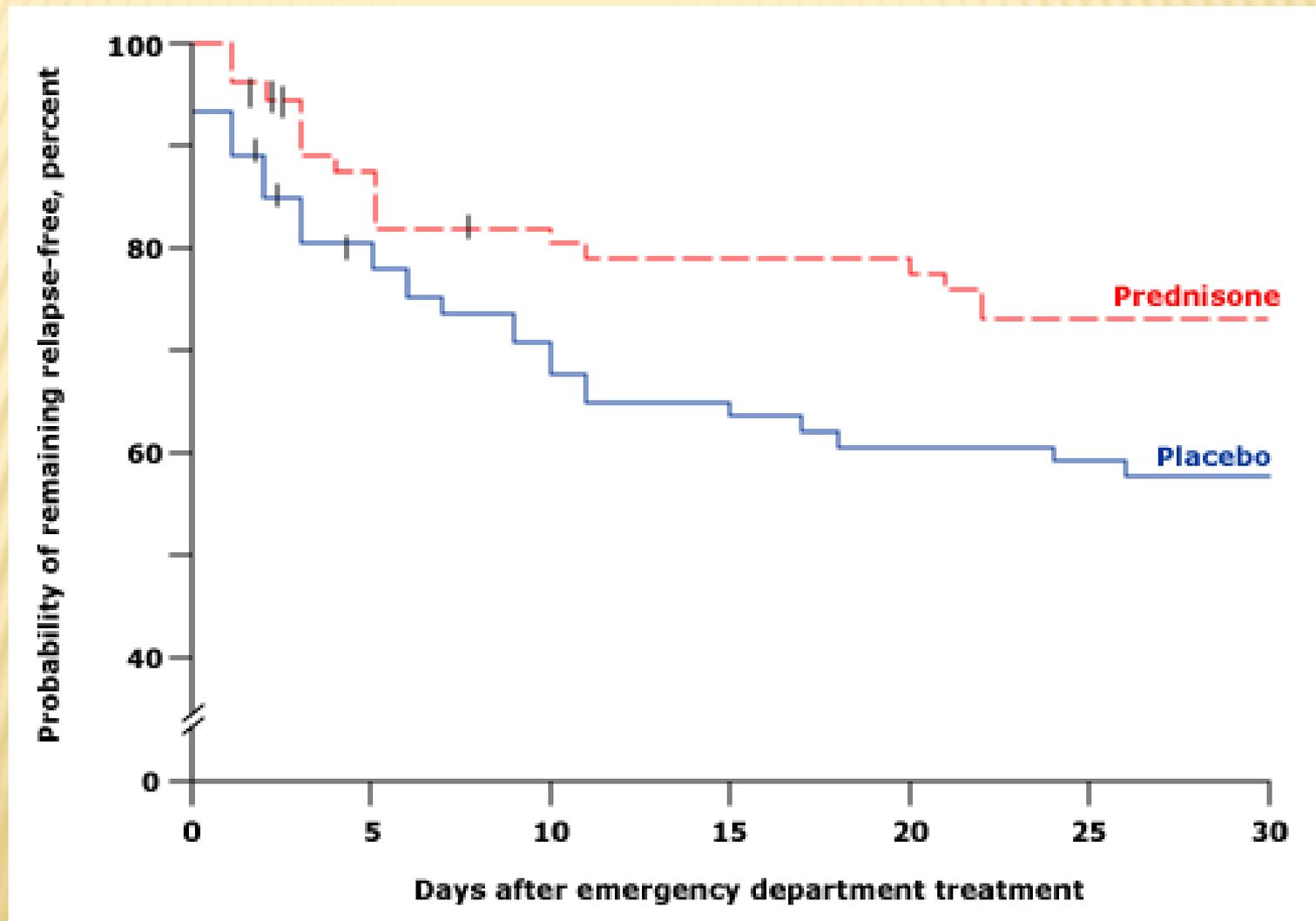
Corticosteroidi inalatori

Il loro reale ruolo nel trattamento della BPCO stabile non è ancora chiaro soprattutto nelle forme lievi !!!



BPCO riacutizzata

PROBABILITÀ DI RIACUTIZZAZIONE DI BPCO POST-DIMISSIONE NEL PAZIENTE TRATTATO CON PREDNISOLONE E PLACEBO



2. Corticosteroidi orali

prednisone (Deltacortene), metilprednisolone (Urbason, Medrol, Solumedrol),

- ruolo limitato nella BPCO stabile: pochi dati a favore e molti effetti collaterali....
- utile nelle riacutizzazioni in ambiente ospedaliero (metilprednisolone 0,5 mg/kg x 4/die x 3 gg).
- gestione domiciliare: iniziare con 30-40 mg/die per almeno 7 gg di terapia a scalare.
- riduce le ri-ospedalizzazioni

RIACUTIZZAZIONI DI BPCO ED ALTRI FARMACI

Teofillinici

- il loro reale ruolo è scaduto a farmaci di seconda scelta usato e.v. nelle BPCO riacutizzate
- modesto effetto broncodilatatore ma sembra dotato di attività antiflogistica
- effetti collaterali: tachicardia, aritmie, nausea, vomito, dolore addominale e diarrea

Mucolitici (cl A)

- utili in caso di tosse produttiva → attenzione negli anziani

...NEL NOSTRO PAZIENTE

- ✓ Antibiotico
- ✓ Cortisone
- ✓ Aerosol con broncodilatatore
- ✓ O₂-terapia
- ✓ Potevamo aggiungere qualcosa?

**BPCO riacutizzata:
se la terapia medica
non basta?**

Trattamento ventilatorio
con c-PAP



...C-PAP: NON C'È IN REPARTO PERÒ...

× *Criteria di esclusione per l'utilizzo della c-PAP*

- + Arresto respiratorio
- + Instabilità emodinamica (ipotensione, aritmie gravi, infarto miocardico)
- + Coma, paziente non collaborante
- + Secrezioni vischiose e/o abbondanti, incapacità di proteggere le vie aeree
- + Recente chirurgia facciale o addominale
- + Trauma facciale, anomalie naso faringee
- + Insufficienza multi-organo

Pneumotorace



Qualcosa in più...

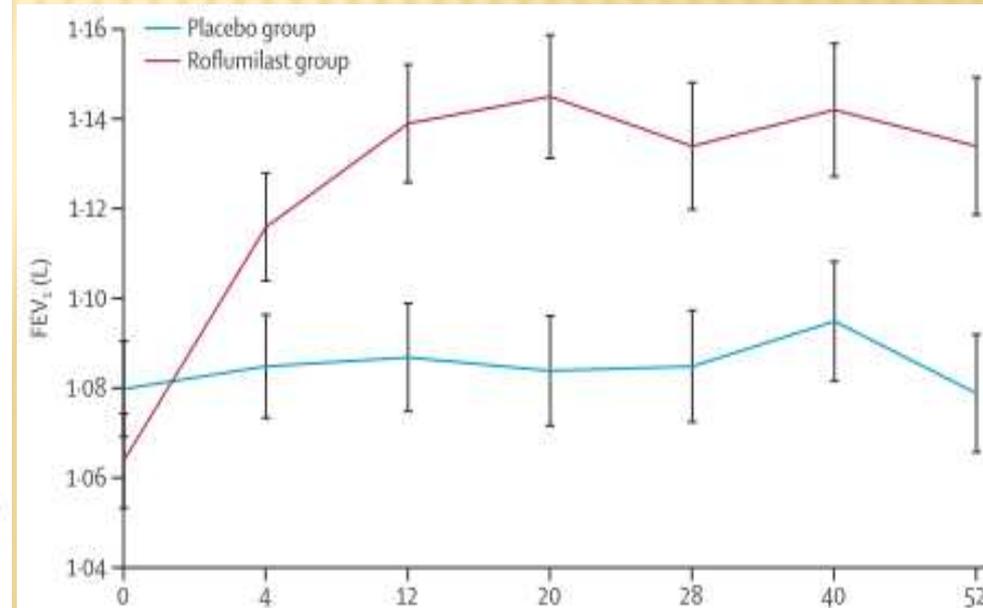
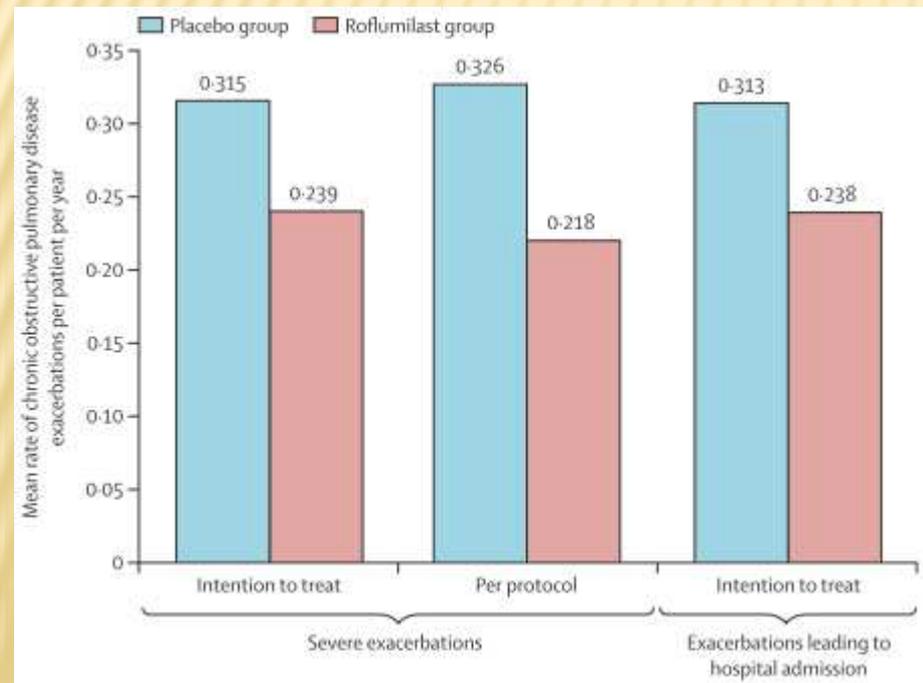


Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial

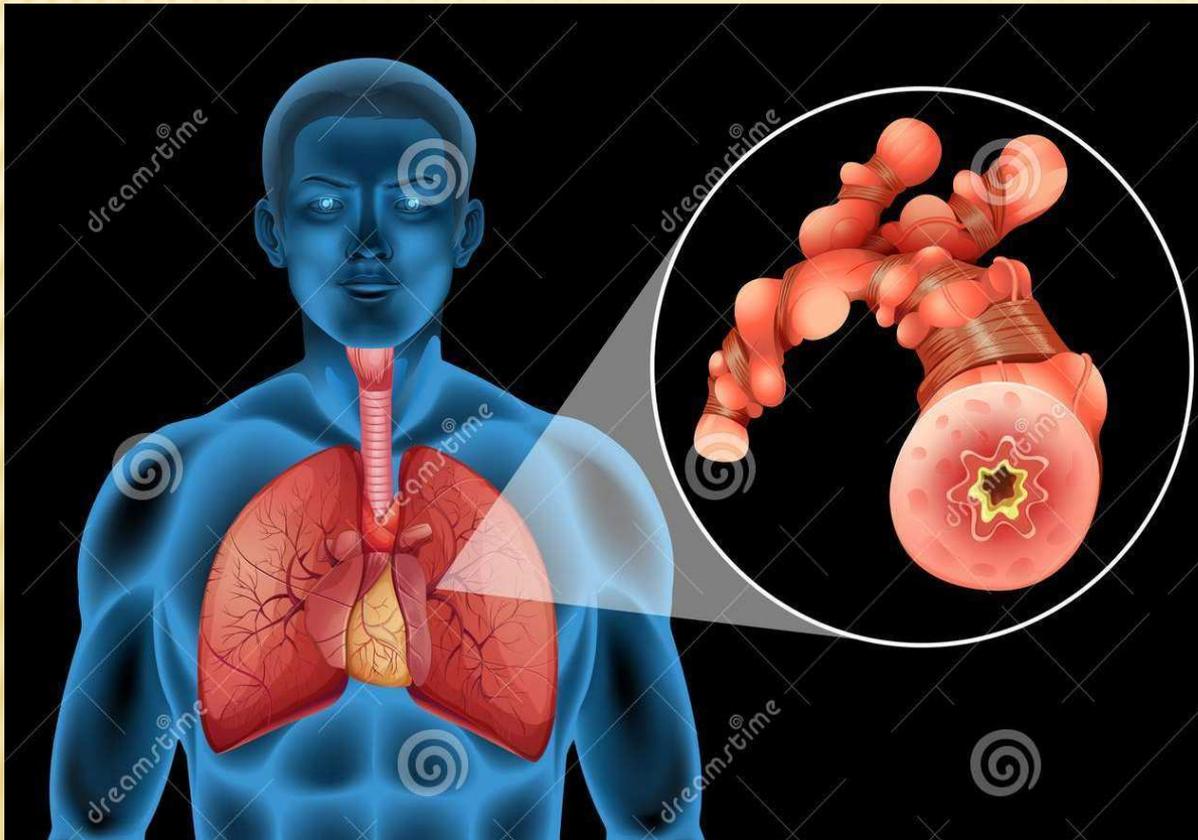
Fernando J Martinez*, Peter M A Calverley*, Udo-Michael Goehring, Manja Brose, Leonardo M Fabbri†, Klaus F Rabe†

