

### Worsening dyspnea and productive cough in a smoker

A 58-year-old man comes to see you because of shortness of breath. He has experienced mild dyspnea on exertion for a few years, but more recently he has noted worsening **shortness of breath with minimal exercise** and the onset of **dyspnea at rest**. He has difficulty reclining, and, as a result, **he spends the night sitting up in a chair** trying to sleep. He reports a **cough with production of yellowish-brown sputum** every morning throughout the year. He denies chest pain, fever, chills, or lower extremity edema. He has smoked about **two packs of cigarettes per day since age 15 years**. He does not drink alcohol. A few months ago, the patient went to an urgent care clinic for evaluation of his symptoms, and he received a prescription for some inhalers, the names of which he does not remember. He was also told to find a primary care physician for further evaluation. On physical examination, his blood pressure is 135/85 mm Hg, heart rate 96 bpm, **respiratory rate 28 breaths per minute**, and temperature 36.4°C. His **BMI is 18 kg/m<sup>2</sup>**. **He is sitting in a chair, leaning forward, with his arms braced on his knees**. He appears uncomfortable with **labored respirations** and **cyanotic lips**. He is using **accessory muscles of respiration**, and chest examination reveals **wheezes and rhonchi** bilaterally, but no crackles are noted. The **anteroposterior diameter of the chest wall appears increased**, and he has inward movement of the lower rib cage with inspiration. Cardiovascular examination reveals **distant heart sounds** but with a regular rate and rhythm, and his jugular venous pressure is normal. His extremities show no cyanosis, edema, or clubbing.

*What is the most likely diagnosis: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with acute exacerbation.*

*What is the next diagnostic step: Arterial blood gas to assess oxygenation and acid-base status.*

*What is the best initial treatment: Oxygen by nasal cannula, followed closely by bronchodilators, and steroids for inflammatory component.*

#### Objectives

(1) Know the definition and etiologies of chronic bronchitis, COPD, and emphysema. (2) Be familiar with spirometry and flow-volume loops for diagnosis of obstructive and restrictive lung diseases. (3) Be familiar with the treatment of chronic stable COPD, as well as management of acute exacerbations, including the indications for ventilatory assistance



CFIM n°34

## BPCO ED ENFISEMA

La bronchite cronica ostruttiva è globalmente la terza causa di morte. Nel mondo occidentale, è la quinta dopo la malattia ischemica di cuore, la malattia cerebrovascolare, il cancro del polmone e le infezioni delle basse vie respiratorie (polmonite).

La BPCO è una malattia sociale essendo una delle tipiche malattie croniche che caratterizzano l'invecchiamento. Sappiamo che una delle conquiste dei nostri decenni è un aumento vertiginoso della speranza di vita, che ora nel nostro paese è sugli 80-82 anni per l'uomo e sugli 87-89 per la donna. Queste persone che invecchiano però non sono persone sane: nella stragrande maggioranza dei casi presentano una o più patologie croniche quali ipertensione, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica, cirrosi, diabete, BPCO, artropatie, ecc. .

Il fattore di rischio nella stragrande maggioranza dei casi di BPCO è il **fumo di sigaretta**, e se facessimo sparire il fumo di sigarette questa malattia quasi sparirebbe se non in alcune piccole situazioni rare di predisposizione genetica come il deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina.

### Caso clinico

Questo è un uomo di 58 anni che da alcuni anni soffre di lieve dispnea da esercizio e da qualche mese sviluppa dispnea al minimo esercizio con un netto aggravamento della sua sintomatologia e comincia ad accusare dispnea a riposo. La situazione è talmente grave che passa tutte le notti su una sedia tentando di dormire. È presente tosse produttiva, soprattutto mattutina, con un escreato giallastro-brunastro.

Non ha dolore toracico, non ha febbre, non ha brivido o edema agli arti inferiori e ha fumato sin dall'età di 15 anni due pacchetti di sigarette al giorno.

Qualche mese fa è stato in ospedale per un aggravamento dei sintomi e ha ricevuto una prescrizione di qualche farmaco inalatore dei quali non ricorda il nome.

All'EO presenta pressione normale, 96 di frequenza cardiaca, FR 28 quindi molto elevata, e un BMI quasi da cachessia con 18 kg/m<sup>2</sup>. Sta sedendo su una sedia, con il busto inclinato in avanti e con le braccia che abbracciano le ginocchia: questa è la tipica posizione di colui che vuole aumentare il più possibile la sua capacità ventilatoria; *(un paragone forse inappropriato ma assolutamente calzante è quello di un corridore che a fine gara assume quella posizione per aumentare il più possibile la loro capacità respiratoria).*

All'EO toracico ci sono rumori secchi e ronchi bilateralmente diffusi, il diametro antero-posteriore del torace è aumentato e all'EO cardiologico-auscultazione cuore i toni cardiaci sono parafonici e lontani, poiché si interpone aria tra la superficie del torace e il cuore.

La diagnosi più probabile è **BPCO**.

Quello che dobbiamo valutare è lo stato di ossigenazione con un EGA (eventuale ipossiemia, ipercapnia o acidosi respiratoria) e iniziare il trattamento con ossigeno seguito da farmaci broncodilatatori e steroidi per la componente antinfiammatoria.

Il quadro clinico e la storia naturale sono abbastanza tipici, ma c'è da notare una cosa: qualche mese fa il MMG gli aveva prescritto qualche farmaco per via inalatoria di cui non ricordava nemmeno il nome: uno dei problemi di queste malattie croniche è la compliance terapeutica.

*Noi sappiamo che abbiamo potenzialmente terapie estremamente efficaci per tutte queste malattie croniche come le statine per la cardiopatia ischemica e qui abbiamo tutti questi farmaci inalatori come corticosteroidi, i LAMA, i LABA e sono farmaci estremamente efficaci, tutti per via inalatoria. Ad esempio la terapia massimale per questa persona sono farmaci a lunga durata sia beta-stimolanti che antagonisti anticolinergici più corticosteroidi e questa è la terapia completa per via inalatoria. Se un paziente con cardiopatia ischemica, al quale vengono prescritte statine, ha un'aderenza del 70-80%, qui la % di aderenza è largamente inferiore:*

*questa va dal 10 al 20%. Questa prescrizione di farmaci per via inalatoria è difficilmente eseguibile dal paziente perché sono somministrati tramite dispositivi complicati da utilizzare.*

## Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)<sup>36, 37</sup>

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible (<http://www.goldcopd.com/>) (<http://www.nice.uk/>). COPD includes

- **emphysema**, an anatomically defined condition characterized by destruction and enlargement of the lung alveoli;
- **chronic bronchitis**, a clinically defined condition with chronic cough and phlegm;
- **small airways disease**, a condition in which small bronchioles are narrowed.

COPD is present only if chronic airflow obstruction occurs; chronic bronchitis without chronic airflow obstruction is not included within COPD.

**Definitions** COPD is a common progressive disorder characterized by airway obstruction ( $FEV_1 < 80\%$  predicted;  $FEV_1/FVC < 0.7$ ; see p156 and TABLE below) with little or no reversibility. It includes chronic bronchitis and emphysema. Usually patients have either COPD or asthma, not both: COPD is favoured by: • Age of onset  $> 35$  yrs • Smoking (passive or active) or pollution related<sup>38</sup> • Chronic dyspnoea • Sputum production • Minimal diurnal or day-to-day  $FEV_1$  variation. Chronic bronchitis is defined clinically as cough, sputum production on most days for 3 months of 2 successive yrs. Symptoms improve if they stop smoking. There is no excess mortality if lung function is normal. Emphysema is defined histologically as enlarged air spaces distal to terminal bronchioles, with destruction of alveolar walls.

**Prevalence** 10–20% of the over-40s;  $2.5 \times 10^6$  deaths/yr worldwide.<sup>39</sup>

COPD is the third leading cause of death worldwide

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è definita come uno stato patologico caratterizzato da una limitazione del flusso d'aria irreversibile o non completamente reversibile.

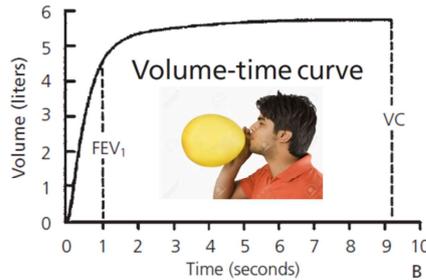
La BPCO comprende:

- Enfisema, una condizione anatomicamente definita caratterizzata da distruzione dei setti inter-alveolari con allargamento degli spazi alveolari;
- Bronchite cronica, una condizione clinica caratterizzata da flogosi cronica bronchiale con tosse cronica ed escreato spesso purulento;
- Malattia delle piccole vie aeree, caratterizzata da stenosi bronchiolare diffusa.

- La BPCO è caratterizzata da **ostruzione cronica irreversibile delle vie aeree** definita alla spirometria come  **$FEV_1 < 80$  del valore predetto, e  $FEV_1/FVC < 0.7$ .**
- Malattia cronica progressiva associata al fumo di sigaretta tipica dell'età media e avanzata
- Sintomi: dispnea e tosse produttiva nella maggior parte dei giorni per tre mesi di due anni consecutivi. La bronchite cronica senza ostruzione cronica del flusso d'aria non è inclusa nella BPCO.
- Sono attribuibili alla BPCO 2,5 milioni di morti l'anno.

## Spirometry measures functional lung volumes.

Forced expiratory volume in 1s ( $FEV_1$ ) and forced vital capacity (FVC) are measured from a full forced expiration into a spirometer (Vitalograph®); exhalation continues until no more breath can be exhaled.  $FEV_1$  is less effort-dependent than PEF. The  $FEV_1/FVC$  ratio gives a good estimate of the severity of airflow obstruction; normal ratio is 75-80%. See BOX.



Predicted $FEV_1$ (Caucasian $\sigma$ ; litres, $\mu$ level in other races) <sup>1</sup>		$\sigma$																		
Height cm	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
$\sigma$ Age (yr)																				
25	2.9	3.2	3.4	3.7	4.0	4.2	4.3	4.7	5.0	5.3	2.6	2.7	2.9	3.0	3.1	3.3	3.4	3.5	3.7	3.8
30	2.8	3.1	3.3	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	5.1	2.5	2.6	2.8	2.9	3.0	3.2	3.3	3.4	3.6	3.7
40	2.5	2.8	3.0	3.3	3.6	3.8	4.1	4.3	4.6	4.9	2.3	2.4	2.5	2.7	2.8	3.0	3.0	3.2	3.3	3.5
50	2.2	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	4.6	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.7	2.9	3.0	3.1	3.3
60	2.0	2.2	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	1.7	2.0	2.1	2.3	2.4	2.5	2.7	2.8	2.9	3.1
70	1.7	2.0	2.2	2.5	2.7	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	1.6	1.8	1.9	2.1	2.2	2.3	2.5	2.6	2.7	2.9
80	1.4	1.7	2.0	2.2	2.5	2.7	3.0	3.3	3.5	3.8	1.4	1.6	1.7	1.9	2.0	2.1	2.2	2.4	2.5	2.7

Data from [www.nationalasthma.org.au/publications/spiro/appc.html#Mean](http://www.nationalasthma.org.au/publications/spiro/appc.html#Mean)

### DIAGNOSI - LA SPIROMETRIA

La spirometria misura i volumi polmonari funzionali, ossia quelli che indicano le capacità di scambio dei gas nel soggetto.

Si misurano dapprima i **volumi dinamici**, tra cui i più importanti sono la Capacità Vitale Massimale (o Forzata - FVC) ed il Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo ( $FEV_1$ ).

Per misurare la FVC si invita il paziente a respirare a fondo e a vuotare completamente il contenuto aereo del polmone nello spirometro.

Per il  $FEV_1$  si invita il paziente ad espirare in maniera massimale nello spirometro, viene calcolato qual è il volume in 1 secondo, e progressivamente viene misurata la FVC.