Lancet 2015; 385: 857-66

inibitore selettivo a lunga durata d'azione della fosfodiesterasi 4



IL PZ CON BPCO IN PNEUMOLOGIA

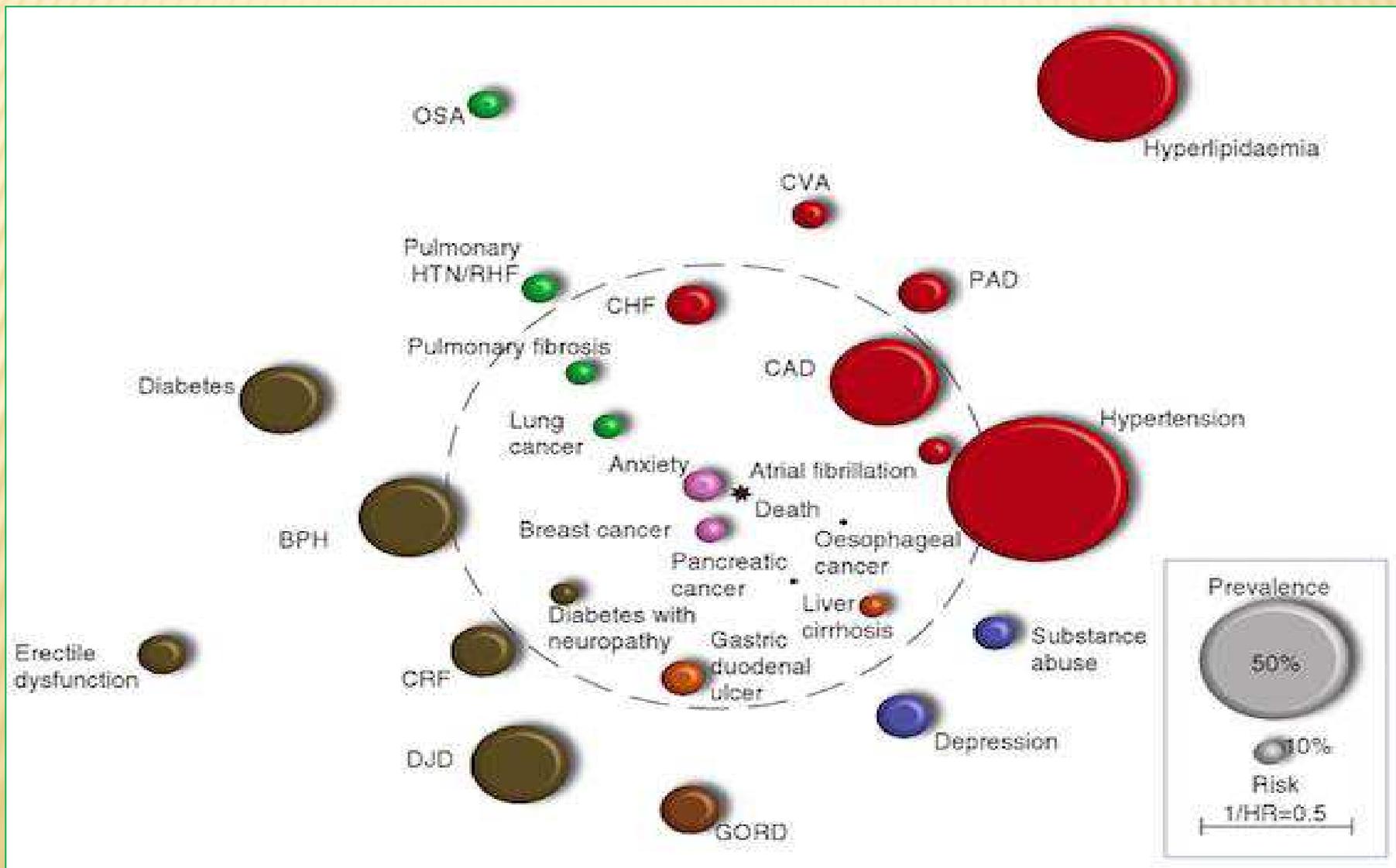


Paziente giovane

Ridotto numero di comorbidità

Approccio pneumocentrico

IL PZ CON BPCO IN MEDICINA INTERNA



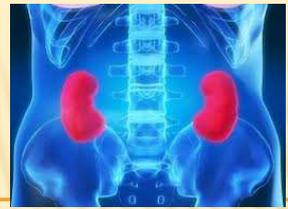
BPCO E COMORBILITÀ INTERNISTICHE

La BPCO non risulta essere una patologia isolata del parenchima polmonare ma data la sua patogenesi e la sua evoluzione cronica può associarsi a diverse patologie riguardanti diversi sistemi e apparati.

In particolare frequenti sono le complicanze a livello:

1. Renale
2. Cardiovascolare
3. Osteoarticolare
4. Gastrointestinale
5. Immunologico
6. Ematologico

CKD E BPCO



Una revisione della letteratura ha evidenziato come CKD e BPCO siano delle patologie estremamente interconnesse tra loro e frequentemente presenti contemporaneamente nei pazienti.

Mapel et al. hanno infatti evidenziato la presenza di CKD associata nel **6.3-22.2%** dei pazienti con BPCO.

Mortalità a breve termine

Cheng Y. Springerplus. 2014

Characteristics	Unadjusted OR	95% Confidence interval	P - value
DCI score			
0	1.0	-	<0.001
1	1.57	1.35-1.82	
2	1.83	1.55-2.16	
3	2.21	1.82-2.69	
4+	2.98	2.50-3.55	
Elixhauser comorbidity			
No comorbidity	1.0	-	-
Valvular disease	1.50	1.07-2.10	0.026
Paralysis	0.71	0.18-2.86	0.607
Neurological disorders	1.12	0.78-1.61	0.537
Other chronic lung disease	7.62	4.53-12.80	<0.001
Hypothyroidism	0.82	0.68-0.98	0.021
Renal failure	6.39	3.03-13.46	<0.001
AIDS	0.38	0.05-2.69	0.247
Lymphoma	1.71	0.96-3.05	0.095
Metastatic cancer	3.24	2.45-4.27	<0.001
Solid tumor w/out metastasis	2.10	1.66-2.67	<0.001
Rheumatoid arthritis	1.00	0.37-2.69	1.000
Weight loss	5.26	4.34-6.37	<0.001
Deficiency anemias	0.65	0.31-1.37	0.218
Psychoses	0.73	0.52-1.03	0.058
Depression	0.68	0.54-0.85	<0.001

CKD E BPCO

La presenza di CKD nei pazienti con BPCO rappresenta la seconda comorbidity associata a un incremento della mortalità intra-ospedaliera.

CKD E BPCO

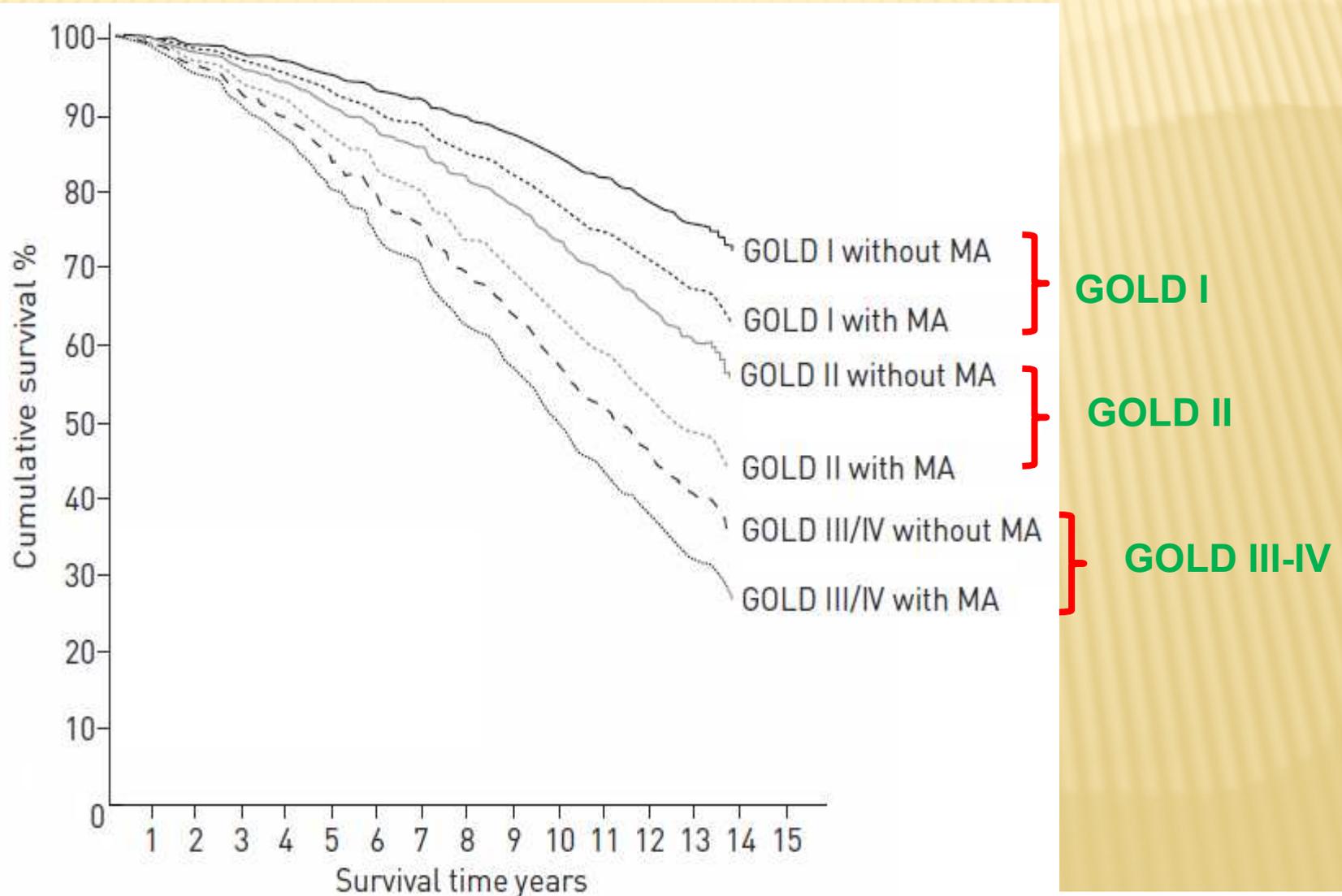
Mortalità dopo follow-up di 3.5 anni

Antonelli Incalzi R. Eur Respir J. 1997

Variables	Hazard rate (95% CI)	t-value	p-value
Age (per year)	1.04 (1.02–1.05)	4.88	0.00001
ECG signs of RVH or overload	1.76 (1.30–2.38)	3.67	0.0003
Chronic renal failure	1.79 (1.05–3.02)	2.16	0.032
ECG signs of ischaemic heart disease	1.42 (1.02–1.96)	2.10	0.037
FEV ₁ †	1.49 (0.97–2.27)	1.97	0.049

L'insufficienza renale cronica peggiora l'outcome dei pazienti con BPCO incrementando la mortalità di circa 80%

CKD E BPCO





BPCO

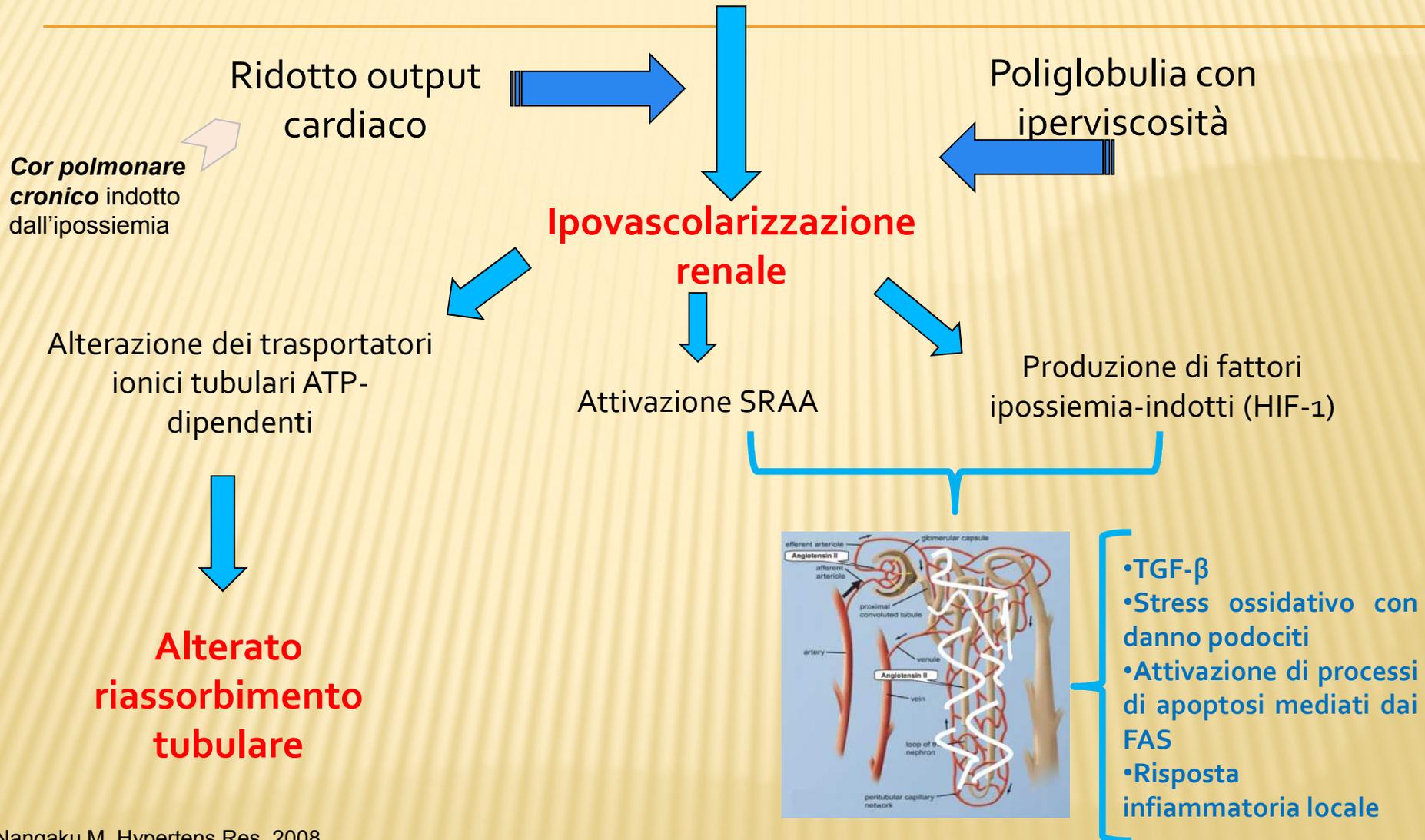


CKD

La BPCO e le alterazioni ad essa associate possono essere responsabili dello sviluppo o del peggioramento dei quadri di CKD per:

1. ipossiemia cronica
2. ipossiemia notturna isolata
3. ipercapnia cronica
4. tossici esogeni

1. IPOSSIEMIA CRONICA

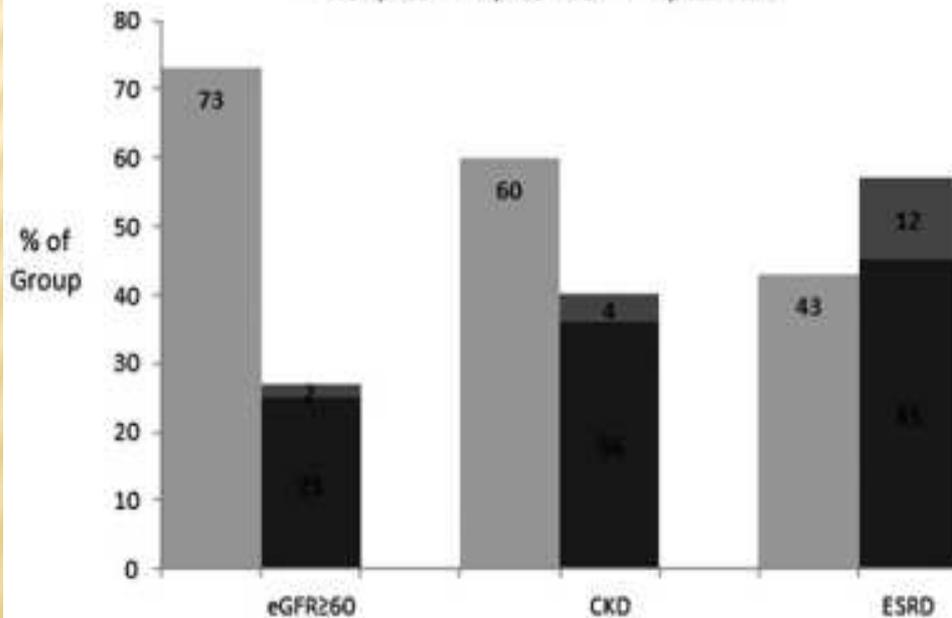


2. IPOSSIEMIA NOTTURNA ISOLATA

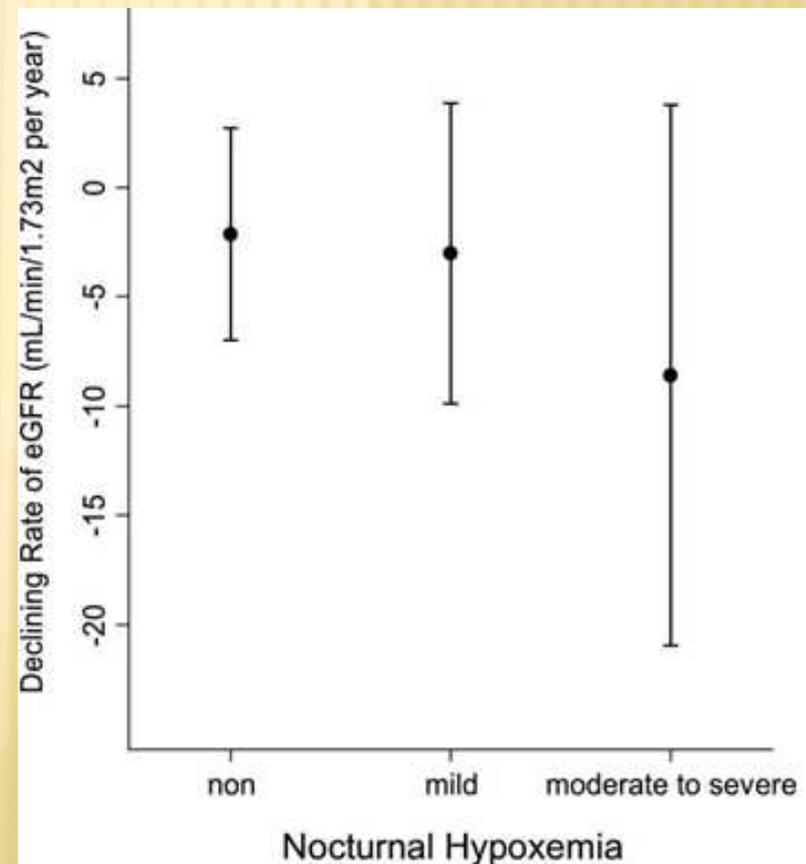
L'ipossiemia notturna isolata sembrerebbe essere strettamente correlata al rischio di presentare un'insufficienza renale cronica e ad una progressione della malattia stessa.

Sleep Apnea Prevalence (RDI \geq 15)

■ No Apnea ■ Apnea - OSA ■ Apnea - CSR

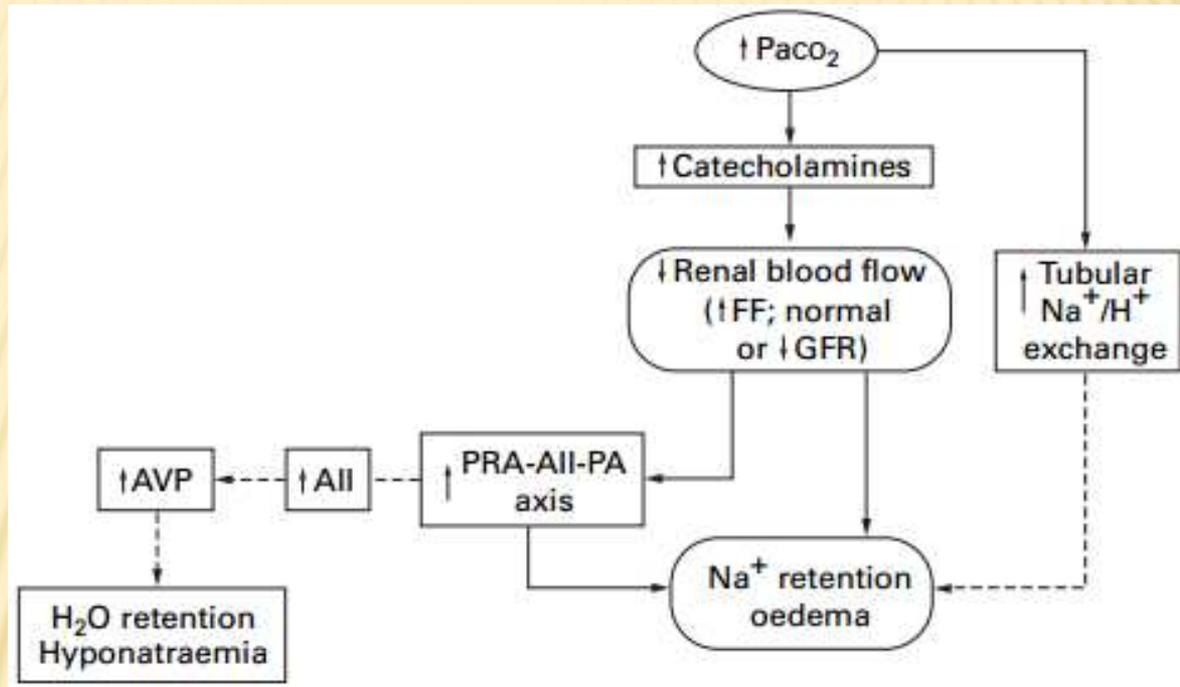


Nicholl DD. Chest. 2012



Sakaguchi Y. Clin J Am Soc Nephrol. 2013

3. IPERCAPNIA CRONICA



Meccanismo fisiopatologico alla base del danno è l'attivazione del SNA con ipovascularizzazione renale e secrezione non osmotica di vasopressina.

4. Fumo: FR per BPCO e CKD

Il fumo di sigaretta, importante fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO, sembra associarsi allo sviluppo di un danno renale conseguente ai diversi composti chimici di cui è composto:

➤ **Nicotina:**

proliferazione e ipertrofia delle cellule mesangiali (recettori acetilcolino-nicotinici)

attivazione SNA con ipertensione arteriosa → nefropatia ipertensiva

attivazione stress ossidativo → fibrosi, proteinuria e aterosclerosi

➤ **Piombo e cadmio:** attivazione stress ossidativo → analogo effetto della nicotina

➤ **Idrocarburi aromatici:** favoriscono attivazione di reazione anticorpale con

quadri di:

glomerulonefriti da anticorpi anti-membrana basale

tubulopatie renali

carcinogenesi renale

CKD



BPCO

La presenza di CKD sembrerebbe poter essere almeno dal punto di vista fisiopatologico responsabile dello sviluppo di BPCO, anche se nella pratica clinica ne rappresenta un fattore aggravante a seguito di:

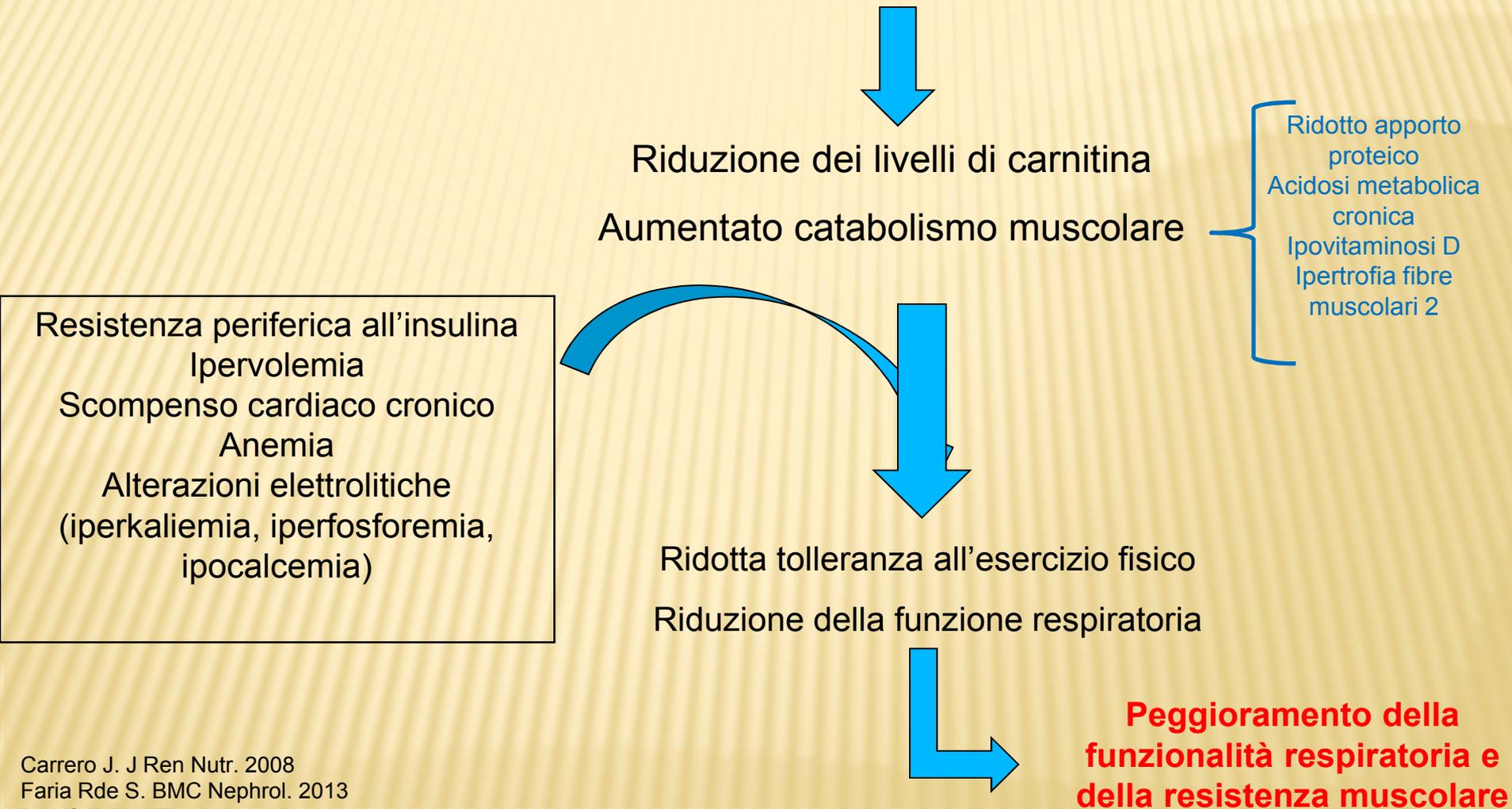
1. infiammazione cronica
2. malnutrizione
3. ritenzione idrica
4. infezioni sistemiche

1. INFIAMMAZIONE SISTEMICA

La flogosi sistemica è una condizione presente nel 30-50% dei pazienti con CKD dovuta a:

- × **Ritenzione di AGE** → attivazione cellule mononucleate → danno endoteliale e alterazione delle lipoproteine
- × **Aumento citochine proinfiammatorie** (IL-1, TNF- α , IFN- γ) e disregolazione citochinica a livello renale
- × Effetto pro-infiammatorio del dialisato e delle membrane da dialisi
- × **Riduzione degli agenti antiossidanti** (glutazione ridotto, Vit C e E) per malnutrizione
- × **Iperattività simpatica** → riduzione Ach → aumento della secrezione di TNF- α da parte dei macrofagi

2. MALNUTRIZIONE



3. RITENZIONE IDRICA

**Sovraccarico
volemico**

**Aumentata permeabilità
microcircolo polmonare**

Aumento dell'Ang-II

Aumentata adesività
leucocitaria
Ridotta adesione
cellula-cellula
Induzione di apoptosi

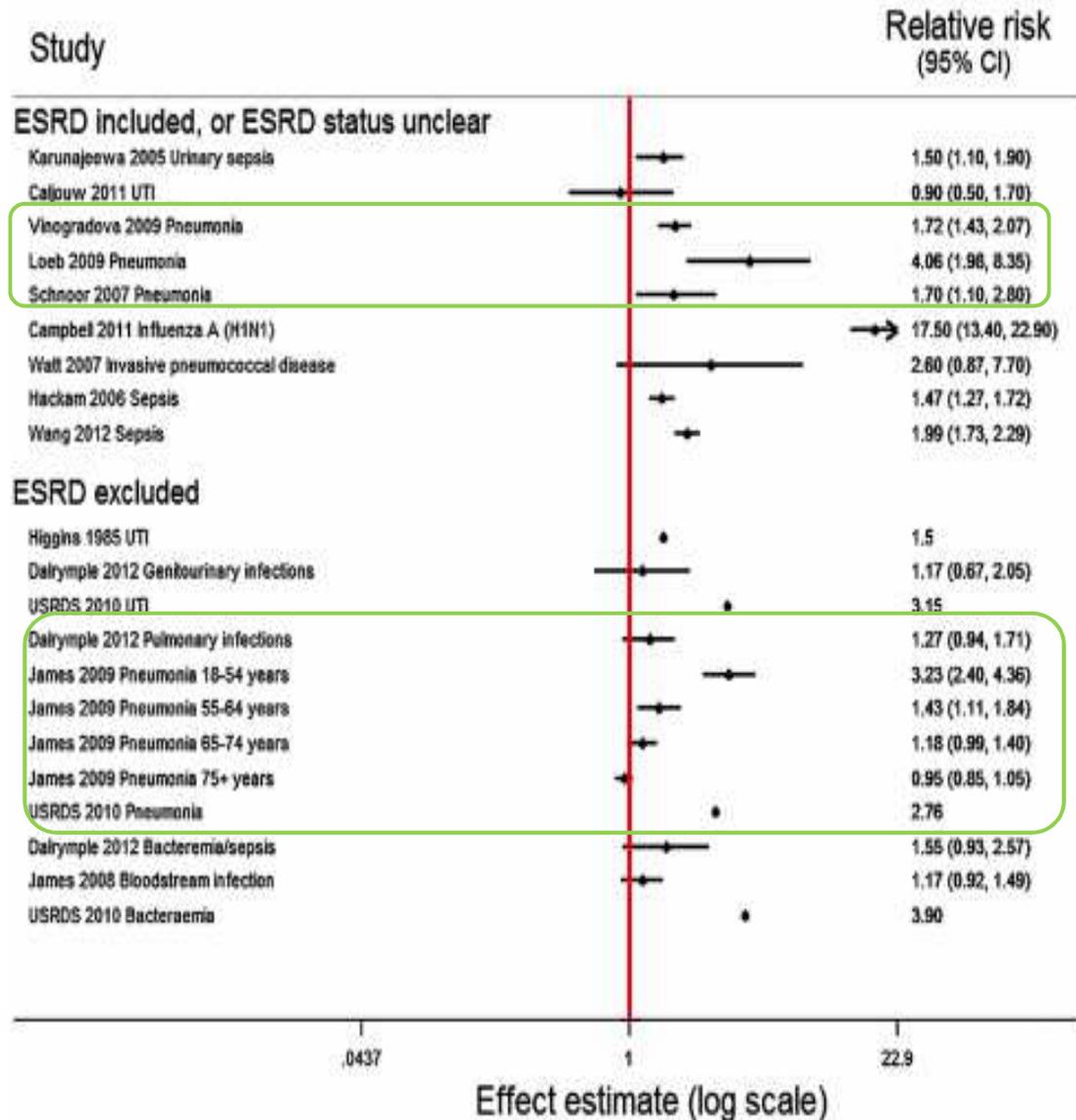
aumento dell'espressione
delle plasmalemmal
vescicle-1 con produzione
di caveole alveolari