Su questi due parametri, ottenuti dalla **curva tempo-volume**, si basa tutta la diagnostica dell'insufficienza respiratoria di tipo ostruttivo.

La  $FEV_1$  e FVC in litri, devono essere confrontate con delle tabelle che indicano il valore di riferimento in base a età, sesso, altezza.

Il rapporto  $FEV_1/FVC$  (indice di Tiffenau) è importante per la diagnosi di deficit ostruttivo

I valori normali di  $FEV_1$  sono **superiori all'80%** del valore predetto

I valori normali di FVC sono **superiori all'80%** del valore predetto

I valori normali di  $FEV_1/FVC$  sono **75-80%**

**Tests** *FBC*: *PCVt*. *CXR*: Hyperinflation (>6 anterior ribs seen above diaphragm in mid-clavicular line); flat hemidiaphragms; large central pulmonary arteries; ↓peripheral vascular markings; bullae. *ECG*: Right atrial and ventricular hypertrophy (cor pulmonale). *ABG*:  $P_aO_2$  ↓ ± hypercapnia. *Lung function* (p156, p159): obstructive + air trapping ( $FEV_1$  <80% of predicted—see p156,  $FEV_1:FVC$  ratio <70%,  $TLC$ ↑,  $RV$ ↑,  $DLCO$ ↓ in emphysema—see p158). Learn how to do spirometry from an experienced person: ensure *maximal* expiration of the full breath (it takes >4s; it's *not* a quick puff out). *Trial of steroids*: See BOX 2.

**Table 4.1** Spirometry results (data source NICE COPD 2010 guidelines)

	$FEV_1$	FVC	$FEV_1/FVC$ ratio
Normal	>80% predicted	>80% predicted	75-80%
Restrictive	<80% predicted	<80% predicted	>70% normal
Obstructive	<80% predicted	Normal or low	<70% predicted

1 African  $FEV_1$  is 10-15% lower; Chinese: 20% lower; Indian: 10% lower; NB: PEF varies little between groups.

## Spirometry Volume-time curve

**Obstructive defect** (eg asthma, COPD)  $FEV_1$  is reduced more than the FVC, and the  $FEV_1/FVC$  ratio is  $<75\%$ .

**Restrictive defect** (eg lung fibrosis) FVC is  $\downarrow$  and the  $FEV_1/FVC$  ratio is  $\leftrightarrow$  or  $\uparrow$ . Other causes: sarcoidosis; pneumoconiosis, interstitial pneumonias; connective tissue diseases; pleural effusion; obesity; kyphoscoliosis; neuromuscular problems.

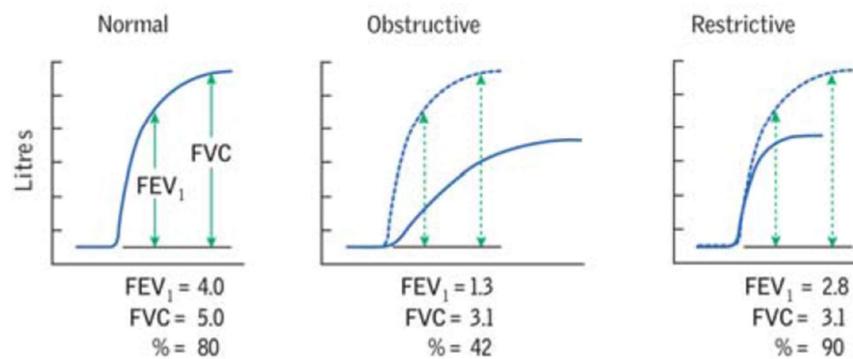


Fig 1. Examples of spiograms.

### SPIROMETRIA - CURVA TEMPO VOLUME

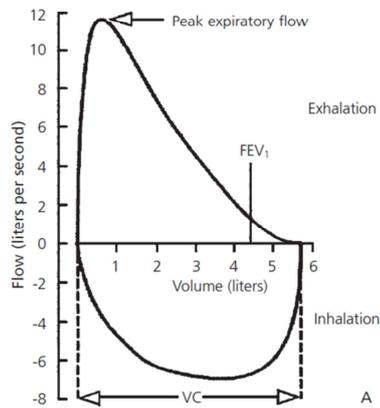
Nei **difetti ostruttivi** (asma e bronchite cronica ostruttiva) vediamo che entrambi questi parametri possono essere ridotti, ma in particolare  $FEV_1/FVC$ .

Nei **difetti restrittivi** (versamento pleurico, fibrosi polmonare idiopatica, un difetto della gabbia toracica nella sua espansibilità o motilità, malattie del connettivo, polmoniti interstiziali, tutto ciò che occupa spazio) invece  $FEV_1/FVC$  è normale, ma manca una parte di polmone funzionante quindi avremo una riduzione della FVC.

## Spirometry Flow-volume curve

*Flow volume loop*

measures flow at various lung volumes. Characteristic patterns are seen with intra-thoracic airways obstruction (asthma, emphysema) and extra-thoracic airways obstruction (tracheal stenosis).



smooth lines, expiratory time of greater than six seconds, and quick peak of the peak expiratory flow rate indicate a good spirometric effort.

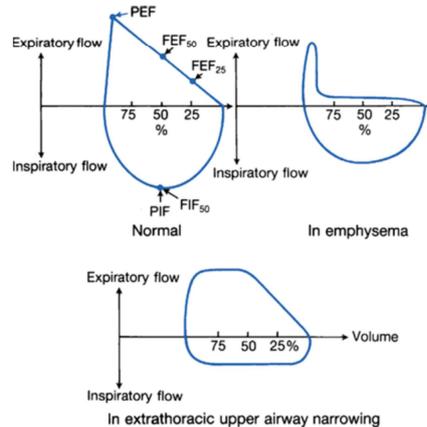


Fig 2. Flow volume loops.  
PEF=peak expiratory flow; FEF<sub>50</sub>=forced expiratory flow at 50% TLC;  
FEF<sub>25</sub>=forced expiratory flow at 25% TLC; PIF=peak inspiratory flow;  
FIF<sub>50</sub>=forced inspiratory flow at 50% TLC.

## SPIROMETRIA - CURVA (LOOP) FLUSSO-VOLUME

misura il flusso a vari volumi polmonari.

Pattern caratteristici sono osservati nelle seguenti condizioni:

- ostruzione delle vie aeree intra-toraciche (asma, enfisema),
- ostruzione delle vie aeree extra-toraciche (stenosi tracheale)

## Static Lung Volumes by inert gas dilution (helium)

*Total lung capacity (TLC)* and *residual volume (RV)* are useful in distinguishing obstructive and restrictive diseases. TLC and RV are increased in obstructive airways disease and reduced in restrictive lung diseases and musculoskeletal abnormalities.

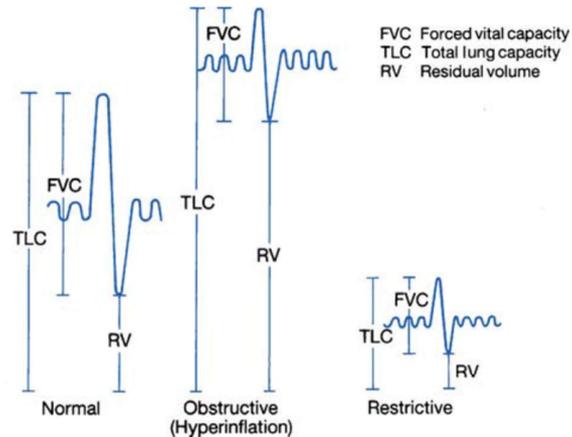
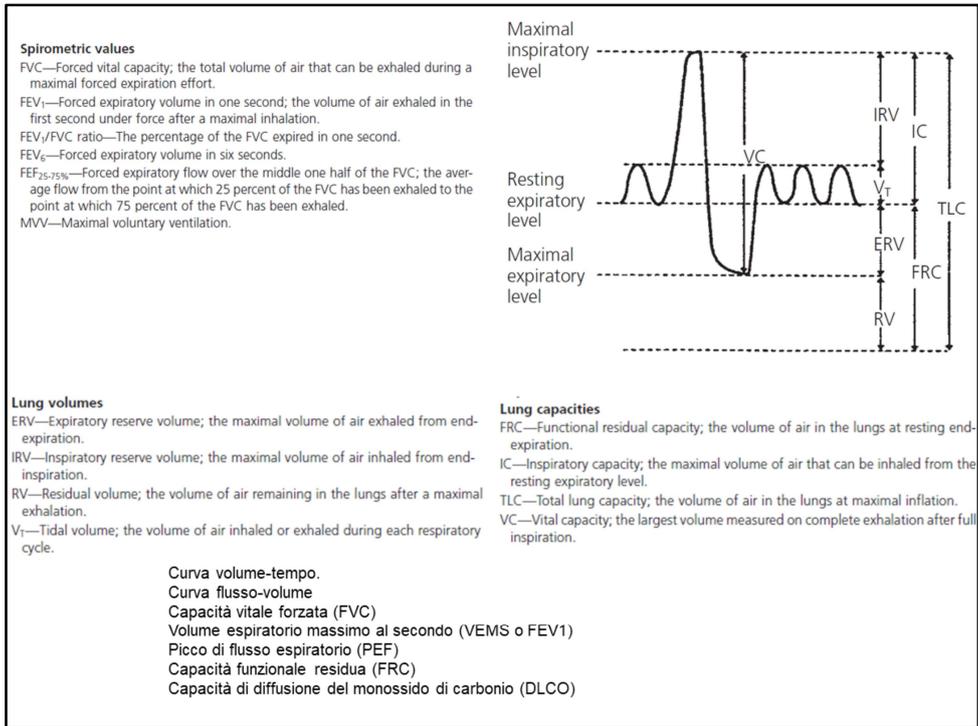


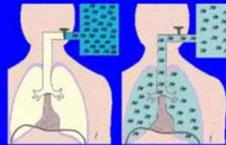
Fig 1. Lung volumes: physiological and pathological. Adapted from D Flenley *Med Int'l* 1 (20) 240.

La **misurazione dei volumi polmonari statici** (per esempio mediante diluizione dell'elio) completa la spirometria. Le misurazioni comuni includono la capacità polmonare totale (TLC), la capacità residua funzionale (FRC) e il volume residuo (RV).

- La riduzione dei volumi polmonari suggerisce una malattia restrittiva se accompagnata da un rapporto FEV1 / FVC normale o aumentato.
- L'aumento dei volumi polmonari suggerisce iperinflazione statica dovuta a patologie ostruttive delle vie aeree se accompagnata da un rapporto FEV1 / FVC ridotto.



## DLCO –Diffusing Capacity for Carbon Monoxide



You breathe in air containing a very small amount of a gas (carbon monoxide). You hold your breath for 10 seconds, then rapidly blow it out. The gas that is breathed out determines how much of the gas was 'diffused' through your lungs during the breath.

The *gas transfer* coefficient ( $k_{CO}$ ) represents the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) corrected for alveolar volume. It is calculated by measuring carbon monoxide uptake from a single inspiration in a standard time (usually 10s) and lung volume by helium dilution. Low in emphysema and interstitial lung disease, high in alveolar haemorrhage.<sup>2</sup>

La **misurazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio corretta per volume alveolare** (DLCO) valuta la capacità della barriera alveolo-capillare di scambiare gas. Viene calcolato misurando l'assorbimento di monossido di carbonio da un singolo inspirio in un tempo standard (di solito 10 secondi) corretta per il volume polmonare misurato mediante diluizione dell'elio. Un DLCO ridotto accompagnato da una malattia restrittiva suggerisce una malattia polmonare intrinseca, mentre un DLCO normale accompagnato da una malattia restrittiva suggerisce una causa non polmonare di restrizione. Un DLCO notevolmente diminuito accompagnato da una malattia ostruttiva delle vie aeree suggerisce un enfisema. Un DLCO ridotto con volumi polmonari normali suggerisce possibili malattie vascolari polmonari.