**Edema alveolare
cronico**

4. INFEZIONI SISTEMICHE

Nei pazienti nefropatici la ridotta risposta immunitaria e l'esposizione a manovre invasive e dispositivi endovascolari aumenta il rischio di infezioni da germi multiresistenti con importante effetto sulla prognosi



BPCO E CKD: QUANDO LE TERAPIE CONTANO

Terapie della CKD con effetto sulla BPCO

- × Ace-inibitori 
- × Statine 
- × Dieta ipoproteica 

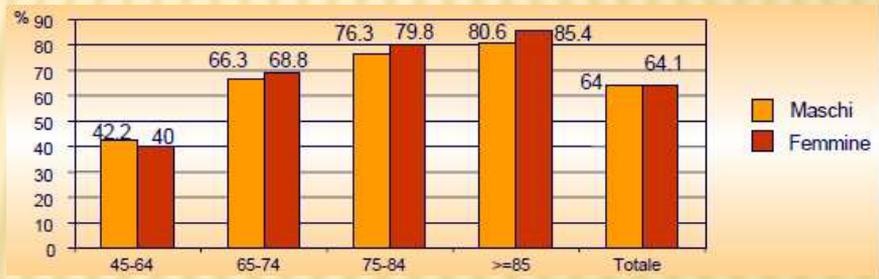
Terapie della BPCO con effetto sulla CKD

- Antibiotici (macrolidi e fluorochinoloni) 
- Corticosteroidi 
- Supporto ventilatorio 

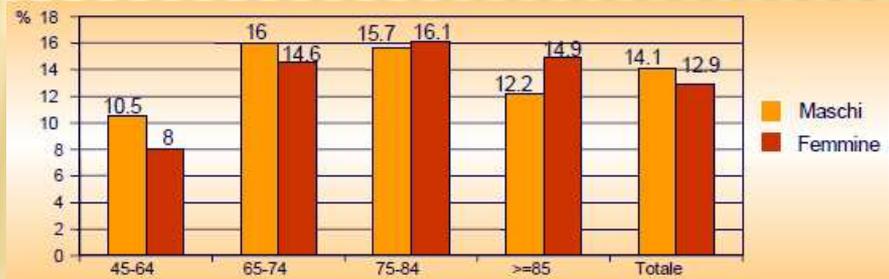


BPCO, Ipertensione arteriosa e Diabete

STUDIO	ETA' PAZIENTE	DIABETE MELLITO TIPO 2 (%)	IPERTENSIONE ARTERIOSA (%)
MAPEL	67	12	45
VAN MANEN	66	5	23
WALSH		16	52
MANNINO	57	13	40



CVD



Diabete

BPCO e DM

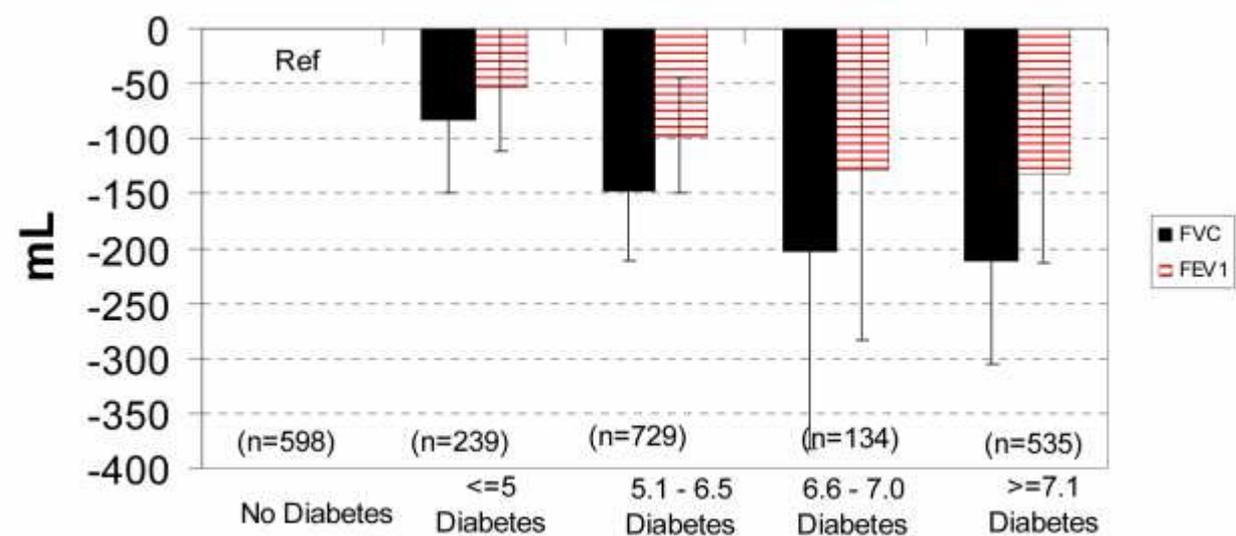
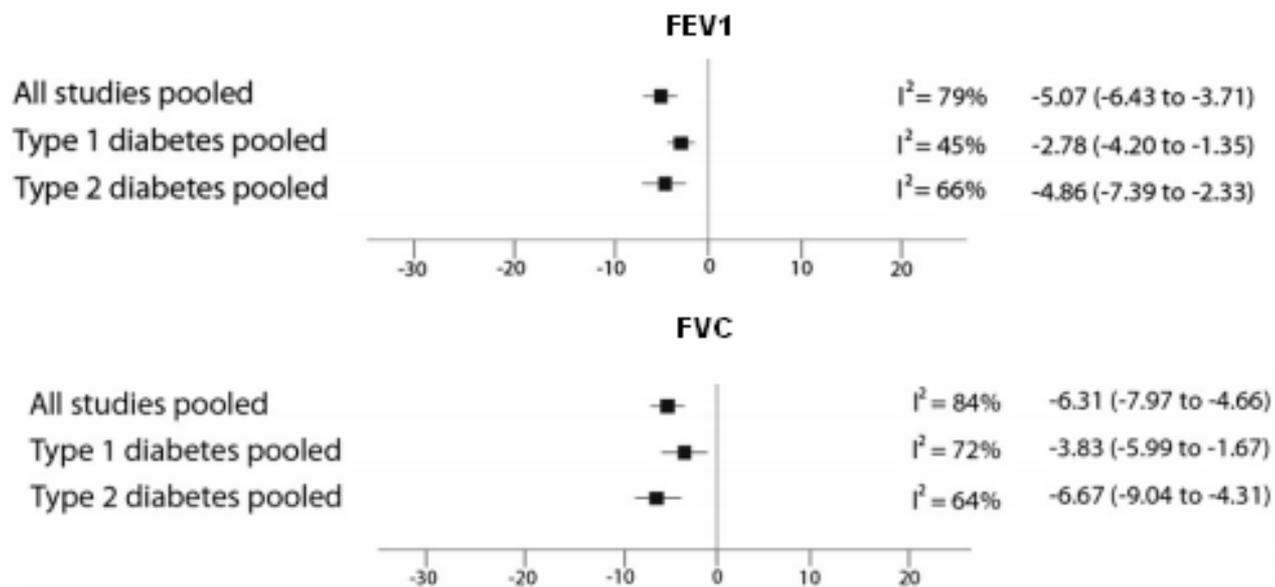


Figure 1. HbA1c (%) and Diabetes Status



CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E BPCO

Valutata la diretta correlazione tra la riduzione del FEV1 e l'incidenza di eventi coronarici nei pazienti senza precedenti malattie cv

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee

Lorcan P McGarvey, Matthias John, Julie A Anderson, Michael Zvarich, Robert A Wise

Thorax 2007;62:411-415. doi: 10.1136/thx.2006.072348

Table 1 Classification of cause-specific mortality (n = 911)

System	%	Subcategory	%
Cardiovascular	26	Congestive heart failure	3
		Myocardial infarction	3
		Stroke	4
		Sudden death	16
Respiratory	35	COPD	27
		Pneumonia	8
		Other	<1
Cancer	21	Lung	14
		Other	7
Other cause	10		
Unknown cause	8		

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa di decesso nel 26% dei pazienti affetti da BPCO .

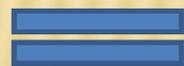
Hospitalizations and Mortality in the Lung Health Study

Nicholas R. Anthonisen, John E. Connett, Paul L. Enright, Jure Manfreda, and the Lung Health Study Research Group

University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada; University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; and Respiratory Sciences Center, Tucson, Arizona

Nel 50% dei pazienti affetti da BPCO i ricoveri avvenivano per cause cardiovascolari

↓ FEV1 del 10%



↑ 30% del rischio di morte CV

CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E BPCO

BPCO e molecole ad attività pro-infiammatoria

-
- The diagram illustrates the following relationships:
- An upward-pointing blue arrow on the left indicates that the presence of inflammatory markers leads to the expression of adhesion molecules.
 - An upward-pointing blue arrow on the right indicates that the expression of adhesion molecules leads to systemic endothelial dysfunction.
 - A downward-pointing blue arrow on the left indicates that systemic endothelial dysfunction leads to the presence of inflammatory markers.
 - A double-headed vertical blue arrow on the right indicates a bidirectional relationship between systemic endothelial dysfunction and the expression of adhesion molecules.
- PCR
 - Granulociti neutrofili attivati
 - T CD₄⁺/CD8⁺
 - TNF-alfa + r-TNF-alfa

espressione di molecole di adesione di neutrofili e cc endoteliali

sICAM-1 molecole di adesione intracellulare

DISFUNZIONE ENDOTELIALE SISTEMICA

MALATTIA ATEROSCLEROTICA PERIFERICA E BPCO

- ✓ Diretta correlazione tra riduzione della funzione respiratoria e rischio di eventi cerebrovascolari
- ✓ BPCO mostrano un peggioramento della reattività vascolare sia endotelio-mediata sia non endotelio mediata misurato mediante (FMD)
- ✓ riscontro di elevata rigidità vascolare misurata con la PWV (Pulse wave velocity)



risultati direttamente correlabili con i livelli di infiammazione sistemica

Studio Zureik et all.

associazione tra \downarrow PEF e lo sviluppo della **placca carotidea** in modo indipendente dall'esposizione dei fattori di rischio tradizionali in un campione di 600 pazienti

Studio di associazione tra \downarrow FEV₁ e incremento dell' **IMT**, a parità di esposizione al fumo di sigaretta

- ✓ Velocità di progressione del danno carotideo
- ✓ IMT un importante predittore di mortalità cv

SCOMPENSO CARDIACO E BPCO

PREVALENZA

- BPCO (stadio GOLD \geq II): 5-10% tra la popolazione adulta.
- BPCO in scompenso cardiaco: 10-40%.
- Scompenso cardiaco: 1-3% nella popolazione generale.
- Scompenso cardiaco in BPCO: ~20%.

SCOMPENSO CARDIACO E BPCO

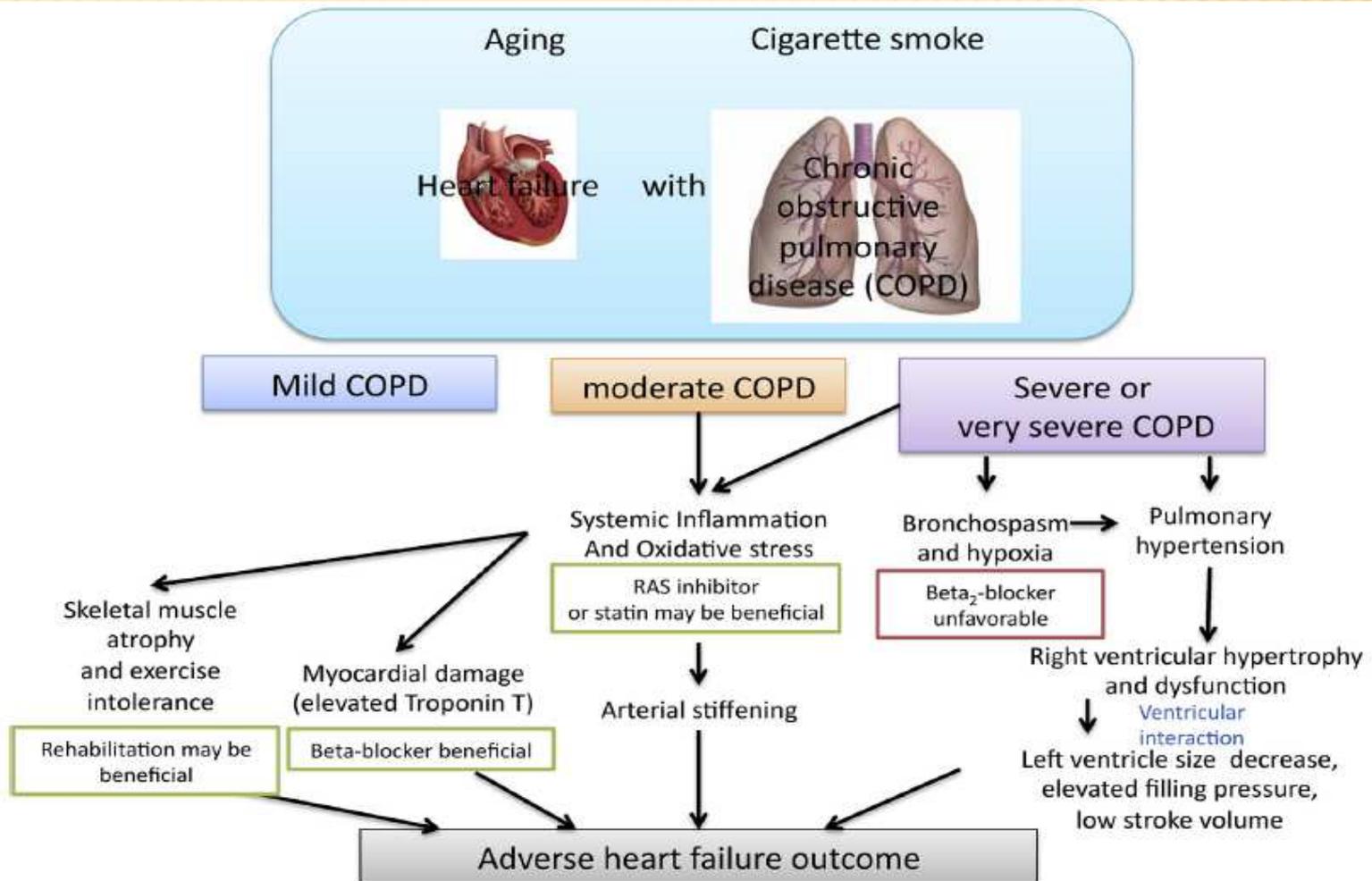


Fig. 1. Pathophysiological relation between COPD and heart failure. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; RAS, renin-angiotensin system.