**Table 34–1 • OBSTRUCTIVE AND RESTRICTIVE LUNG DISEASE CHARACTERISTICS**

	<b>Obstructive Lung Disease</b>	<b>Restrictive Lung Disease</b>	
Pulmonary Function Tests	Decreased FEV <sub>1</sub> <80% of predicted; FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7; TLC usually normal or increased; diffusion capacity decreased	Decreased lung volumes: decreased VC and TLC (this is diagnostic hallmark); FEV <sub>1</sub> /FVC is normal	
Example of Diseases	<b>Bronchiectasis</b> (ie, cystic fibrosis) <b>Asthma</b> <b>Bronchitis</b> (chronic)  <b>Emphysema</b>	<b>Extrapulmonary:</b> poor breathing mechanics <b>Poliomyelitis</b> <b>Myasthenia gravis</b> <b>Scoliosis</b>	<b>Pulmonary:</b> poor lung expansion <b>Pneumonia</b> <b>ARDS</b>  <b>Pulmonary edema</b> <b>Interstitial fibrosis</b>

*Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in first second; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; VC, vital capacity.*

**MALATTIE POLMONATI OSTRUTTIVE E RESTRITTIVE**

**TABLE 2-2 LEADING CAUSES OF DEATH WORLDWIDE, 2010**

Disease or Injury	Deaths (Millions)	Percent of Total Deaths	Disease or Injury	Deaths (Millions)	Percent of Total Deaths
<b>World</b>			<b>High-income countries<sup>b</sup></b>		
1 Ischemic heart disease	7.3	13.3	1 Ischemic heart disease	1.6	17.9
2 Cerebrovascular disease	5.9	11.1	2 Cerebrovascular disease	0.9	9.9
*3 COPD	2.9	5.5	3 Lung cancer	0.5	5.6
4 Lower respiratory infections	2.8	5.3	4 Lower respiratory infections	0.4	4.7
5 Lung cancer	1.5	2.9	*5 COPD	0.4	4.5
6 HIV/AIDS	1.5	2.8	6 Alzheimer's and other dementias	0.4	4.0
7 Diarrheal diseases	1.4	2.7	7 Colon and rectum cancers	0.3	3.3
8 Road injury	1.3	2.5	8 Diabetes	0.2	2.6
9 Diabetes	1.3	2.4	9 Other cardiovascular and circulatory diseases	0.2	2.5
10 Tuberculosis	1.2	2.3	10 Chronic kidney disease	0.2	2.0
<b>Developing countries<sup>a</sup></b>			<b>Sub-Saharan Africa</b>		
1 Cerebrovascular disease	4.2	10.5	1 Malaria	1.1	12.7
2 Ischemic heart disease	4.0	10.1	2 HIV/AIDS	1.0	12.0
3 COPD	2.4	6.1	3 Lower respiratory infections	0.8	9.3
4 Lower respiratory infections	2.3	5.9	4 Diarrheal diseases	0.5	6.6
5 Diarrheal diseases	1.4	3.6	5 Cerebrovascular disease	0.3	4.0
6 HIV/AIDS	1.4	3.4	6 Protein-energy malnutrition	0.3	4.0
7 Malaria	1.2	2.9	7 Tuberculosis	0.3	3.6
8 Road injury	1.2	2.9	8 Road injury	0.2	2.8
9 Tuberculosis	1.1	2.9	9 Preterm birth complications	0.2	2.8
10 Diabetes	1.0	2.6	10 Meningitis	0.2	2.6

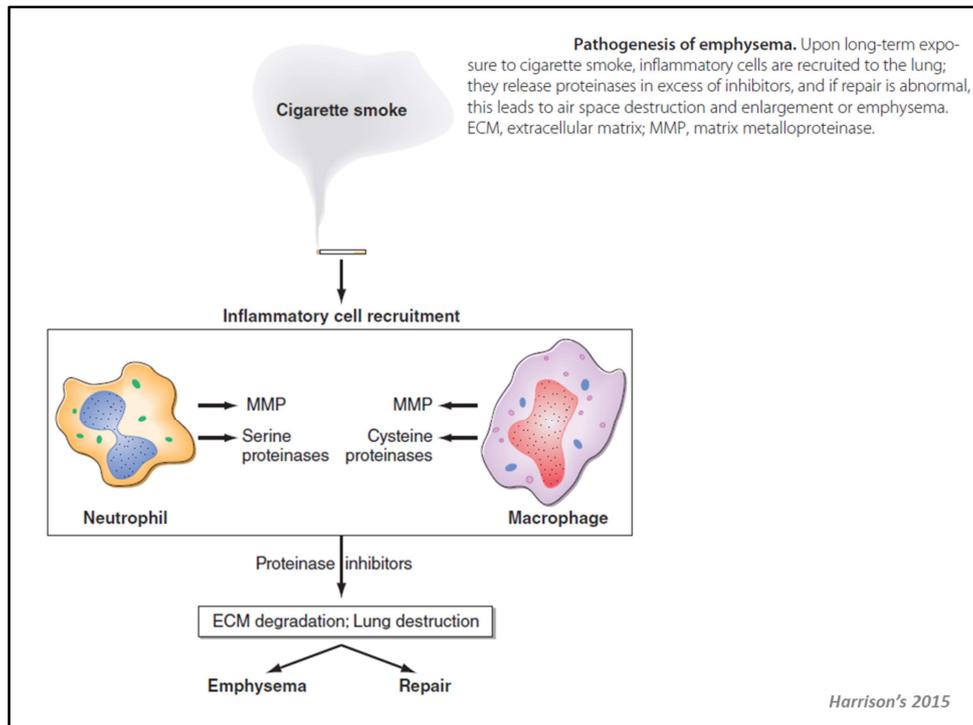
<sup>a</sup>The term *developing countries* refers to low- and middle-income economies. See [data.worldbank.org/about/country-classifications](http://data.worldbank.org/about/country-classifications). <sup>b</sup>The World Bank classifies high-income countries as those whose gross national income per capita is \$12,476 or more. See [data.worldbank.org/about/country-classifications](http://data.worldbank.org/about/country-classifications).

**Abbreviation:** COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

**Source:** Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2013). Data available through [www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country](http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country).

La BPCO è la terza causa di mortalità globale

La BPCO è la quinta causa di mortalità nel mondo occidentale



### MECCANISMI PATOGENETICI COESISTENTI

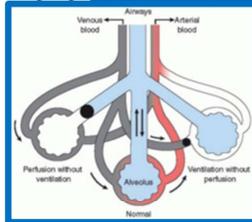
- Bronchite cronica → flogosi bronchiale (fumo), ipersecrezione di muco, stenosi bronchiolare → dispnea prevalentemente espiratoria
- Enfisema → flogosi alveolare (fumo), distruzione dei setti inter-alveolari, dilatazione delle vie aeree terminali facilitato dall'intrappolamento dell'aria da stenosi bronchiolare e dallo sforzo espiratorio. Flogosi alveolare → reclutamento di cellule infiammatorie che a loro volta secernono una serie di enzimi proteolitici che promuovono il rimodellamento della matrice inducendo enfisema e, in parte, riparazione del parenchima polmonare (fibrosi).

## Respiratory failure

Respiratory failure occurs when gas exchange is inadequate, resulting in hypoxia. It is defined as a  $P_aO_2 < 8\text{kPa}$  and subdivided into 2 types according to  $P_aCO_2$  level.

**Type I respiratory failure:** defined as hypoxia ( $P_aO_2 < 8\text{kPa}$ ) with a normal or low  $P_aCO_2$ . It is caused primarily by ventilation/perfusion (v/Q) mismatch, eg:

- Pneumonia
- Pulmonary oedema
- PE
- Asthma
- Emphysema
- Pulmonary fibrosis
- ARDS (p178)



$P_aO_2 < 60\text{ mm Hg}$   
 $P_aCO_2 < 45\text{ mm Hg}$

$P_aO_2 < 60\text{ mm Hg}$   
 $P_aCO_2 > 45\text{ mm Hg}$

**Type II respiratory failure:** defined as hypoxia ( $P_aO_2 < 8\text{kPa}$ ) with hypercapnia ( $P_aCO_2 > 6.0\text{kPa}$ ). This is caused by alveolar hypoventilation, with or without v/Q mismatch. Causes include:

- *Pulmonary disease:* asthma, COPD, pneumonia, end-stage pulmonary fibrosis, obstructive sleep apnoea (OSA, p194).
- *Reduced respiratory drive:* sedative drugs, CNS tumour or trauma.
- *Neuromuscular disease:* cervical cord lesion, diaphragmatic paralysis, poliomyelitis, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome.
- *Thoracic wall disease:* flail chest, kyphoscoliosis.

### INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Può essere causata da ipoventilazione e/o alterato scambio alveolo-capillare di  $O_2$

In entrambi i casi si determina ipossiemia ( $PaO_2 < 60\text{ mmHg}$  all'EGA). In caso di ipoventilazione si determina anche ipercapnia ( $PaCO_2 > 45\text{ mm Hg}$  all'EGA)

#### DEFINIZIONI

Insufficienza respiratoria di tipo 1 → ipossia con normo- o ipo-capnia

Insufficienza respiratoria di tipo 2 → ipossia con ipercapnia

#### ➤ Meccanismi di accumulo di $CO_2$

La  $CO_2$  diffonde molto più facilmente dell'ossigeno ed è sufficiente una porzione di parenchima polmonare con ventilazione mantenuta per mantenere normale la  $CO_2$  pur in presenza di ipossiemia. L'ipoventilazione alveolare diffusa è la causa più comune di ipercapnia. [Cause di ipoventilazione: broncospasmo diffuso, alterata espansibilità della gabbia toracica, depressione dei centri respiratori a livello del SNC]. In un grave e diffuso coinvolgimento alveolare l'ipossia può essere associata ad ipercapnia (per es. edema polmonare acuto).

#### ➤ Meccanismi di alterato scambio alveolo-capillare di $O_2$

- **Alterata diffusione alveolo-capillare:** questa avviene se c'è una alterazione della membrana alveolo-capillare (fibrosi, edema,

aumentato spessore dello spazio fra alveolo e capillare)

- **Mismatch ventilazione/perfusione (V/Q):** nel polmone vi sono aree ventilate ma non perfuse (embolia polmonare) oppure aree perfuse ma non ventilate (polmonite) (vedi figura centrale). In questi casi l'ipossia stimolando i centri respiratori stimola l'iperventilazione che può causare ipocapnia (ipossia con ipocapnia è tipica dell'embolia polmonare ma in generale in tutte le situazioni di iperventilazione)

➤ **Altri meccanismi di ipossia:**

- **Shunt Destro-Sinistro:** si verifica quando sangue venoso entra nella circolazione sistemica arteriosa senza attraversare il polmone ventilato (ad es. malformazioni cardiache congenite). Tipicamente, i livelli di ossigeno arterioso non aumentano in risposta all'ossigenoterapia.
- **O<sub>2</sub> insufficiente nell'aria ambiente:** tipico in alta montagna 4000-8000 m, oppure in piccoli ambienti industriali saturi di CO<sub>2</sub> (produzione di bevande, birra, utilizzo di ghiaccio secco, ecc.) [da non confondersi con l'avvelenamento da monossido di carbonio CO che nel sangue si lega all'emoglobina in competizione con O<sub>2</sub> formando carbossemoglobina]

**CAUSE DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA DI TIPO 1** (mantenimento della ventilazione con o senza iperventilazione compensatoria → ipocapnia → eventuale alcalosi respiratoria)

- Polmonite.
- Edema polmonare cardiogeno
- Embolia polmonare
- Asma (nelle prime fasi dell'attacco d'asma la ventilazione è mantenuta)
- Enfisema.
- Fibrosi polmonare.