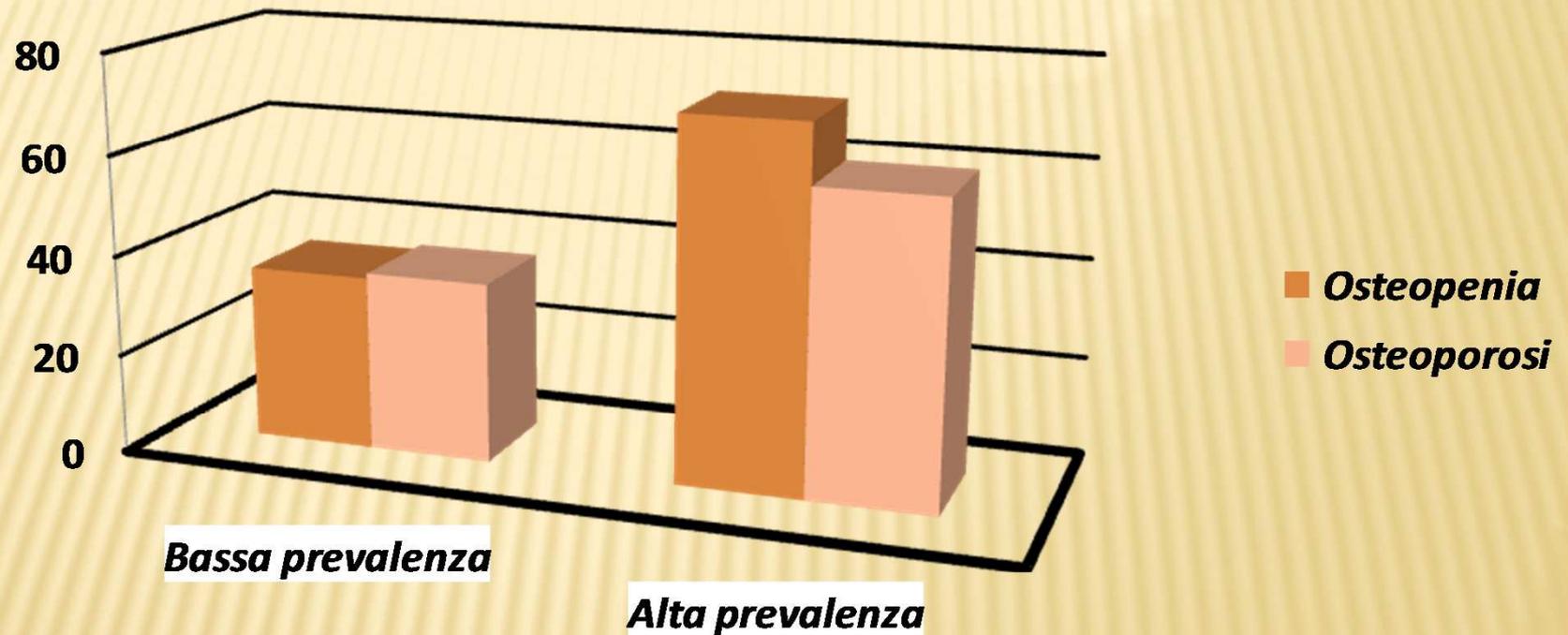
BPCO e patologie cardiovascolari : terapia

Trattamento della BPCO in pazienti con SC. La BPCO dovrebbe essere trattata come al solito, poiché non esiste evidenza diretta che la BPCO debba essere trattata diversamente in presenza di SC. Come per la CI questo si basa su risultati di ampi studi a lungo termine in pazienti con SC e BPCO concomitante^{195,214,482}. Uno studio osservazionale ha evidenziato un aumentato rischio di morte e di ricoveri ospedalieri tra pazienti con SC trattati con β -agonisti inalatori⁴⁹⁰, indicando la necessità di uno stretto follow-up nei pazienti con grave SC in terapia con questo trattamento per la BPCO.

GOLD Guidelines 2015

BPCO e patologie osteoarticolari

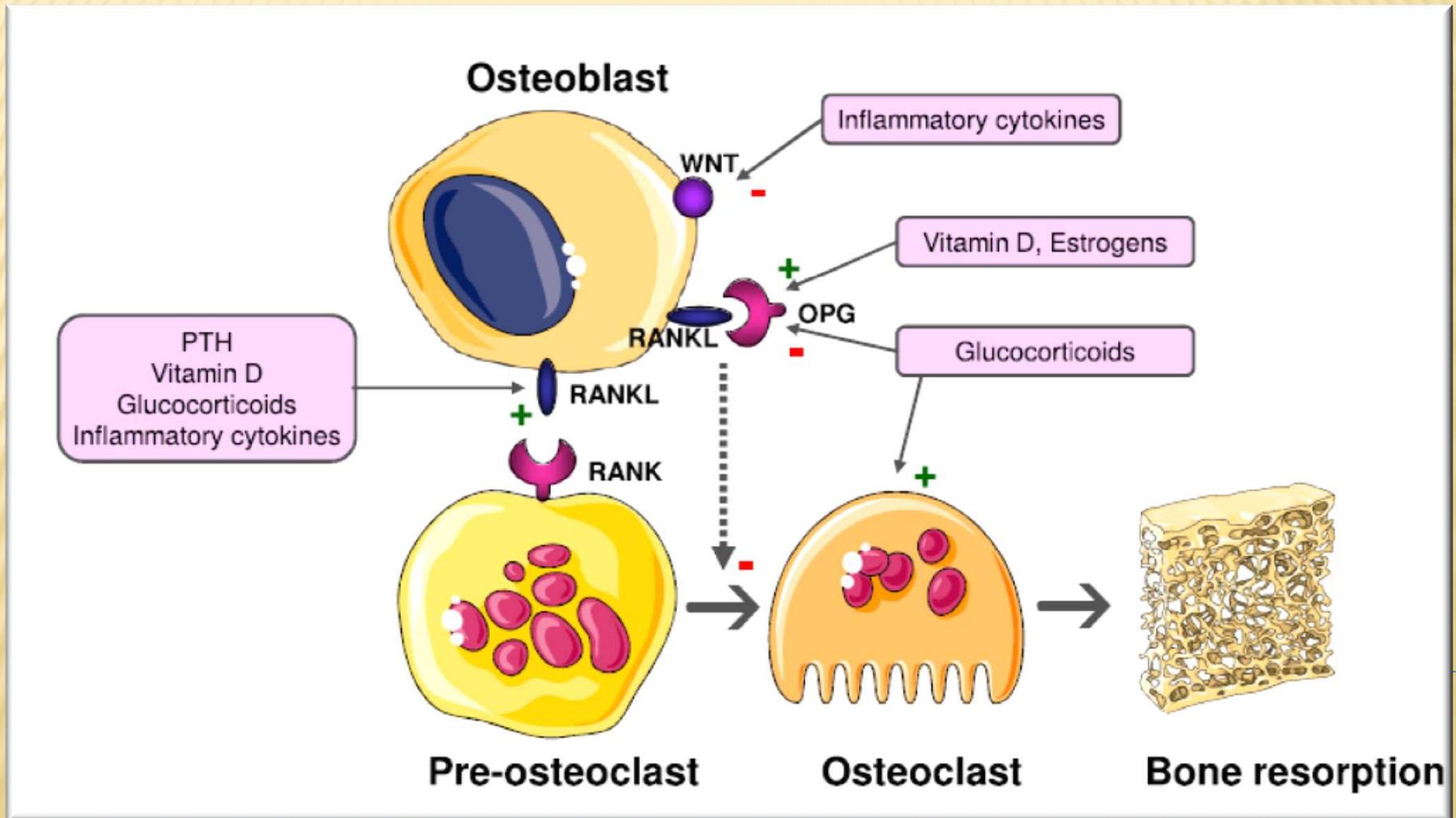
Prevalenza (%) di osteopenia ed osteoporosi in BPCO

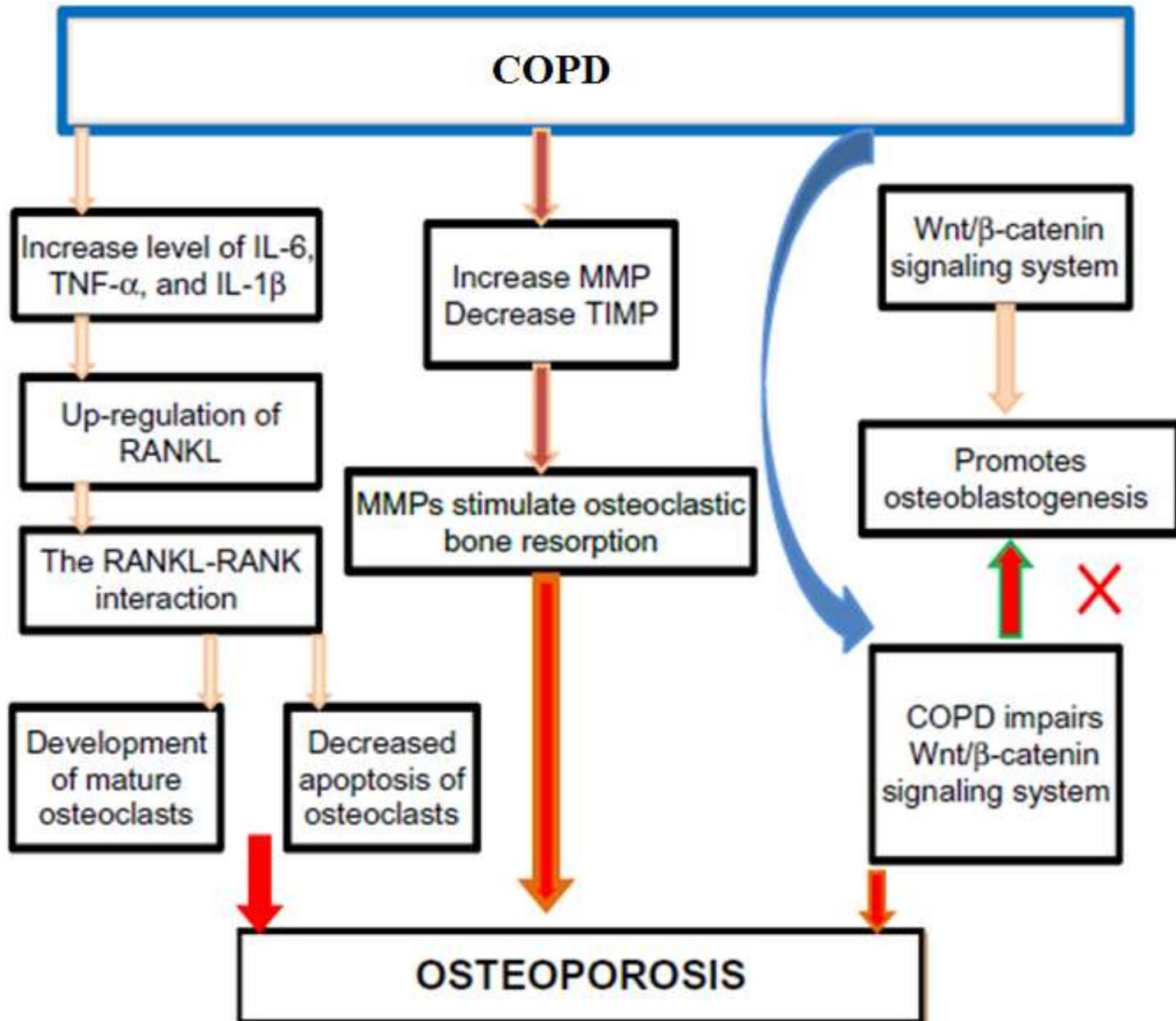


BPCO e osteoporosi

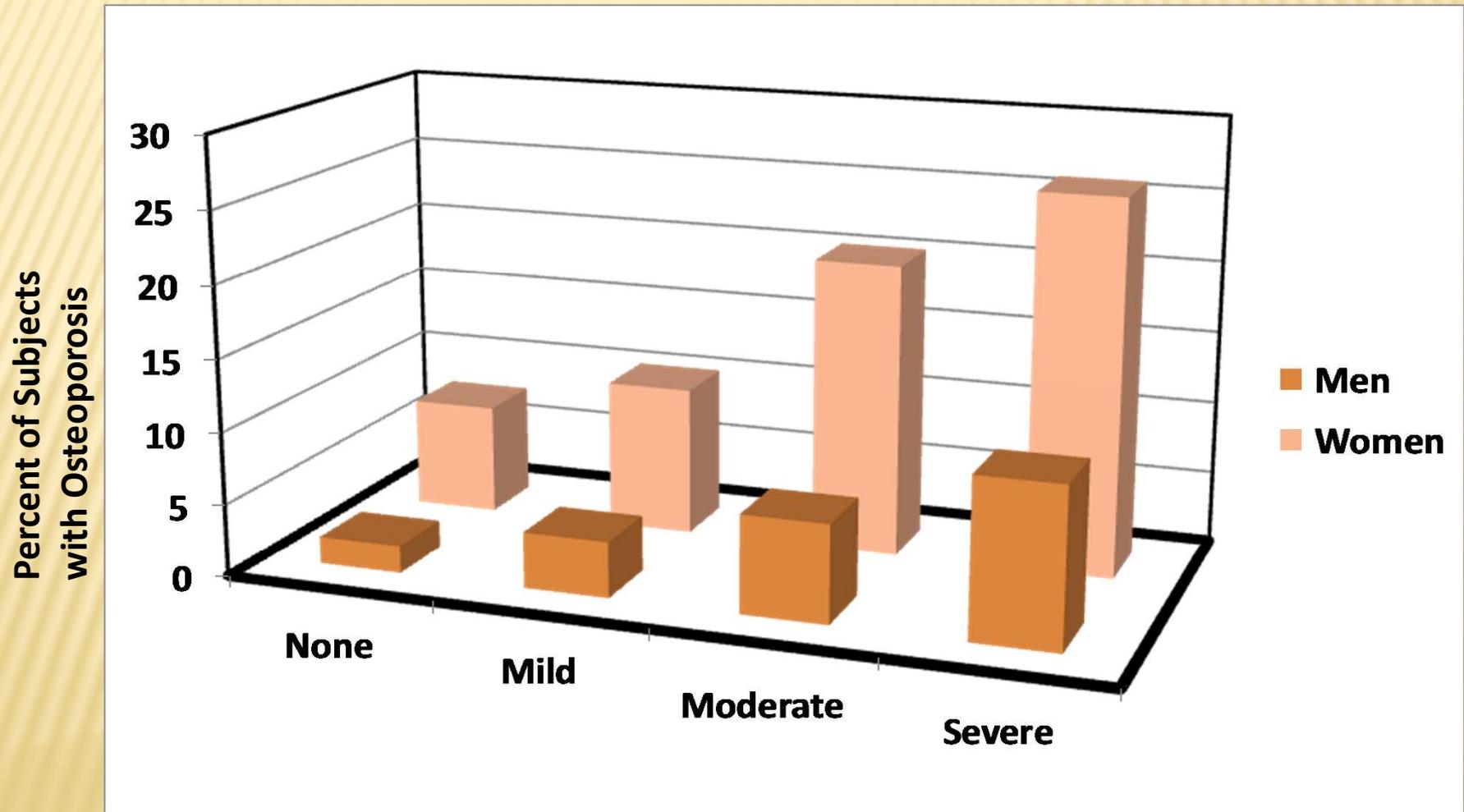
- Fumo
- Genere femminile
- Ipovitaminosi D
- Fattori genetici
- Terapia steroidea
- Ipogonadismo
- Sarcopenia e riduzione della forza muscolare
- Malnutrizione e basso BMI
- **Infiammazione sistemica cronica**

BPCO e osteoporosi



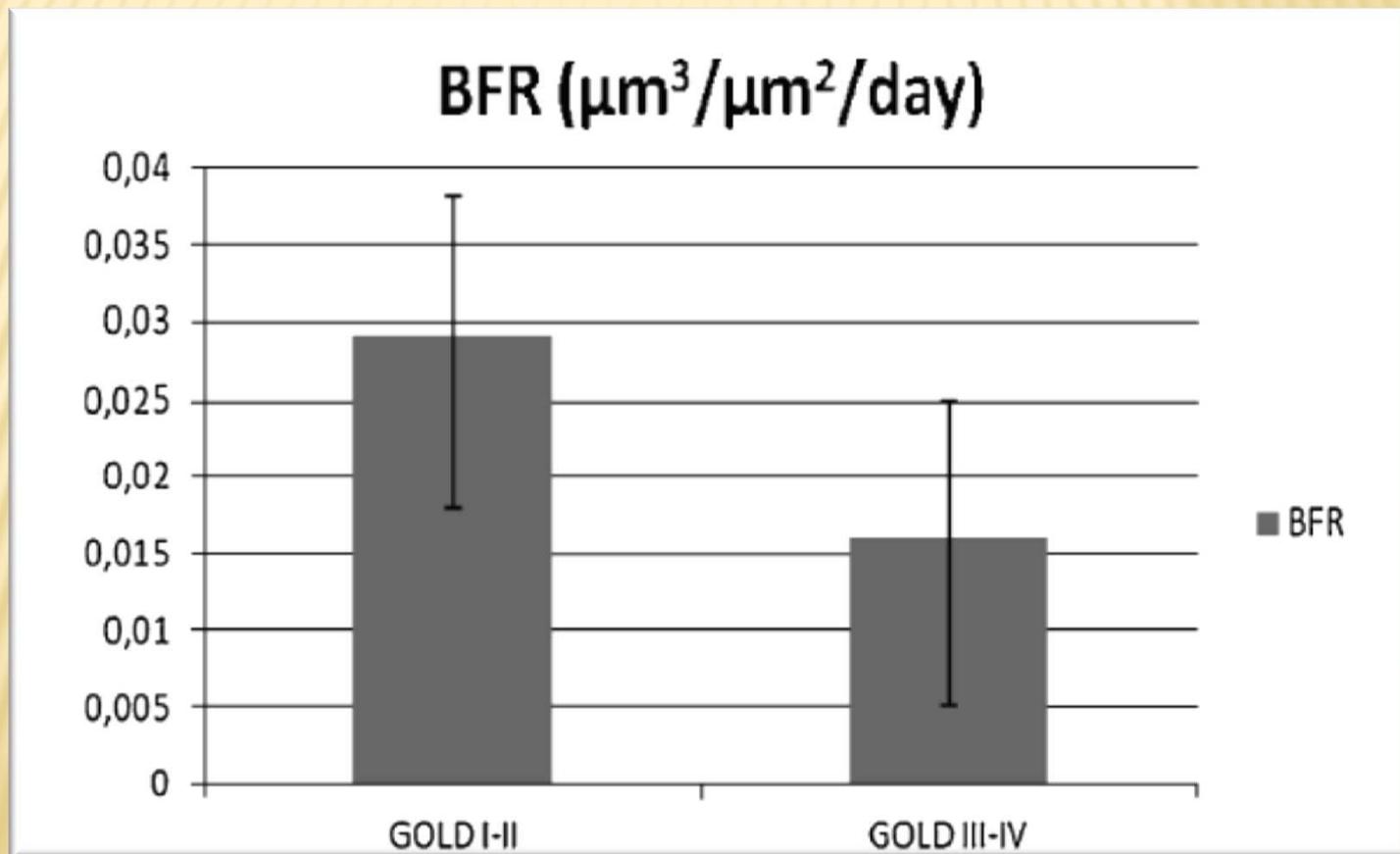


Osteoporosi e ostruzione respiratoria

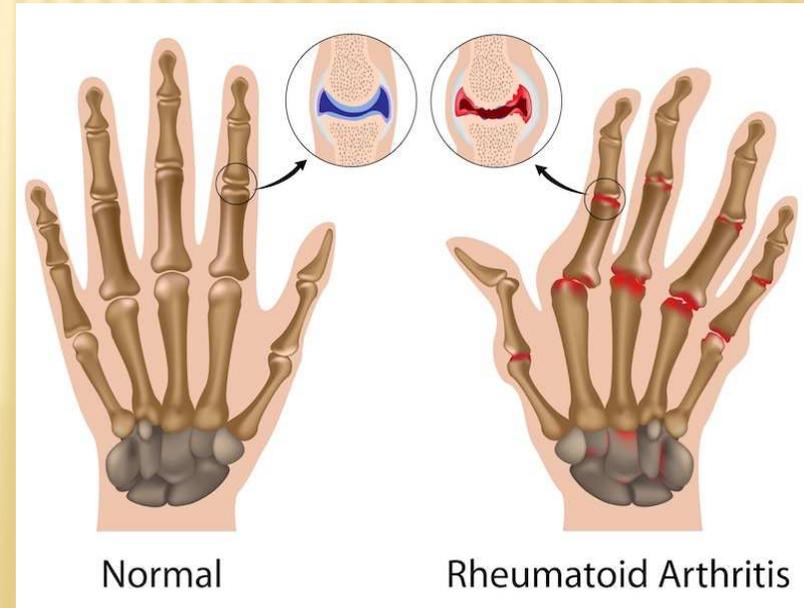
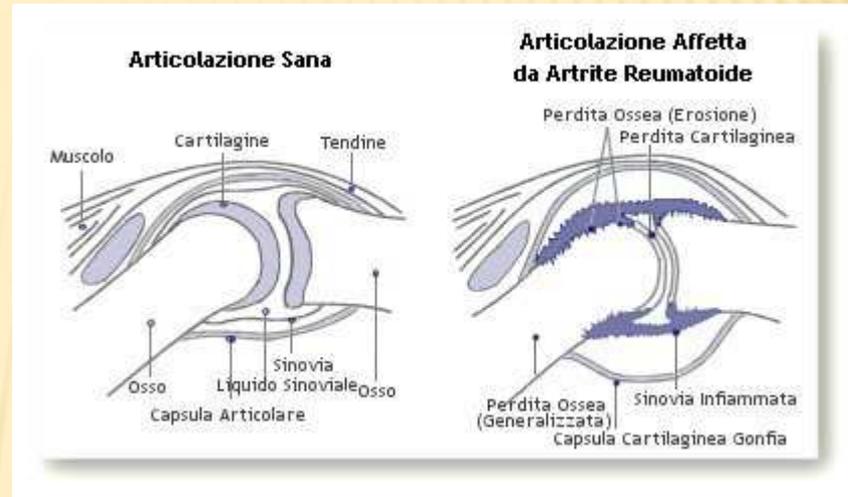


Formazione ossea e BPCO

Incrementata porosità corticale, Incrementata diradazione della trabecolatura ossea, Riduzione della deposizione minerale



ARTRITE REUMATOIDE



Original article

A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcomeSam Norton¹, Gouri Koduri², Elena Nikiphorou², Josh Dixey³, Peter Williams⁴ and Adam Young²**COMORBIDITÀ IN AR**

baseline prevalence and 15-year cumulative incidence of comorbid conditions in ERAS

	CCI score	n	Annualized incidence, %	95% CI	Baseline prevalence, %	95% CI	15-year cumulative incidence, %	95% CI
CCI >0		907	12.1	11.3, 12.9	31.6	29.6, 34.4	80.7	76.8, 84.3
Neoplasms		591	6.1	5.6, 6.6	17.5	15.7, 19.6	53.7	49.7, 57.9
Solid tumours	2	118	1.0	0.8, 1.2	1.5	1.0, 2.3	14.2	11.1, 18.1
Haematological cancers	2	18	0.1	0.6, 1.6	0.1	0.0, 0.5	3.0	1.6, 5.7
Endocrine, nutritional and metabolic								
Thyroid disease		91	0.8	6.5, 9.8	3.8	2.9, 4.9	10.1	7.6, 13.5
Diabetes	1	76	0.6	4.8, 7.5	2.5	1.8, 3.4	8.5	6.4, 11.4
Mental and behavioural								
Psychiatric disorder		90	0.7	0.6, 0.9	2.5	1.8, 3.4	9.7	7.3, 12.9
Dementia	1	10	<0.1	0.0, 0.3	0.0	0.0, 0.3	0.9	0.5, 1.8
Nervous system		16	0.1	0.1, 0.2	0.2	0.1, 0.6	2.4	1.1, 4.9
Parkinson's disease		10	0.1	0.0, 0.1	0.0	0.0, 0.3	1.5	0.6, 3.5
Eye disease		80	0.6	0.5, 0.8	0.1	0.5, 0.8	10	7.3, 13.5
Circulatory system								
Cardiovascular		246	2.1	1.9, 2.4	5.1	4.1, 6.4	27.5	23.6, 31.9
IHD	1	202	1.7	1.5, 1.9	4.5	3.5, 5.7	20.8	17.7, 24.6
Congestive heart failure	1	65	0.5	0.4, 0.7	0.7	0.4, 1.4	9.6	7.0, 13.0
Non-cardiac vascular		344	3.1	2.8, 3.4	8.4	7.1, 10.0	44.3	39.2, 49.9
Peripheral vascular disease	1	37	0.2	0.1, 0.3	0.4	0.2, 0.9	5.9	3.8, 9.2
Hypertension		298	2.7	2.4, 3.0	7.9	6.7, 9.5	37.9	33.0, 43.2
Stroke	1	72	0.6	0.5, 0.8	0.3	0.1, 0.8	10.1	7.4, 13.7
Thrombo-embolic disease		19	0.2	0.1, 0.3	0.1	0.0, 0.5	4.1	2.3, 7.4
Deep vein thrombosis		22	0.2	0.1, 0.3	0.3	0.1, 0.7	3.5	2.0, 6.2
Respiratory system								
Respiratory disease		241	2.1	1.8, 2.4	7.5	6.3, 9.0	25.4	21.6, 29.7
Asthma		85	0.7	0.6, 0.9	3.0	2.3, 4.0	8.7	6.5, 11.6
COPD	1	55	0.4	0.3, 0.5	2.1	1.4, 2.9	5.0	3.7, 6.8
Digestive system								
Gastrointestinal disease		103	0.9	0.7, 1.1	2.8	2.1, 3.8	10.3	8.0, 13.2
Peptic ulcer disease	1	62	0.5	0.4, 0.6	1.9	1.3, 2.8	6.7	4.7, 9.6
Mild liver disease	1	6	<0.1	0.0, 0.3	0.0	0.0, 0.3	0.1	0.0, 0.2
Moderate or severe liver disease	3	0	0.0	0.0, 0.3	0.0	0.0, 0.3	0.0	0.0, 0.3
Skin and s.c. tissue								
Psoriasis		37	0.3	0.2, 0.4	1.8	1.2, 2.6	4.0	2.5, 6.4
Musculoskeletal and connective tissue								
OA and spinal degeneration		249	2.2	1.9, 2.5	7.3	6.0, 8.7	30.4	26.0, 35.4
Genitourinary system								
Chronic renal damage	2	34	0.3	0.2, 0.4	0.4	0.2, 0.9	4.6	3.0, 7.0

MANIFESTAZIONI PLEURO-POLMONARI IN CORSO DI AR

1. Coinvolgimento pleurico

- pleurite essudativa
- pneumotorace spontaneo
- pio-pneumotorace
- empiema

**Prima
manifestazione di
AR**

2. Coinvolgimento interstiziale

- malattia interstiziale polmonare (MIP)

3. Coinvolgimento vie aeree

- ostruzione grosse vie aeree
- bronchiolite obliterante (BO)
- bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (BOOP)
- bronchiectasie (Br)

4. Nodulosi reumatoide

5. Sindrome di Caplan

6. Vasculite polmonare

BPCO e patologie gastrointestinali



**Chronic lung diseases
(COPD)**



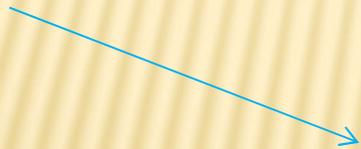
Pulmonary hyperinflation



Diaphragm flattening



↑ abdominal pressure



Bronchoconstriction



**↑ rilasciamenti
transitori del
LES**



↑ reflux episodes

Bronchodilator drugs

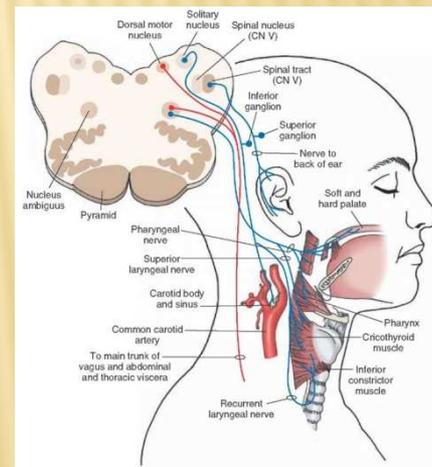
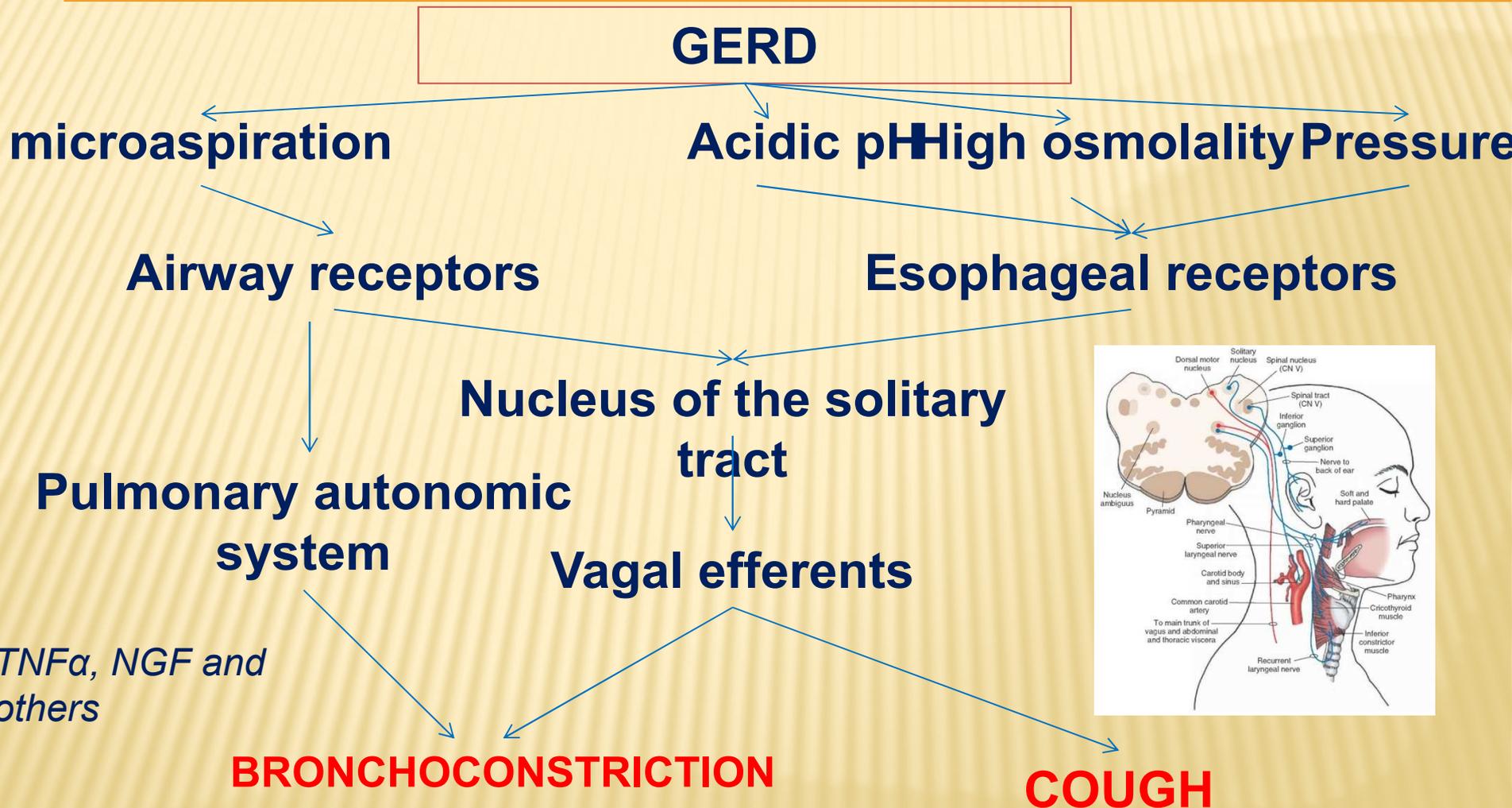