**CAUSE DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA DI TIPO 2** (ipoventilazione alveolare, con o senza mismatch V/Q → ipercapnia → eventuale acidosi respiratoria )

- Malattia polmonare: asma, BPCO, polmonite, fibrosi polmonare molto avanzata, sindrome da apnea notturna.
- Depressione dei centri respiratori: farmaci sedativi (oppiacei, benzodiazepine, anestetici), tumori o traumi del SNC.
- Malattie neuromuscolari: lesione del midollo cervicale, paralisi diaframmatica, poliomielite, miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré.
- Malattie della parete toracica: fratture, torace del flail, cifoscoliosi, lembo costale mobile (volet costale, flail chest). [VOLET COSTALE: vedi chir. toracica, movimento paradossale di un gruppo di almeno tre costole che hanno subito una frattura in almeno due punti distinti. In fase inspiratoria, mentre la gabbia toracica si espande, il gruppo di costole (detto "segmento") si porta verso l'interno, schiacciando il polmone adiacente; in fase espiratoria, invece, mentre la gabbia toracica si riduce in termini di volume, il segmento tende a muoversi verso l'esterno.]

## OSSIGENOTERAPIA

- Insufficienza respiratoria di tipo 1:
  - Trattare la causa sottostante (per es. diuretici nel caso di edema polmonare acuto)
  - Somministrare ossigeno (24–60%) con maschera facciale di Venturi.
  - Titolare il flusso di O<sub>2</sub> in base alla saturazione di Hb. Target 94-98% al pulsossimetro
  - Ventilazione assistita se PaO<sub>2</sub> <60 mm Hg nonostante O<sub>2</sub> al 60%
- Insufficienza respiratoria di tipo 2:
 

Il centro respiratorio è stimolato dall'ipossia che mantiene la ventilazione così controllando i livelli di CO<sub>2</sub>. Se i livelli di O<sub>2</sub> sono normalizzati dalla O<sub>2</sub>-terapia viene meno lo stimolo alla ventilazione e la CO<sub>2</sub> sale. La somministrazione di O<sub>2</sub> non deve essere quindi in eccesso nel caso di insufficienza respiratoria di tipo 2. In ogni caso la PaO<sub>2</sub> deve essere > 60 mm Hg anche a costo di aumenti della CO<sub>2</sub>. Se eccessivo aumento della CO<sub>2</sub> → ventilazione assistita

  - Trattare la causa sottostante (per es. broncodilatatori nel caso di BPCO riacutizzata)
  - Ossigenoterapia controllata: inizio al 24% di O<sub>2</sub>.
  - Non lasciare l'ipossia non trattata.
  - Ricontrollare la saturazione dopo 20 minuti. Se PaCO<sub>2</sub> è stabile o si è ridotta, aumentare il flusso di O<sub>2</sub> al 28%.
  - Titolare il flusso di O<sub>2</sub> in base alla saturazione di Hb. Target 90-92% al pulsossimetro
  - Se PaCO<sub>2</sub> è aumentata > 10 mm Hg e il paziente è ancora ipossico, considerare la ventilazione assistita non invasiva (ad es. NIPPV, ovvero ventilazione a pressione positiva non invasiva).
  - Se non efficace considerare l'intubazione e la ventilazione meccanica.

### **COMPLICANZA DELL'IPERCAPNIA → ACIDOSI RESPIRATORIA**

Terapia dell'acidosi respiratoria → aumento della ventilazione con farmaci broncodilatatori o ventilazione assistita non-invasiva o meccanica

### A simple method

- 1 **Look at the pH:** is there an acidosis or alkalosis?
  - pH < 7.35 is an acidosis; pH > 7.45 is an alkalosis.
- 2 **Is the CO<sub>2</sub> abnormal?** (Normal concentration 35-45 mm Hg)
 

If so, is the change in keeping with the pH?

  - CO<sub>2</sub> is an acidic gas—is CO<sub>2</sub> raised with an acidosis, lowered with an alkalosis?
 

If so, it is in keeping with the pH and thus caused by a **respiratory** problem. If there is no change, or an opposite one, then the change is compensatory.
- 3 **Is the HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> abnormal?** (Normal concentration 22-28 mmol/L)
 

If so, is the change in keeping with the pH?

  - HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> is alkaline—is HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> raised with an alkalosis, lowered with an acidosis?
 

If so, the problem is a **metabolic** one.

Table 21-12. Primary acid-base disorders and expected compensation.

Disorder	Primary Defect	Compensatory Response	Magnitude of Compensation
Respiratory acidosis			
Acute	↑ Pco <sub>2</sub>	↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mEq/L per 10 mm Hg ↑ Pco <sub>2</sub>
Chronic	↑ Pco <sub>2</sub>	↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 3.5 mEq/L per 10 mm Hg ↑ Pco <sub>2</sub>
Respiratory alkalosis			
Acute	↓ Pco <sub>2</sub>	↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 2 mEq/L per 10 mm Hg ↓ Pco <sub>2</sub>
Chronic	↓ Pco <sub>2</sub>	↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 5 mEq/L per 10 mm Hg ↓ Pco <sub>2</sub>
Metabolic acidosis	↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↓ Pco <sub>2</sub>	↓ Pco <sub>2</sub> 1.3 mm Hg per 1 mEq/L ↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Metabolic alkalosis	↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	↑ Pco <sub>2</sub>	↑ Pco <sub>2</sub> 0.7 mm Hg per 1 mEq/L ↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>

### Diagnosi di acidosi respiratoria

- **Osservare il pH, se <7.35 → acidosi**

La CO<sub>2</sub> è un acido se una sua modificazione è congruente con la modifica del pH è la causa diretta dell'alterazione acido-base se non è congruente la modificazione della CO<sub>2</sub> è compensatoria all'alterazione acido-base → compenso ventilatorio: si realizza rapidamente in minuti.

- **Osservare la CO<sub>2</sub>, se >45 mm Hg → acidosi respiratoria**

I bicarbonati HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sono alcali, se una loro modificazione è congruente con la modifica del pH sono causa diretta dell'alterazione acido-base se non è congruente la modificazione dei bicarbonati è compensatoria all'alterazione acido-base → compenso renale: si realizza lentamente in giorni.

- **Osservare i bicarbonati, se >28 mEq/L → acidosi respiratoria CRONICA con compenso renale; se 22-28 mEq/L acidosi respiratoria ACUTA senza compenso renale (→ indicazione alla ventilazione meccanica?)**
- **Valutare quantitativamente il compenso renale:** nell'acidosi respiratoria ACUTA i bicarbonati aumentano di 1 mEq/L per ogni aumento di 10 mm Hg di PCO<sub>2</sub>; nell'acidosi respiratoria CRONICA i bicarbonati aumentano di 3.5 mEq/L per ogni aumento di 10 mm Hg di PCO<sub>2</sub>. E' molto importante distinguere le due situazioni per decidere sull'urgenza e necessità del supporto ventilatorio. L'ipercapnia cronica è in genere sopportata bene, non quella acuta.

#### Diagnosi di acidosi metabolica

Osservare il pH, se  $<7.35$  → acidosi

Osservare la  $CO_2$ , se  $<35$  mm Hg → modificazione compensatoria (iperventilazione compensatoria associata ad acidosi metabolica)

Osservare i bicarbonati, se  $<22$  mEq/L → acidosi metabolica: da perdita di bicarbonati intestinale (diarrea) o renale (insufficienza renale, acidosi tubulari renali) i; da consumo di bicarbonati per tamponare valenze acide derivanti da aumentata produzione/ingestione (acido lattico nello shock, chetoacidosi diabetica, salicilati, glicole etilenico) o ridotta escrezione renale (urati, fosfati nella CKD). Diagnosi differenziale in base al gap anionico (vedi)

#### Diagnosi di alcalosi respiratoria

Osservare il pH, se  $>7.45$  → alcalosi

Osservare la  $CO_2$ , se  $<35$  mm Hg → alcalosi respiratoria

Osservare i bicarbonati, se  $<24$  mEq/L → alcalosi respiratoria con diverso grado di compenso renale (acuta o cronica)

Cause : iperventilazione di qualsiasi origine → icrus cerebrale, emorragia subaracnoidea, meningiti, asma lieve/moderata, stato d'ansia, permanenza in altitudine, iperpiressia, embolia polmonare, intossicazione da salicilati.

#### Diagnosi di alcalosi metabolica

Osservare il pH, se  $>7.45$  → alcalosi

Osservare la  $CO_2$ , se  $>40$  mm Hg → alcalosi metabolica con diverso grado di compenso ventilatorio (ipoventilazione)

Osservare i bicarbonati, se  $>28$  mEq/L → alcalosi metabolica da perdita di acido cloridrico con il vomito, da ingestione di alcali, da ipopotassiemia per shift intracellulare di idrogenioni in scambio con cationi potassio.

**Hypoxemia results from any combination of five mechanisms:**

1. **Hypoventilation.** Hypoxemia from hypoventilation alone has an increased  $P_{aCO_2}$ .

2. **Right-to-left shunt.** Right-to-left shunting occurs when blood enters the systemic circulation without traversing ventilated lung (e.g., congenital cardiac malformation, pulmonary consolidation or atelectasis). A hallmark of significant right-to-left shunting is the failure of arterial oxygen levels to increase in response to supplemental oxygen.

3. **Ventilation-perfusion (V . /Q. ) mismatch.** Ideal pulmonary gas exchange depends on a balance of ventilation and perfusion. Any abnormality resulting in a regional alteration of either ventilation or perfusion can adversely affect pulmonary gas exchange, resulting in hypoxemia. (e.g., pulmonary emboli, pneumonia, asthma, chronic obstructive pulmonary disease). Hypoxemia improves with supplemental oxygen.

4. **Diffusion impairment.** Pulmonary gas exchange requires diffusion across the alveolar–blood barrier. Regardless of the specific cause of the diffusion impairment (alveolar or interstitial disease, e.g., edema or fibrosis). Hypoxemia improves with supplemental oxygen.

5. **Low inspired oxygen.** Decreased ambient oxygen pressure results in hypoxemia. This is commonly seen at high altitude. Hypoxemia improves with supplemental oxygen.

**Acute compensatory mechanisms for hypoxemia:**

- Increased minute ventilation increases;
- pulmonary arterial vasoconstriction to decrease perfusion to hypoxic alveoli;
- Increased sympathetic tone to improve oxygen delivery by increasing cardiac output, usually with an increased heart rate.

**Chronic compensatory mechanisms for hypoxemia:**

- increased red blood cell mass
- decreased tissue oxygen demands.

## MECCANISMI PATOGENETICI DI IPOSSIA

1. Ipoventilazione
2. Shunt destro-sinistro
3. Mismatch ventilazione-perfusione (V/Q)
4. Ostacolo alla diffusione alveolo-capillare
5. Ridotta pressione ambientale di ossigeno

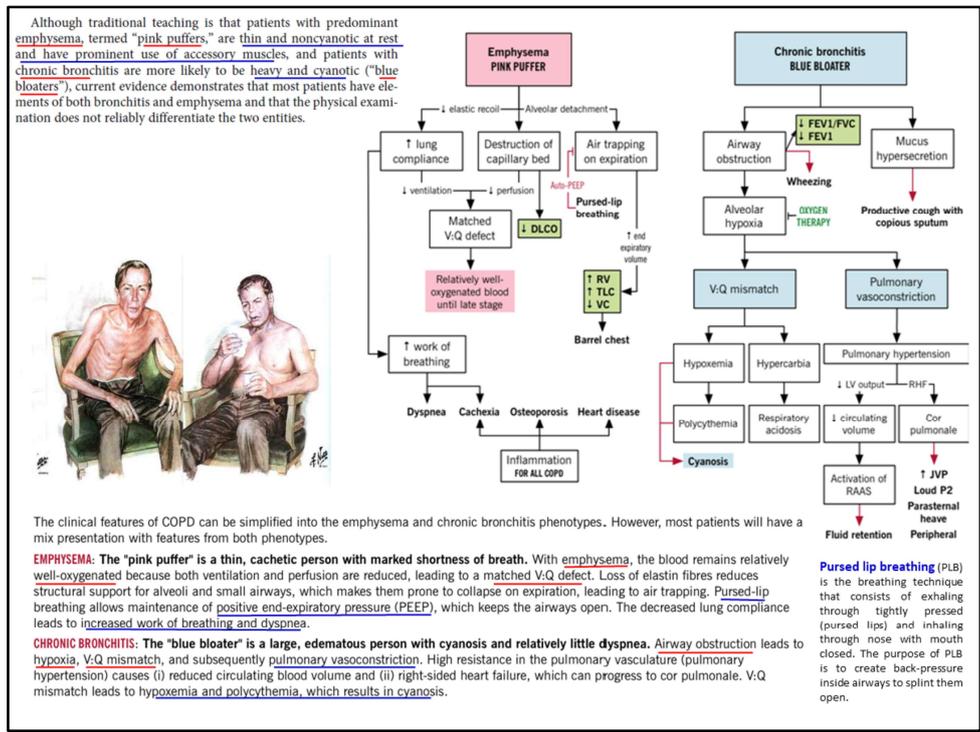
## MECCANISMI COMPENSATORI DI IPOSSIEMIA

### ACUTI

- Aumento della ventilazione
- vasocostrizione arteriosa polmonare per ridurre la perfusione agli alveoli ipoventilati;
- stimolazione adrenergica per aumentare la frequenza e la gittata cardiaca

### CRONICI

- aumento della massa dei globuli rossi
- diminuzione della domanda di ossigeno nei tessuti.