↓ LES tone



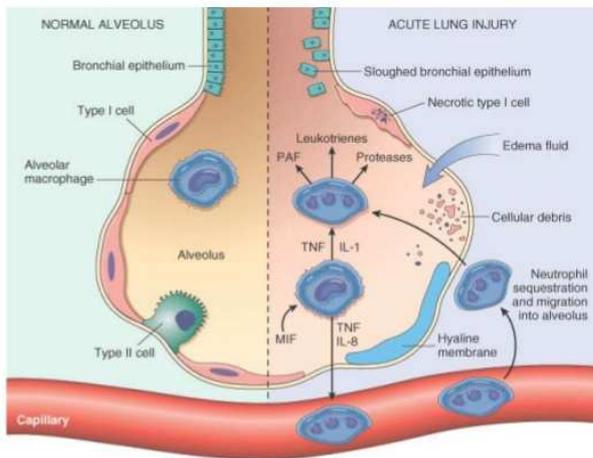
✓ Chronic lung disease could exacerbate GERD

BPCO e GERD



BPCO e GERD

Chronic microaspiration



↑ **TGF β**

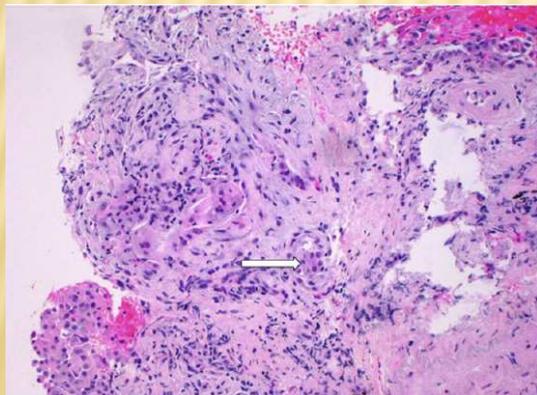
**Lymphocytic
bronchitis
obliterans**

**Pulmonary
fibrosis**

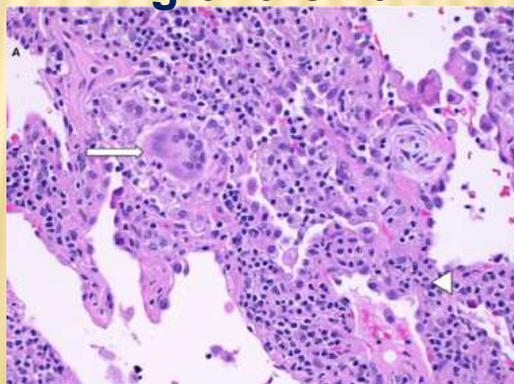
Perng et al, Chest 2007

The spectrum of lung disease due to Chronic Occult Aspiration

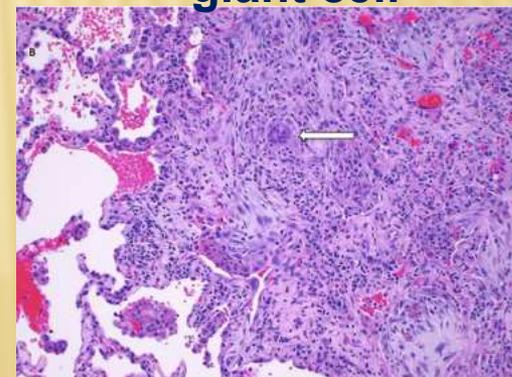
fibrosis



granuloma



giant cell



Cardasis et al, Ann Am Thorac Soc 2013

BPCO e MICI

AIRWAY DISEASE

1) Upper airway disease

Subglottic stenosis

Diffuse tracheitis

2) Large airway disease

Bronchiectasis

Chronic bronchitis

3) Small airway disease

Bronchiolitis

PARENCHYMAL DISEASE

Cryptogenic organizing pneumonia

Eosinophilic pneumonia

Cavitating nodules

PULMONARY VASCULATURE DISEASE

Pulmonary embolism

Wegener granulomatosis

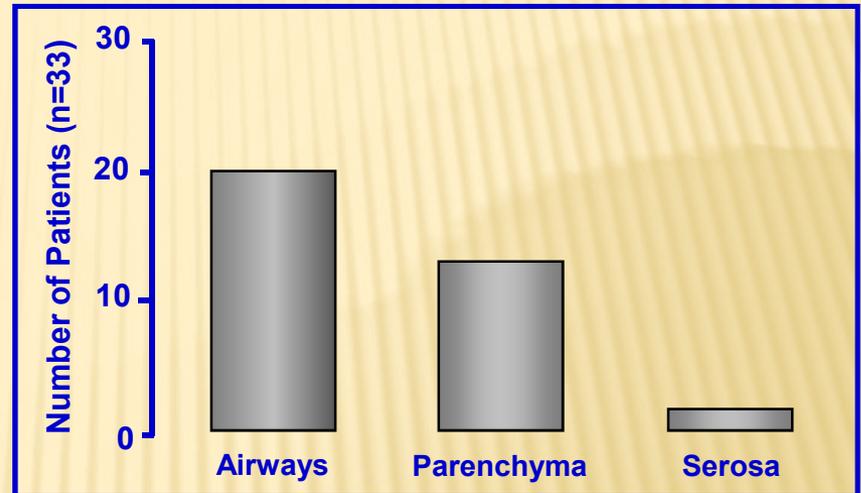
Churg-Strauss syndrome

Microscopic polyangitis

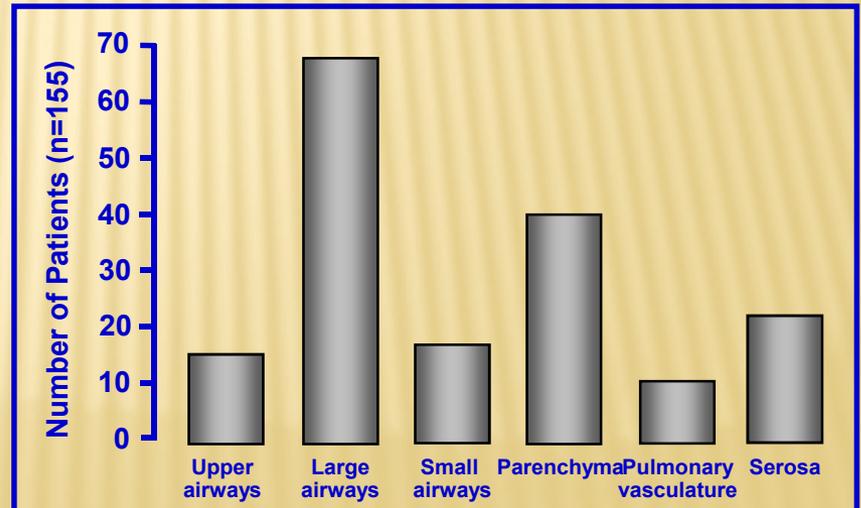
SEROSITIS

Pleurisy

Pericarditis



Camus P et al. *Medicine* 1993



Black H et al. *Chest* 2007

Prevalenza delle MICI nelle diverse patologie respiratorie

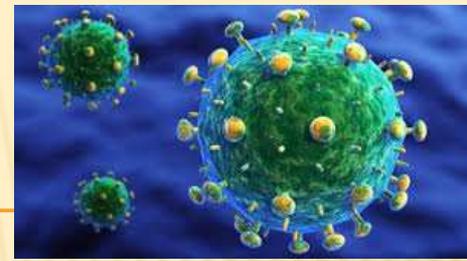
Airways disease	Patients seen in clinic	IBD cases (%)	Odds ratio Observed/expected	95% confidence Interval of odds ratio	p-value
Chronic bronchitis	66				
UC		1	6.39	0.85-47.98	0.000
CD		3	36.5	10.18-131.52	0.07
All IBD		4 (10)	8	3.92-65-76	0.006
Bronchiectasis	215				
UC		4	7.88	2.71-22.91	0.000
CD		2	7.21	1.62-32.2	0.01
All IBD		7 (19)	8.38	2.43-28.89	0.001
Chronic cough	426				
UC		6	5.94	2.41-14.60	0.000
CD		2	3.62	0.82-16.11	0.09
All IBD		8 (22)	4.76	1.43-15.90	0.011
COPD	588				
UC		5	3.57	1.30-9.38	0.01
CD		4	5.26	1.71-16.19	0.04
All IBD		9 (24)	3.67	1.19-12.62	0.025
Asthma	893				
UC		6	2.81	1.15-6.9	0.02
CD		2	1.74	0.39-7.65	0.47
All IBD		9 (24)	2.54	0.78-8.26	0.123
Total	2192				
UC		22	4.21	1.71-10.41	0.001
CD		13	5.96	1.94-18.31	0.002
All IBD		37	4.26	1.48-11.71	0.006

MICI e malattie respiratorie

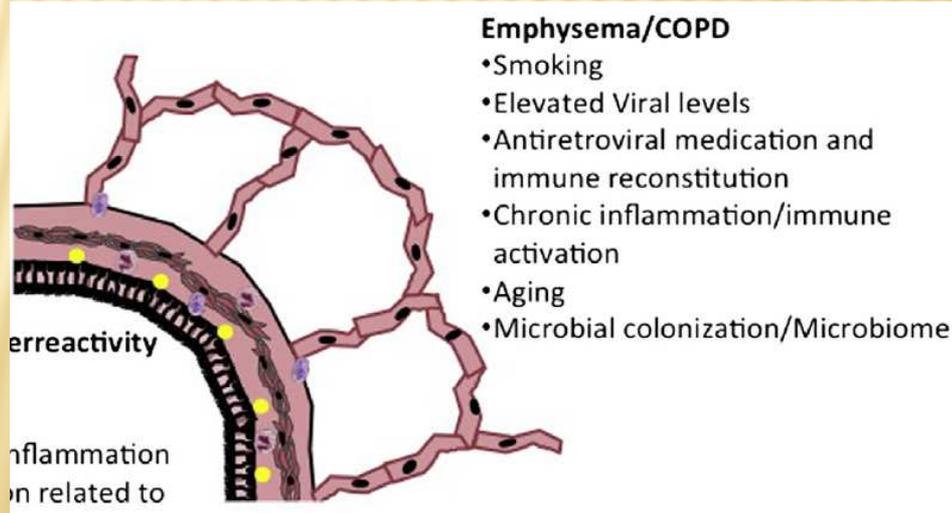
Le manifestazioni respiratorie sono:

- più frequenti nei pazienti con rettocolite ulcerose rispetto a quelle con morbo di Chron
- Non correlate con la gravità della malattia intestinale
- Se rapidamente riconosciute rispondono alla terapia con steroide
- In caso di forme correlate alla terapia immunosoppressiva, la sospensione precoce del farmaco permette un miglioramento dei sintomi

BPCO e HIV



- I pazienti HIV + che hanno un rapporto FEV1/ CFV < 0.70 è tra il 16 e il 21%
- La ridotta DLCO < 80 % è stata riscontrata fino al 64 % dei pazienti con HIV
- I pazienti con viremia > 200.000 copie/ml hanno maggiori probabilità (fino a 3 vv superiore) di avere una riduzione di FEV1/CFV
- Altri fattori indipendenti di rischio sono: il fumo, l'uso di marijuana e di droghe (maggiormente diffusi tra i pazienti con HIV)
- La terapia ARV sembra essere responsabile del peggioramento della funzione polmonare