I pazienti con BPCO vengono tradizionalmente classificati in pink puffers a blue bloater anche se questi due fenotipi rappresentano le estremità di uno spettro con diverse forme intermedie.

Nei **pink puffers** prevale l'**enfisema**. Presentano aumentata ventilazione alveolare senza mismatch V/Q, che determina una PaO<sub>2</sub> quasi normale e una PaCO<sub>2</sub> normale o bassa. Tendono ad essere dispnoici e tachipnoici ma non cianotici. Sono generalmente malnutriti o cachettici per l'eccesso di lavoro respiratorio, la flogosi sistemica cronica che provoca anorressia e atrofia muscolare. La flogosi cronica causa osteoporosi e malattia corlonarica. Questi pazienti evolvono verso l'insufficienza respiratoria di tipo 1.

Nei **blue bloaters** prevale la **bronchite cronica** e la broncocostrizione. Presentano ridotta ventilazione alveolare con mismatch V/Q, bassa PaO<sub>2</sub> ed elevata PaCO<sub>2</sub>. Sono cianotici ma generalmente non dispnoici. Tendono a sviluppare cuore polmonare cronico ed edemi periferici (l'ipossia alveolare provoca vasocostrizione polmonare che determinando ipertensione polmonare può evolvere verso il cuore polmonare cronico). Sono spesso obesi. I loro centri respiratori sono relativamente insensibili alla CO<sub>2</sub>, il drive respiratorio è mantenuto dall'ipossiemia → attenzione all'eccessiva somministrazione di ossigeno che potrebbe precipitare una grave ipercapnia.

**Pink puffers and blue bloaters** (ends of a spectrum) *Pink puffers* have normal alveolar ventilation, a near normal  $P_aO_2$  and a normal or low  $P_aCO_2$ . They are breathless but are not cyanosed. They may progress to type 1 respiratory failure (p180). *Blue bloaters* have ↓alveolar ventilation, with a low  $P_aO_2$  and a high  $P_aCO_2$ . They are cyanosed but not breathless and may go on to develop cor pulmonale. Their respiratory centres are relatively insensitive to  $CO_2$  and they rely on hypoxic drive to maintain respiratory effort (p180) → supplemental oxygen should be given with care.

**Symptoms** Cough; sputum; dyspnoea; wheeze. **Signs** Tachypnoea; use of accessory muscles of respiration; hyperinflation; ↓cricosternal distance (<3cm); ↓expansion; resonant or hyperresonant percussion note; quiet breath sounds (eg over bullae); wheeze; cyanosis; cor pulmonale.

**Complications** Acute exacerbations ± infection; polycythaemia; respiratory failure; cor pulmonale (oedema; JVP↑); pneumothorax (ruptured bullae); lung carcinoma.

Signs of overt right heart failure, termed *cor pulmonale*, are relatively infrequent since the advent of supplemental oxygen therapy.

Clubbing of the digits is not a sign of COPD, and its presence should alert the clinician to initiate an investigation for causes of clubbing. In this population, the development of lung cancer is the most likely explanation for newly developed clubbing.

## Manifestazioni cliniche dovute all'attivazione dei meccanismi di compenso acuti e cronici all'ipossiemia

Un paziente con attacco d'asma iperventila, è tachicardico e sudato. Sono segni di attivazione simpatica per aumentare la distribuzione di ossigeno in periferia.

Un altro meccanismo di compenso importante è che quando c'è una ridotta perfusione da alcuni alveoli — polmonite ad esempio — c'è una vasocostrizione consensuale delle arterie polmonari che irrorano quel settore. Quindi praticamente se noi abbiamo un mismatch ventilazione perfusione spesso abbiamo una tendenza ad avere una ipertensione polmonare da questa vasocostrizione polmonare per cercare di deviare il flusso dove c'è bisogno e questo è un importante meccanismo. I meccanismi cronici sono noti: quando c'è un'ipossiemia cronica abbiamo un aumento dei Globuli Rossi circolanti, la cosiddetta policitemia del bronchitico cronico e la riduzione delle richieste di ossigeno da parte dell'intero organismo.

Il **pink puffer** è il paziente che ha l'**enfisema**, il che significa avere una distruzione sia della componente ventilatoria, sia di quella perfusoria; quindi in realtà il mismatch NON c'è più di tanto: il paziente che ha un enfisema, anche grave, può mantenere la sua ventilazione, può mantenere la sua  $CO_2$  normale e anche  $O_2$

normale, a discapito però di un gran lavoro respiratorio.

Nel **blue bloater** invece c'è una **bronchite cronica**, il mismatch ventilazione/perfusione esiste, e c'è una tendenza ad avere una vasocostrizione polmonare che è un po' la causa dell'evoluzione cardiovascolare del bronchitico cronico con prevalente difetto ostruttivo. Per cui il paziente con bronchite cronica ostruttiva con prevalente broncocostrizione tende ad essere pletorico, cioè avere edemi periferici, avere un'ipertensione polmonare, avere una tendenza al cosiddetto cuore-polmonare. Ecco un po' i motivi per cui ci sono questi due paradigmi che raramente vediamo in forma pura.

## **CLINICA**

**Sintomi:** tosse produttiva, dispnea, wheezing (fischii, siblii gemiti)

**Segni:** tachipnea, uso dei muscoli accessori della respirazione, aumento del volume della cassa toracica, riduzione della distanza cricosternale, riduzione espansibilità toracica (basi ipomobili da enfisema), suono timpanico alla percussione (enfisema), all'auscultazione murmure vescicolare ridotto (enfisema), wheezing (stenosi bronchiolare) o rumori umidi (rantoli a medie grosse bolle da flogosi bronchiale), eventuale cianosi (ipossiemia), cuore polmonare (scompenso cardiaco destro da ipertensione polmonare).

### **Complicazioni:**

1. esacerbazioni della dispnea associate generalmente ad infezioni (**BPCO riacutizzata**), → trattamento antibiotico
2. policitemia (da ipossiemia cronica),
3. insufficienza respiratoria spesso ipercapnica,
4. cuore polmonare (edema e turgore della vena giugulare), pneumotorace (rottura di bolle enfisematose). L'ossigenoterapia domiciliare previene il cuore polmonare cronico che è oramai osservato raramente
5. cancro del polmone (fumo di sigaretta e flogosi cronica).

**Table 9-6.** Patterns of disease in advanced COPD.

	Type A: Pink Puffer (Emphysema Predominant)	Type B: Blue Bloater (Bronchitis Predominant)
History and physical examination	Major complaint is dyspnea, often severe, usually presenting after age 50. Cough is rare, with scant clear, mucoid sputum. Patients are thin, with recent weight loss common. They appear uncomfortable, with evident use of accessory muscles of respiration. Chest is very quiet without adventitious sounds. No peripheral edema.	Major complaint is chronic cough, productive of mucopurulent sputum, with frequent exacerbations due to chest infections. Often presents in late 30s and 40s. Dyspnea usually mild, though patients may note limitations to exercise. Patients frequently overweight and cyanotic but seem comfortable at rest. Peripheral edema is common. Chest is noisy, with rhonchi invariably present; wheezes are common.
Laboratory studies	Hemoglobin usually normal (12–15 g/dL). PaO <sub>2</sub> normal to slightly reduced (65–75 mm Hg) but SaO <sub>2</sub> normal at rest. Paco <sub>2</sub> normal to slightly reduced (35–40 mm Hg). Chest radiograph shows hyperinflation with flattened diaphragms. Vascular markings are diminished, particularly at the apices.	Hemoglobin usually elevated (15–18 g/dL). PaO <sub>2</sub> reduced (45–60 mm Hg) and Paco <sub>2</sub> slightly to markedly elevated (50–60 mm Hg). Chest radiograph shows increased interstitial markings ("dirty lungs"), especially at bases. Diaphragms are not flattened.
Pulmonary function tests	Airflow obstruction ubiquitous. Total lung capacity increased, sometimes markedly so. D <sub>LCO</sub> reduced. Static lung compliance increased.	Airflow obstruction ubiquitous. Total lung capacity generally normal but may be slightly increased. D <sub>LCO</sub> normal. Static lung compliance normal.
<b>Special Evaluations</b>		
V/Q matching	Increased ventilation to high V/Q areas, ie, high dead space ventilation.	Increased perfusion to low V/Q areas.
Hemodynamics	Cardiac output normal to slightly low. Pulmonary artery pressures mildly elevated and increase with exercise.	Cardiac output normal. Pulmonary artery pressures elevated, sometimes markedly so, and worsen with exercise.
Nocturnal ventilation	Mild to moderate degree of oxygen desaturation not usually associated with obstructive sleep apnea.	Severe oxygen desaturation, frequently associated with obstructive sleep apnea.
Exercise ventilation	Increased minute ventilation for level of oxygen consumption. PaO <sub>2</sub> tends to fall, Paco <sub>2</sub> rises slightly.	Decreased minute ventilation for level of oxygen consumption. PaO <sub>2</sub> may rise; Paco <sub>2</sub> may rise significantly.

D<sub>LCO</sub>, single-breath diffusing capacity for carbon monoxide; V/Q, ventilation-perfusion.

La distinzione tra i due tipo di BPCO è abbastanza articolata, con rilevanti differenze tra i due prototipi per quanto riguarda:

- Anamnesi ed esame obiettivo: dispnoico, magro senza rumori aggiunti il tipo A, mentre con tosse e rumori umidi, sovrappeso, edematoso e cianotico il B
- Laboratorio: lievemente ipossico e anemico l'A, policitemico, e lievemente ipercapnico il B
- RX: gabbia iperespanza, con diaframma appiattito e a trama vascolare ridotta il A, mentre con trama interstiziale rinforzata nel tipo B
- I test funzionali polmonari mostrano in entrambi i gruppi pneumopatia ostruttiva;

## Oxidative stress and inflammation in pulmonary tissue is associated with systemic effects in COPD

- Leakage of reactive oxygen species and stress-induced cytokines

Oudijk et al, Eur Respir J 2003

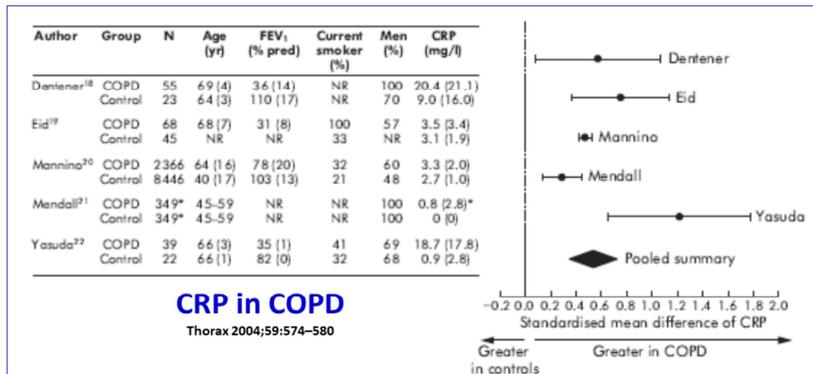
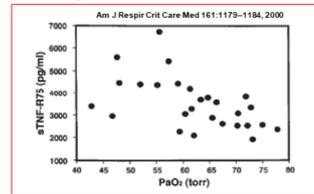
- Activation of peripheral blood leukocytes

Noguera et al, Thorax 2001; Rahman et al, Thorax 2000

- Systemic effects of smoking

- Systemic effects of hypoxia

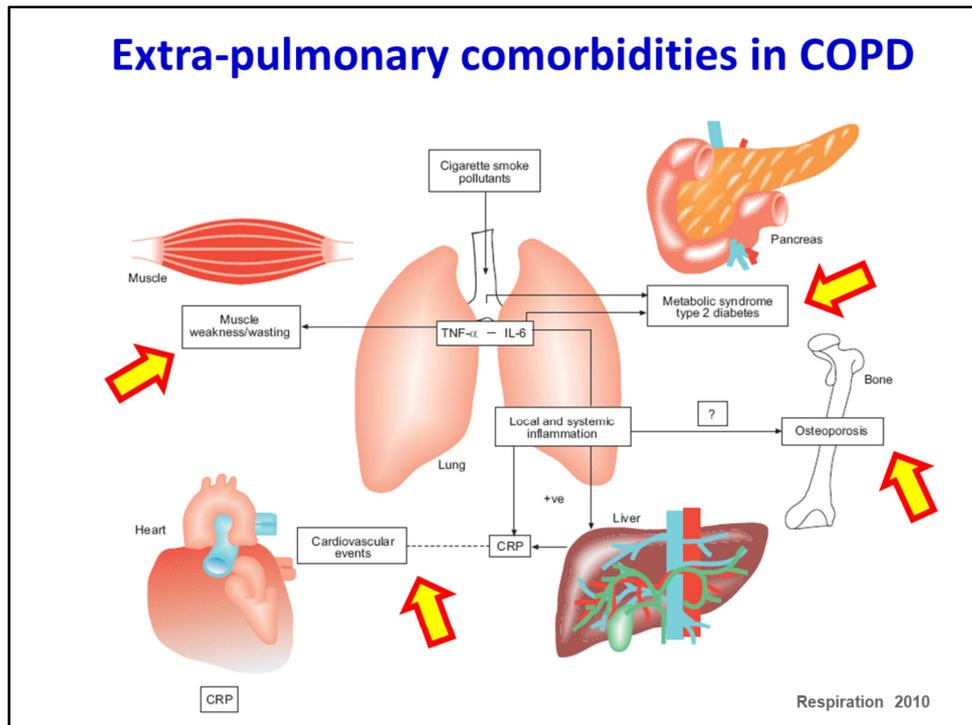
Semenza, J Appl Physiol 2000; Pitsiou et al, Respir Med 2002



- Lo stress ossidativo e l'infiammazione nel tessuto polmonare che determinano localmente bronchite cronica ed enfisema sono associati ad effetti pro-infiammatori sistemici

Meccanismi:

- Passaggio in circolo al polmone di mediatori della flogosi e ROS (reactive oxygen species) che provocano flogosi stress ossidativo sistemici
- Attivazione dei leucociti del sangue periferico
- Effetti sistemici (flogosi e stress ossidativo) del fumo
- Effetti sistemici (flogosi e stress ossidativo) dell'ipossia
- La BPCO è caratterizzata da attivazione cronica della flogosi sistemica di basso/medio grado come evidenziato dai livelli permanentemente elevati di PCR anche al di fuori dei periodi di riacutizzazione
- Molte delle complicanze croniche (comorbidità) della BPCO sono legate alla flogosi cronica



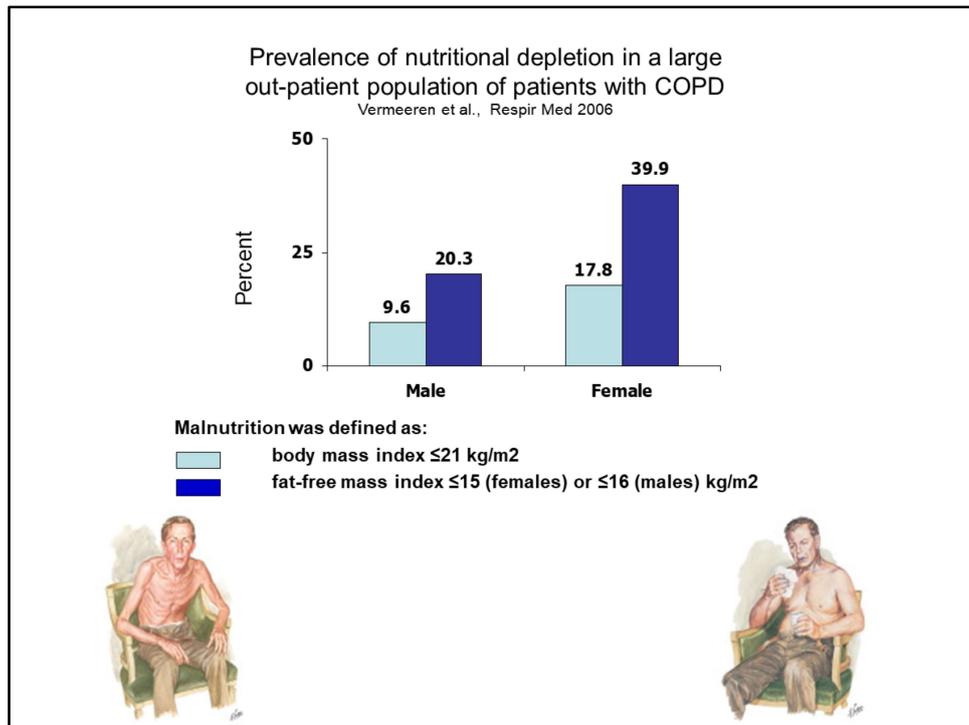
## OBIETTIVI DELLA TERAPIA DELLA BPCO

- Rallentare la progressione del danno polmonare;
- Prevenire le complicanze croniche
- Prevenire e trattare le BPCO riacutizzata

## COMPLICANZE CRONICHE (COMORBIDITÀ) LEGATE ALLA FLOGOSI :

- osteoporosi,
- atrofia muscolare - malnutrizione
- predisposizione a sviluppare il diabete di tipo II.
- Aterosclerosi coronarica

→ la sopravvivenza dei pazienti con BPCO è legata soprattutto alle complicanze cardiovascolari.



La **prevalenza di malnutrizione** valutata come BMI  $< 21$  kg/m<sup>2</sup> è di circa il 10% e il 18% nell'uomo e nella donna. Il problema nutrizionale del paziente con BPCO risiede generalmente nella riduzione della massa muscolare dovuta a flogosi, ipossia e inattività fisica. Il tessuto adiposo è generalmente mantenuto.

Lo stato nutrizionale dovrebbe quindi essere sempre valutato combinando la misurazione del peso con quella della composizione corporea mediante impedenzometria.

La prevalenze di malnutrizione se si considera la massa muscolare (fat-free mass) raddoppia nei pazienti con BPCO: 20% e 40% nell'uomo e nella donna.

Se si considera lo stato nutrizionale dei due fenotipi di BPCO, nel pink puffer di sinistra è evidente uno stato di malnutrizione grave dovuta a riduzione sia della massa muscolare (da flogosi e sedentarietà) che del tessuto adiposo (ridotto introito di energia da anoressia dovuta a flogosi sistemica). Al contrario il blue bloater di destra è sovrappeso o obeso in base al BMI ma è solo apparentemente in mentre il tessuto adiposo sarà rappresentato in eccesso (mantenimento dell'introito energetico) buone condizioni nutrizionali. Infatti, se misuriamo la massa muscolare la troveremo molto ridotta.

Questa condizione configura la cosiddetta **OBESITA' SARCOPENICA**

## **MALNUTRITION IN PATIENTS WITH COPD**

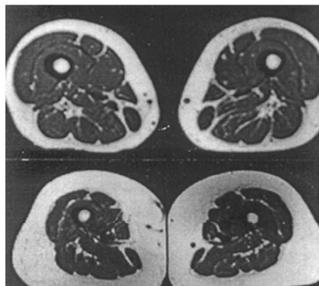
### **CACHEXIA**

**Protein-energy  
malnutrition**



- **Muscle atrophy**
- **Anorexia**
- **Weight loss**
- **inflammation**

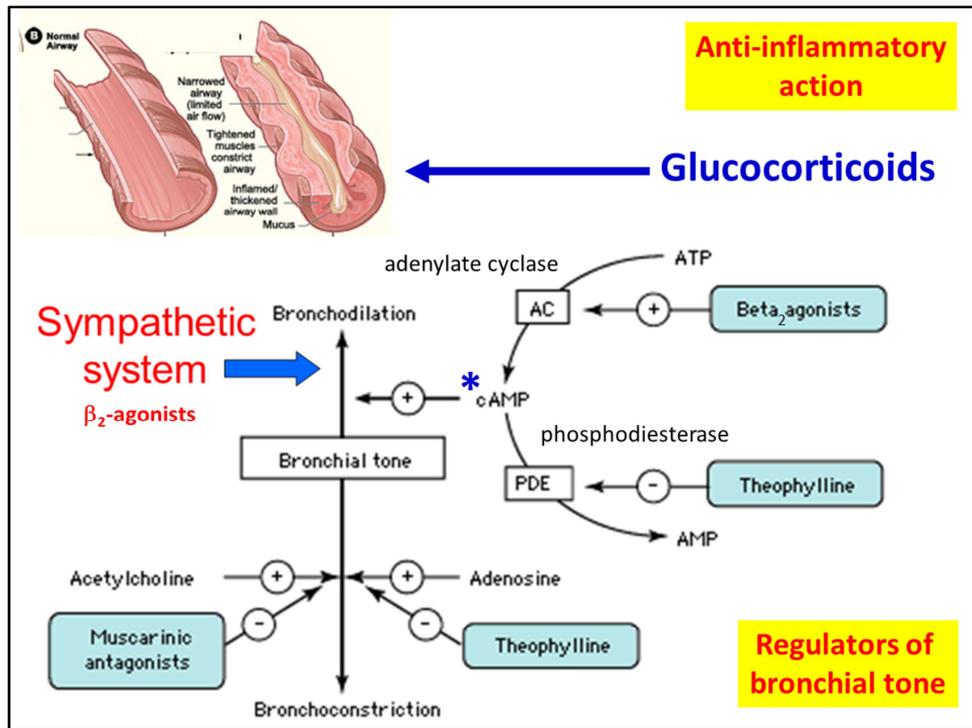
### **SARCOPENIC OBESITY**



- **Muscle atrophy**
- **Inflammation**
- **Maintenance or excess of body fat**

## **DESCRIZIONE DEI DUE FENOTIPI NUTRIZIONALI NELLA BPCO**

- ❖ **CACHESSIA**
- ❖ **OBESITA' SARCOPENICA**



Il tono della muscolatura bronchiolare è regolato dal sistema nervoso autonomo, simpatico e parasimpatico.