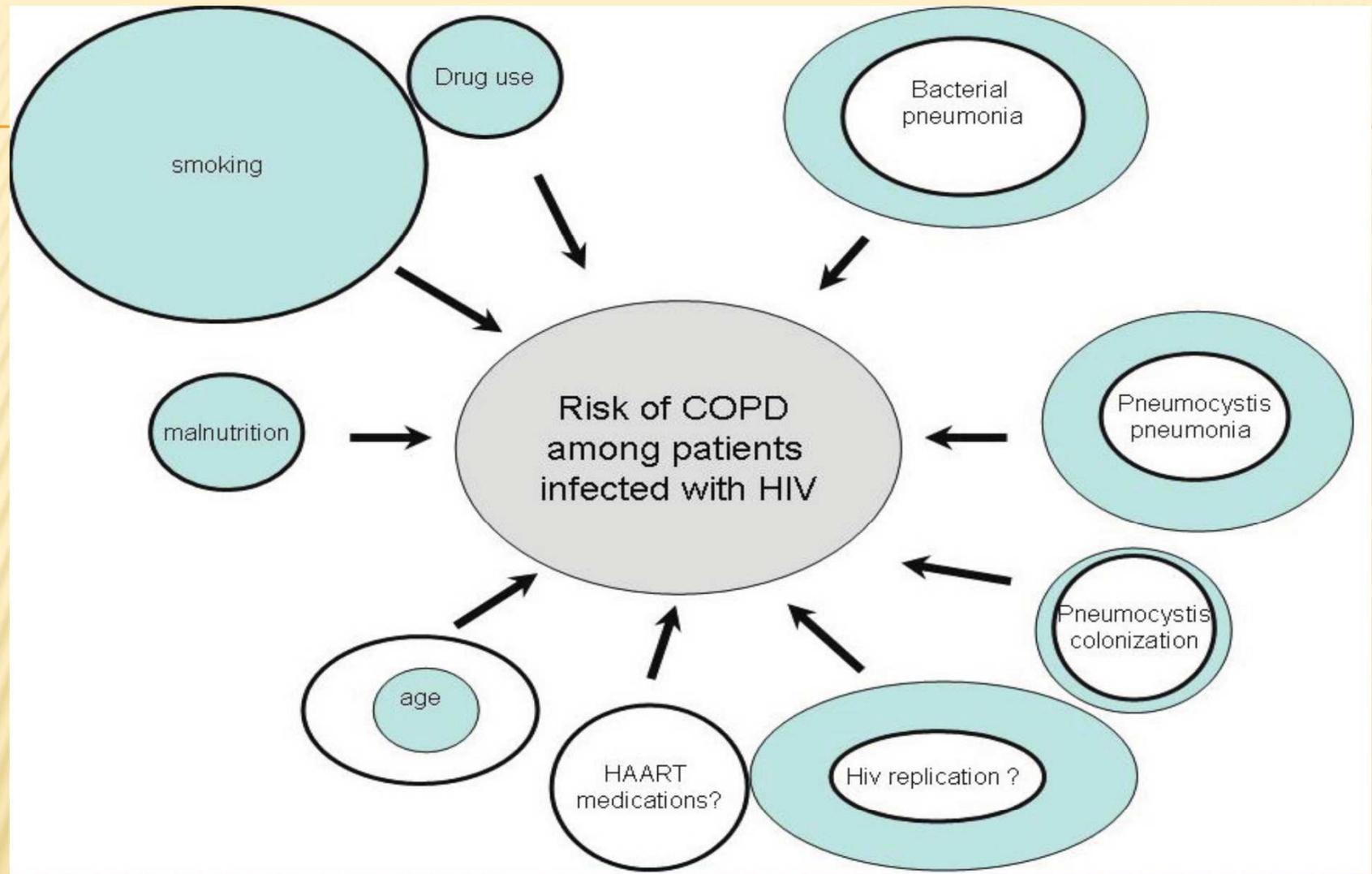
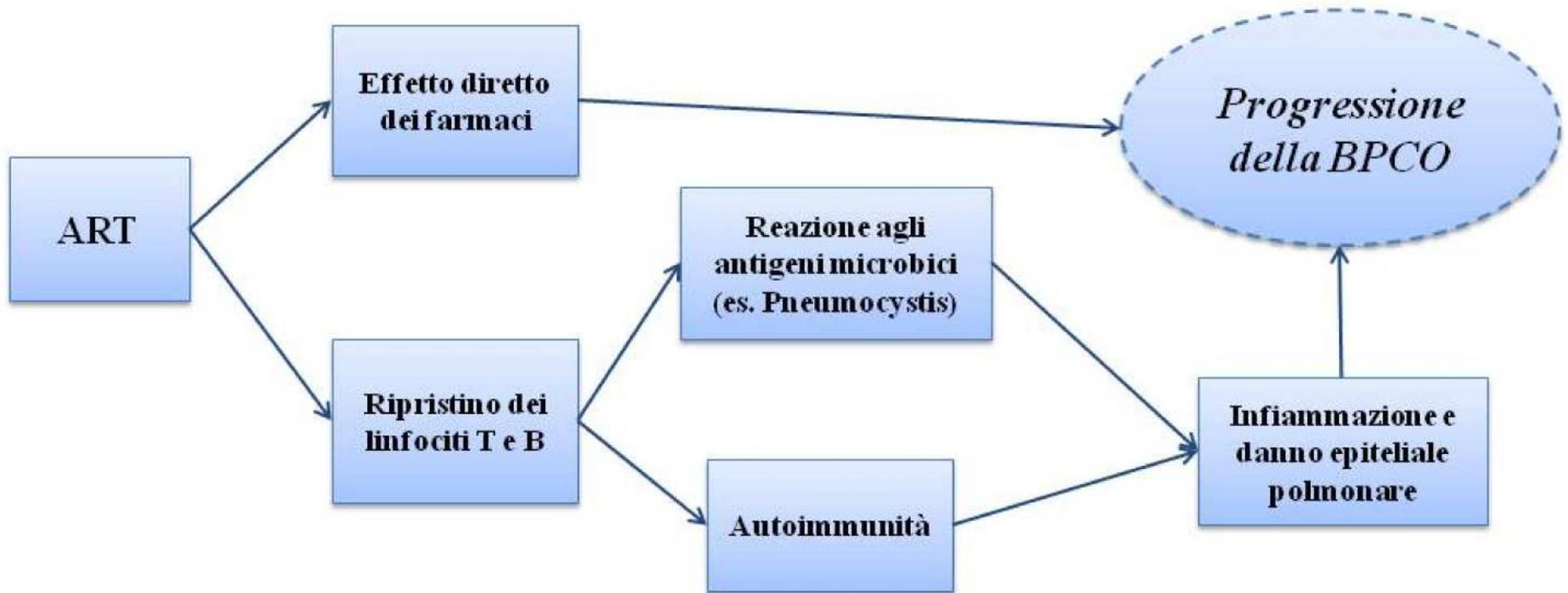


Figure 3 Factors underlying COPD-HIV interaction and their evolutions between pre-HAART era (blue circles) and HAART era (white circles).

Sindrome da immunoricostituzione



BPCO e patologia tubercolare

Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis

Chang-Hoon Lee,^{1,2} Kyungjoo Kim,³ Min Kyung Hyun,¹ Eun Jin Jang,¹ Na Rae Lee,¹ Jae-Joon Yim^{1,2}

Thorax 2013;68:1105–1113.

Lee et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:194
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/194>



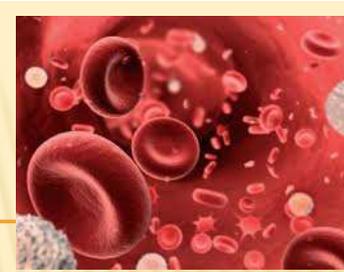
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study

Chih-Hsin Lee^{1,2,3}, Ming-Chia Lee⁴, Chin-Chung Shu⁵, Chor-Shen Lim², Jann-Yuan Wang^{6*}, Li-Na Lee⁷ and Kun-Mao Chao¹

BPCO ed patologie ematologiche



Nei pazienti con BPCO è frequente una condizione di **anemia cronica**

Prevalenza: notevole discrepanza dei dati di prevalenza (dal 6.2 al 43% della popolazione con BPCO è anemica). Emerge però che pazienti con anemia sono più frequentemente donne, tendenzialmente più anziani e con maggiori comorbidità.

Cause: flogosi cronica, danno renale e interstiziale polmonare da farmaci immunosoppressori, stitlicidio ematico cronico.

Eziopatogenesi: fumo e inquinamento → ROS (radicali liberi dell'ossigeno) → reazione fibrotica locale (↑TGF-beta) e stato di flogosi cronica locale e sistemica (↑ IL1-6-8-10, TNF-alfa, IFN-gamma) → sintesi epatica di epcidina e ferritina → sequestro del ferro a livello del sistema reticolo-macrofagico → anemia da flogosi cronica

Impatto clinico: peggioramento del six minute walking test (6MWT) e del test di funzione cardiopolmonare.

Prognosi: aumentato rischio di mortalità, non solo nelle forme severe, ma anche in quelle con BPCO stabile. Aumento significativo dei costi medi per paziente, dei tempi di ospedalizzazione e del numero di ospedalizzazioni in coloro che presentino anemia in concomitanza con BPCO.

BPCO ed anemia

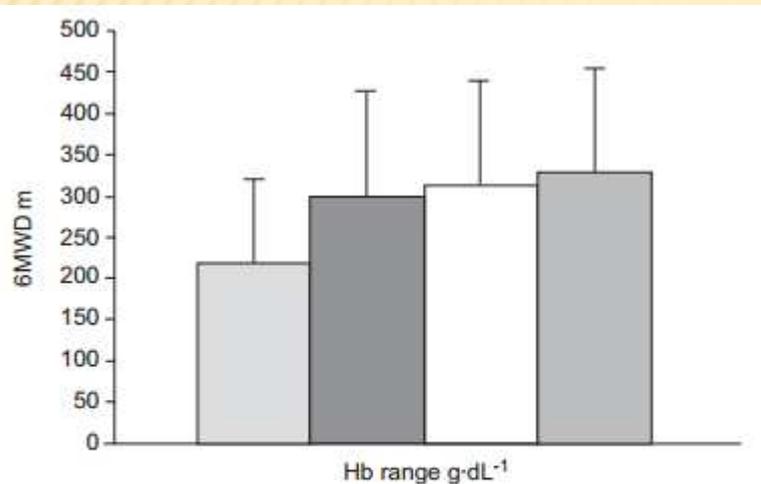
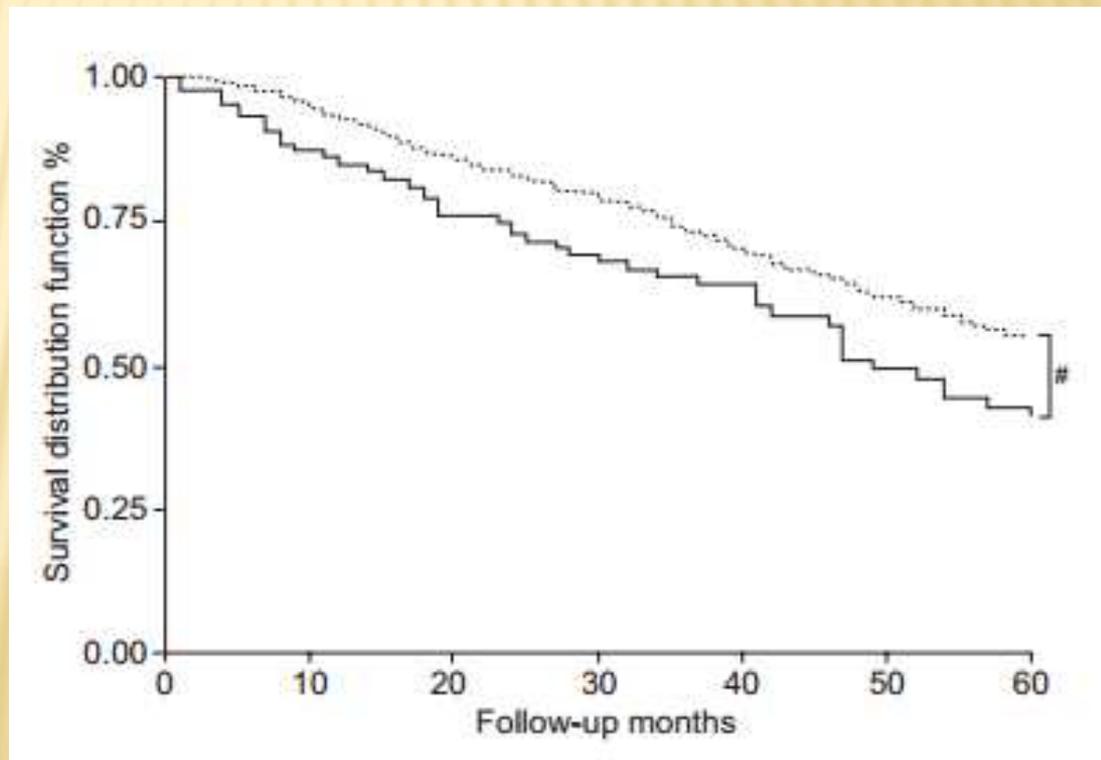
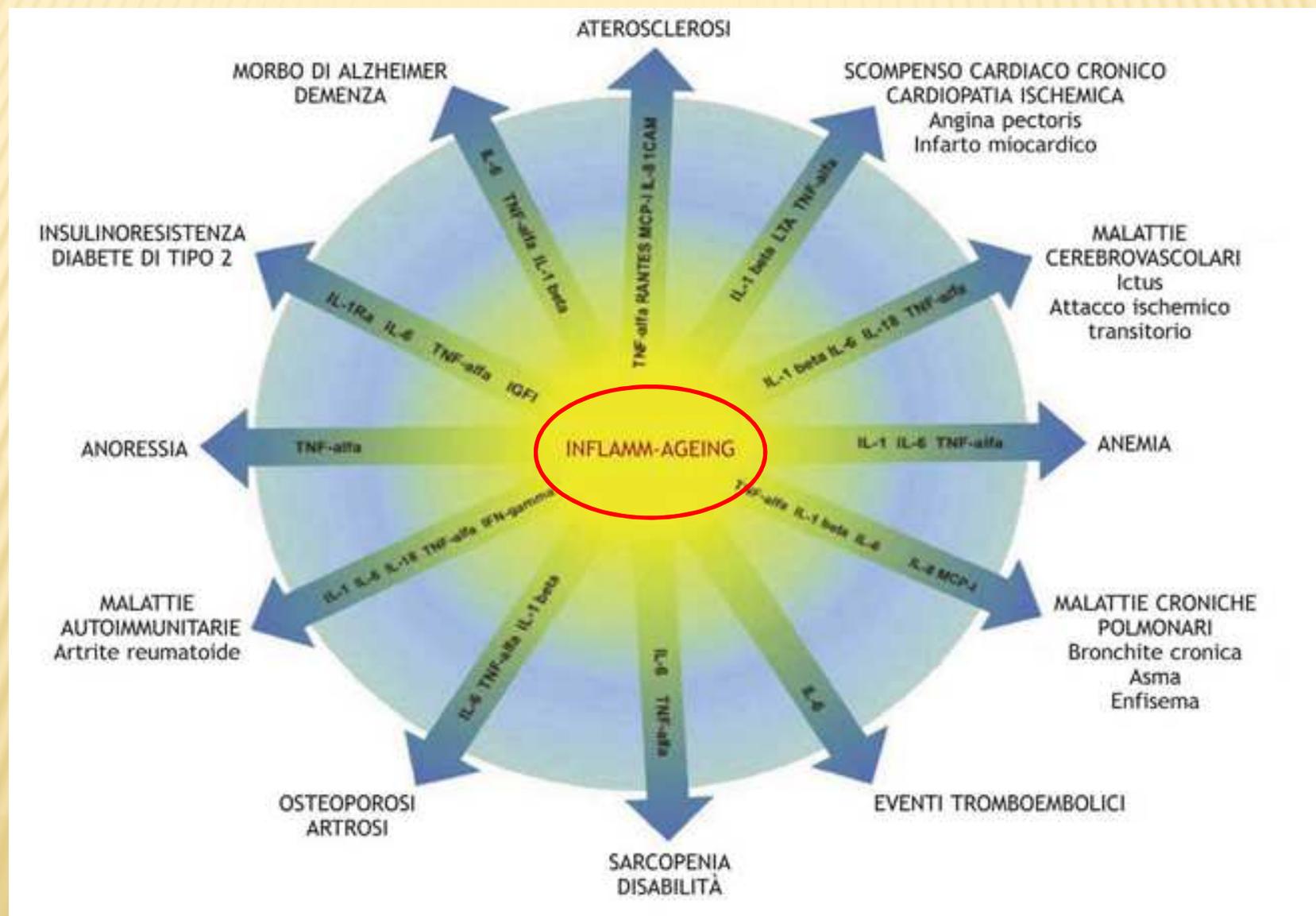


FIGURE 2. Change in the 6-min walking distance (6MWD) test as a function of haemoglobin (Hb) level. ■: <12 g-dL⁻¹ (n=49); ■: ≥12-<13 g-dL⁻¹ (n=67); □: ≥13-<14 g-dL⁻¹ (n=127); ■: ≥14 g-dL⁻¹ (n=434).



BPCO e comorbidità



Il Dipartimento Medico incontra le Aziende Farmaceutiche
(CHIESI)

**“Nuove opzioni terapeutiche per il trattamento
della BPCO”**

RELATORE: Dr. Lunello Armando

Direzione Medica CHIESI Farmaceutici

Mercoledì 24 Ottobre 2018 ORE 14:30

Aula 1.36.14 - primo piano - settore 1B1



“Il giovane medico comincia la sua professione prescrivendo venti medicine per ogni malanno, quello vecchio finisce per prescriverne una sola per venti malanni.”

Sir William Osler

Grazie per l'attenzione