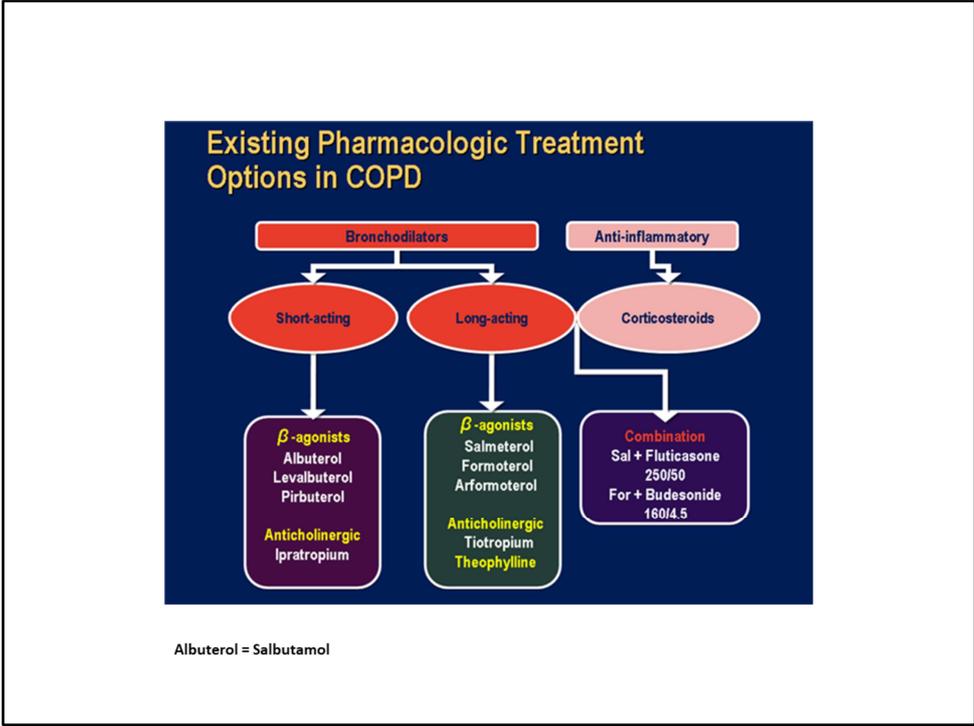
- **recettori  $\beta_2$  delle catecolamine** presenti sulle membrane delle cellule muscolari bronchiolari, quando vengono attivati determinano una azione diretta broncodilatatrice.
- **recettori muscarinici per l'acetilcolina** quando attivati determinano broncoconstrizione Inibitori della fosfodiesterasi
- **livello di AMP ciclico (cAMP)** regola in modo inverso il tono della muscolatura bronchiolare: la sintesi di cAMP è determinata dall'enzima adenilato ciclasi mentre la sua degradazione è determinata dall'enzima fosfodiesterasi.

Farmaci broncodilatatori:

- **Agonisti dei recettori  $\beta_2$  delle catecolamine**
- **Antagonisti dei recettori muscarinici (anticolinergici)**
- **Inibitori della fosfodiesterasi:** determinano broncodilatazione in maniera indiretta aumentando il livello di cAMP tramite l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi. La teofillina, farmaco storico e molto efficace, è ora poco utilizzato per l'azione aritmogena. Ricordiamo questo meccanismo d'azione non tanto per supportare l'uso della Teofillina, quanto per richiamare la farmacodinamica degli analoghi che sono già in commercio.

Farmaci anti-infiammatori

- **Glucocorticoidi:** azione sull'edema della mucosa bronchiale e sulle secrezioni
- LA TERAPIA DELLA BPCO UTILIZZA GLI STESSI FARMACI UTILIZZATI NELL'ASMA CRONICA
- GLI ANTAGONISTI DEI RECETTORI MUSCARINICI SONO PERO' PIU' EFFICACI NELLA BPCO RISPETTO ALL'ASMA



La terapia della BPCO si basa sulla somministrazione per via inalatoria di broncodilatatori con meccanismo beta-agonista o anti-muscarinico a breve (SABA e SAMA) e lunga (LABA e LAMA) durata d'azione, e sulla somministrazione per via inalatoria o sistemica degli anti-infiammatori diretti corticosteroidi. In alcuni casi si può usare la teofillina.

**British Thoracic Society (BTS)/NICE COPD guidelines<sup>37</sup>**

**Assessment of COPD** Spirometry; bronchodilators may slightly improve FEV<sub>1</sub>  
 Trial of oral steroids; look for >15% ↑ in FEV<sub>1</sub>  
 CXR: ?bullae ?other pathology  
 Arterial blood gases: hypoxia ?hypercapnia

**Severity of COPD**

<b>All</b> <b>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0.7</b> <b>Tiffeneau index</b>	Stage 1 Mild	FEV <sub>1</sub> ≥80% of predicted
	Stage 2 Moderate	FEV <sub>1</sub> 50–79% of predicted
	Stage 3 Severe	FEV <sub>1</sub> 30–49% of predicted
	Stage 4 Very severe	FEV <sub>1</sub> <30% of predicted

**GOLD CRITERIA FOR SEVERITY OF AIRFLOW OBSTRUCTION IN COPD**

GOLD Stage	Severity	Spirometry
I	Mild	FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7 and FEV <sub>1</sub> ≥80% predicted
II	Moderate	FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7 and FEV <sub>1</sub> ≥50% but <80% predicted
III	Severe	FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7 and FEV <sub>1</sub> ≥30% but <50% predicted
IV	Very severe	FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7 and FEV <sub>1</sub> <30% predicted

**Abbreviations:** COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GOLD, Global Initiative for Lung Disease.

**Source:** From the Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014, © Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), all rights reserved. Available from <http://www.goldcopd.org>.

## DIAGNOSI

La diagnosi di BPCO si basa sulla spirometria dimostrando un indice di Tiffenau (FEV<sub>1</sub>/FVC) <70% e un FEV<sub>1</sub> <80% rispetto al valore predetto in base ad età, sesso ed altezza.

## Criteri di gravità

Vedi linee guida NICE inglesi e linee guida GOLD (Global Initiative of Lung Disease) americane (coincidenti): si ha BPCO quando l'indice di Tiffenau è inferiore al 70% rispetto al predetto.

Una volta che una persona ha un indice di Tiffenau inferiore al 70% la BPCO si stadia in base al FEV<sub>1</sub>:

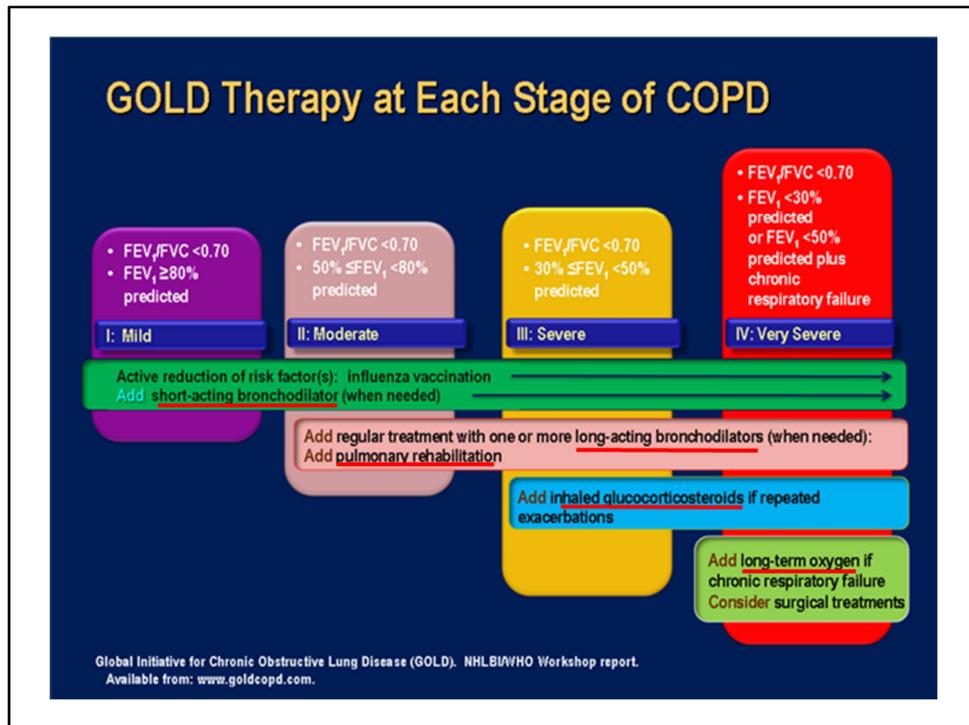
Lieve ≥ 80%

Moderato 50-79%

Severo 30-49%

Molto severo < 30%.

Questa va monitorata nel tempo con l'obiettivo di rallentarne la progressione: la BPCO è una malattia che non guarisce, ma se si seguono in maniera stretta tutte le indicazioni di terapia e di stile di vita questa progressione si può rallentare di molto.



## TERAPIA

Tipicamente la terapia della BPCO stabilizzata è **multifattoriale**

- Smettere di fumare
- Incoraggiare l'esercizio fisico
- Consigli nutrizionali ± supplementi nutrizionali
- Mucolitici possono ridurre la produzione cronica di catarro
- Trattare un possibile stato di depressione
- Trattare con attenzione i fattori di rischio cardiovascolare
- Trattare insufficienza respiratoria e scompenso cardiaco.
- Vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica
- Attenzione all'aderenza alla terapia farmacologica (corretto utilizzo degli inalatori)

## OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Il trattamento farmacologico della BPCO si basa sugli stessi principi che abbiamo descritto per l'asma.

Però in questa patologia sono molto più efficaci rispetto all'asma gli **inibitori del recettore muscarinico**, ovvero **anticolinergici** per via inalatoria, che esistono sia a breve durata d'azione, sia a lunga durata d'azione.

Nelle forme più avanzate quello che viene proposto è una combinazione di due farmaci che possono essere i **LABA** o i **LAMA**, sempre assieme ai **corticosteroidi**. Generalmente lo schema è questo.

Non è molto utilizzato, però è sicuramente efficace l'associazione con i tre farmaci: **LAMA + LABA + corticosteroidi** per via inalatoria. Il problema di questi farmaci è che i pazienti hanno un'aderenza molto bassa alla terapia.

Il passo successivo è lo **steroidi per via sistemica**.

### **OSSIGENO-TERAPIA DOMICILIARE**

L'ultimo passo è l'**ossigeno-terapia domiciliare**: la sopravvivenza viene influenzata in modo significativo quando la  $PaO_2$  è inferiore ai 60 mmHg, quindi dovrebbe essere mantenuta al di sopra dei 60 mmHg con tutti i farmaci e i presidi che abbiamo. Il limite che viene stabilito per l'ossigeno-terapia domiciliare è avere valori di 55 mmHg. Questi sono i cut-off (55mmHg per la maggior parte dei pz, 60 mmHg in casi selezionati) per prescrivere l'ossigeno-terapia domiciliare. Quando quindi un paziente non mantiene valori di  $pO_2$  al di sopra di questi cut-off con terapia farmacologica ottimizzata si prescrive l'ossigeno domiciliare.

**Treatment** *Chronic stable*: see BOX; **Emergency Rx**: p822. Offer *smoking cessation advice* with cordial vigour (p87). BMI is often low: *diet advice* ± *supplements*<sup>40</sup> may help (p586). *Mucolytics* (BNF 3.7) may help chronic productive cough (NICE).<sup>41</sup> Disabilities may cause serious, treatable *depression*; screen for this (p11). *Respiratory failure*: p180. *Flu and pneumococcal vaccinations*: p160 and p402.

#### Treating stable COPD

PRN..... pro re nata (Latin for as required)

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| • <i>General</i>                | Stop <u>smoking</u> , encourage <u>exercise</u> , treat <u>poor</u> nutrition or obesity, influenza and pneumococcal <u>vaccination</u> , pulmonary <u>rehabilitation/palliative care</u> . NIPPV: see p823.<br>PRN short-acting antimuscarinic (ipratropium) or $\beta_2$ agonist. |
| • <i>Mild/moderate</i>          | <u>Inhaled long-acting antimuscarinic (tiotropium) or <math>\beta_2</math> agonist</u> . <sup>1</sup>   |
| • <i>Severe</i>                 | <u>Combination long-acting <math>\beta_2</math> agonist + corticosteroids</u> , eg Symbicort® (budesonide + formoterol) <sup>42</sup> or <u>tiotropium</u> .  |
| • <i>If remain symptomatic</i>  | <u>Tiotropium + inhaled steroid + long-acting <math>\beta_2</math> agonist</u><br>Refer to specialist.<br>Consider <u>steroid trial</u> , home nebulizers, <u>theophylline</u> .  |
| • <i>Pulmonary hypertension</i> | Assess the need for <u>LTOT</u> (see p176).<br>Treat oedema with diuretics.   |

<sup>1</sup> Cochrane meta-analyses (2007) of trials (including TORCH) favour steroids + LABA (long acting beta agonist) vs either alone. LABA alone may exacerbate rates, but no excess hospitalizations or mortality; steroid inhalers alone are associated with mortality (by 33%) compared with steroids + LABA.<sup>43</sup> Steroid inhalers may risk of pneumonia, but when combined with LABA, advantages outweigh disadvantages.

**COMMONLY USED MEDICATIONS FOR STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)**

	<b>MODE OF DELIVERY</b>	<b>DOSE AND FREQUENCY</b>	<b>POSSIBLE ADVERSE REACTIONS</b>
<b>SHORT-ACTING INHALED BRONCHODILATORS</b>			
Albuterol ( $\beta_2$ -adrenergic agonist)	Inhaler	100 $\mu$ g per inhalation; 1-2 inhalations every 4-6 hours, as needed	Palpitations, tachycardia, tremor, hypersensitivity reaction
	Nebulizer	2.5 mg; every 4-6 hours, as needed	
Ipratropium (anticholinergic)	Inhaler	17 $\mu$ g per inhalation; 2 inhalations 4 times daily, up to 12 inhalations a day	Dry mouth, cough, blurred vision, hypersensitivity reaction
	Nebulizer	0.5 mg; every 6-8 hours	
Albuterol/ipratropium	Inhaler device	90 $\mu$ g/18 $\mu$ g per inhalation; 2 inhalations 4 times daily, up to 12 inhalations per day	All those occurring with either albuterol or ipratropium
	Nebulizer	2.5 mg/0.5 mg; 4 times daily, up to 2 additional doses daily	
<b>LONG-ACTING INHALED BRONCHODILATORS</b>			
Formoterol ( $\beta_2$ -adrenergic agonist)	Inhaler	12 $\mu$ g; 1 inhalation twice daily	Dizziness, tremor, throat irritation, hypersensitivity reaction
	Nebulizer	20 $\mu$ g; twice daily	
Salmeterol ( $\beta_2$ -adrenergic agonist)	Inhaler	50 $\mu$ g; 1 inhalation twice daily	Headache, tremor, throat irritation, hypersensitivity reaction
Indacaterol ( $\beta_2$ -adrenergic agonist)	Inhaler	75 $\mu$ g; 1 inhalation daily	Cough, oropharyngeal pain, nasopharyngitis, headache, nausea, hypersensitivity reaction
Tiotropium (anticholinergic)	Inhaler	18 $\mu$ g; 1 inhalation each morning	Dry mouth, urinary retention, symptoms of narrow-angle glaucoma, hypersensitivity reaction
Acidinium (anticholinergic)	Inhaler	400 $\mu$ g; 1 inhalation twice daily	Same as for tiotropium
<b>INHALED CORTICOSTEROIDS</b>			
Fluticasone powder	Inhaler	250 $\mu$ g; 1-2 inhalations twice daily	Sore throat, dysphonia, headache, hypersensitivity reaction
Budesonide	Inhaler	160 $\mu$ g; 1-2 inhalations twice daily	Nasopharyngitis, thrush, hypersensitivity reactions
<b>COMBINATION INHALERS</b>			
Fluticasone/salmeterol	Inhaler	250 $\mu$ g/50 $\mu$ g; 1 inhalation twice daily	All those occurring with either fluticasone or salmeterol
Budesonide/formoterol	Inhaler	160 $\mu$ g/4.5 $\mu$ g; 2 inhalations twice daily	All those occurring with either budesonide or formoterol
<b>ORAL DRUGS</b>			
Theophylline (24-hour sustained release)	Pill	200-800 mg, once daily; start with daily dose of 150-300 mg and titrate to blood level of 8-12 $\mu$ g/mL	Nausea and vomiting, seizures, tremor, insomnia, multifocal atrial tachyarrhythmia, hypersensitivity reaction
Roflumilast	Pill	500 $\mu$ g, once daily	Depression, suicidal thought, insomnia, loss of appetite, weight loss, diarrhea

### More advanced COPD

- ▶ Pulmonary rehabilitation is *greatly* valued by patients.
- Consider LTOT if  $P_aO_2 < 7.3 \text{ kPa}$  (see OPPOSITE).
- Indications for surgery: recurrent pneumothoraces; isolated bullous disease; lung volume reduction surgery (selected patients).
- NIV may be appropriate if hypercapnic on LTOT.
- NB: air travel is risky if  $FEV_1 < 50\%$  or  $P_aO_2 < 6.7 \text{ kPa}$ .
- Assess home set-up and support needed. Treat depression (p11).

Long-term  $O_2$  therapy (LTOT): An MRC trial showed that if  $P_aO_2$  was maintained  $\geq 8.0 \text{ kPa}$  for 15h a day, 3yr survival improved by 50%. UK NICE guidelines suggest LTOT should be given for: **1** Clinically stable non-smokers with  $P_aO_2 < 7.3 \text{ kPa}$ —despite maximal  $R$ . These values should be stable on two occasions  $> 3 \text{ wks}$  apart. **2** If  $P_aO_2$   $7.3-8.0$  and pulmonary hypertension (eg RVH; loud  $S_2$ ), or polycythaemia, or peripheral oedema, or nocturnal hypoxia. **3**  $O_2$  can also be prescribed for terminally ill patients.

#### Indications for specialist referral

- Uncertain diagnosis, or suspected severe COPD, or a rapid decline in  $FEV_1$ .
- Onset of cor pulmonale.
  - Bullous lung disease (to assess for surgery).
- Assessment for oral corticosteroids, nebulizer therapy, or LTOT.
- $< 10$  pack-years smoking (=PYS = the number of packs/day  $\times$  years of smoking) or COPD in patient  $< 40 \text{ yrs}$  (eg is the cause  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency? p264).
- Symptoms disproportionate to lung function tests.
- Frequent infections (to exclude bronchiectasis).

Ossigenoterapia a lungo termine (LTOT): un RCT ha dimostrato che mantenendo la  $PaO_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$  per 15 ore al giorno, la sopravvivenza a 3 anni è migliorata del 50%. Le linee guida NICE suggeriscono

che LTOT deve essere applicata a: (1) pazienti BPCO non fumatori clinicamente stabili con  $PaO_2 < 55 \text{ mm Hg}$  nonostante ottimizzazione della terapia farmacologica (2) se la  $PaO_2$  è tra 55-60 mm Hg in pz con ipertensione polmonare, policitemia, edemi periferici, ipossia notturna; (3) malati terminali gravemente ipossici (terapia palliativa).

### Administering oxygen<sup>9</sup>

Oxygen is usually given via a facemask or nasal cannulae. It is good practice to prescribe it—this avoids inadvertent administration of too much or too little. Titrate the amount guided by the  $S_aO_2$  (aim for ~ 94-98% (or 88-92% if, or at risk of, hypercapnia)); and the clinical condition of the patient. Humidification is only required for longer-term delivery of  $O_2$  at high flow rates and tracheostomies, but may ↑ expectoration in bronchiectasis. ► Be careful in those with COPD (p822).

**Promoting oxygenation** Other ways to ↑ oxygenation to reach the target  $S_aO_2$  (this should be given as a number on the drug chart):

- Treat anaemia (transfuse if essential)
- Improve cardiac output (treat heart failure)
- Chest physio to improve ventilation/perfusion mismatch.

## OSSIGENOTERAPIA

- L'ossigenoterapia deve essere sempre presa in considerazione .
- Titolare il flusso di ossigeno da somministrare in base alla saturazione.
- Cercare di ottenere una saturazione del 94-98%. In caso di rischio di ipercapnia (BPCO) mantenere una saturazione di 90-92%.
- L'umidificazione è richiesta solo per la somministrazione a lungo termine di  $O_2$  ad alto flusso, in caso di tracheostomie. L'umidificazione promuove l'espettorazione nelle bronchiectasie.

## METODI DI SOMMINISTRAZIONE

- **Cannula nasala:** preferite dai pazienti, ma il rilascio di  $O_2$  è relativamente impreciso. La velocità di flusso (1–4L / min) definisce approssimativamente la concentrazione di  $O_2$  (24%–40%).
- **Maschera Venturi:** permette di fornire una percentuale (frazione) precisa di  $O_2$  ( $FiO_2$ ) in condizioni di flusso elevato. I diversi colori delle maschere corrispondono a diverse frazioni di  $O_2$ : BLU=24%; BIANCO=28%; GIALLO=35%; ROSSO=40%; VERDE= 60%. Iniziare con  $FiO_2$  del 24-28% nella BPCO.
- **Maschera con reservoir:** il reservoir è un sacchetto collocato sul retro delle maschere dell'ossigeno collegato alla sorgente di ossigeno. Il reservoir serve

per aumentare la percentuale di ossigeno presente nella miscela in arrivo al paziente. A maschera con reservoir permette di fornire elevate concentrazioni di O<sub>2</sub> (60–90%), in presenza di flusse elevato (10–15 L / min). La frazione di O<sub>2</sub> somministrata è imprecisa. Si usa per un breve periodo nelle emergenze.

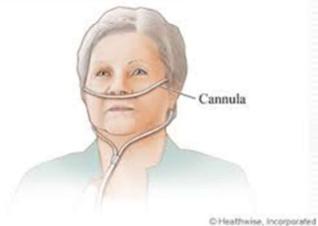
In aggiunta alla somministrazione di O<sub>2</sub> è necessario promuovere l'ossigenazione tissutale per raggiungere il target di saturazione di O<sub>2</sub>

- Trattare l'anemia (trasfondere se essenziale).
- Migliorare la gittata cardiaca (trattare l'insufficienza cardiaca).
- Fisioterapia respiratoria per ridurre il mismatch ventilazione / perfusione.

Se invece il paziente è **ipercapnico** somministrare un'eccessiva quantità di ossigeno inibisce il centro respiratorio e peggiora l'ipercapnia. In ogni caso non deve essere l'ipercapnia a guidare la quantità di ossigeno ma l'ipossiemia, accettando di non normalizzare completamente la PaO<sub>2</sub> ma in ogni caso la PaO<sub>2</sub> deve essere >60 mm Hg.

Quando non abbiamo l'ipercapnia, l'obiettivo di saturazione è 94-98%, mentre quando abbiamo il rischio di ipercapnia l'obiettivo deve essere più basso intorno al 90-92%. Da tener presente la curva di dissociazione dell'O<sub>2</sub> dall'emoglobina a esse italiana: con valori di PaO<sub>2</sub> superiori a 60 mm Hg la curva è piuttosto piatta: per aumenti grandi di PaO<sub>2</sub> si ottengono piccole variazioni di saturazione SaO<sub>2</sub>% (pr es. passando da PaO<sub>2</sub> di 60 a 80 mm Hg la saturazione passa da 90 a 96-98%); con valori di PaO<sub>2</sub> inferiori a 60 mm Hg la curva scende molto ripida: per piccole diminuzioni di PaO<sub>2</sub> si ottengono grandi riduzioni di saturazione SaO<sub>2</sub>% (pr es. passando da PaO<sub>2</sub> di 60 a 50 mm Hg la saturazione passa da 90 a 80%)

**Nasal cannulae:** preferred by patients, but O<sub>2</sub> delivery is relatively imprecise and may cause nasal soreness. The flow rate (1-4L/min) roughly defines the concentration of O<sub>2</sub> (24-40%). May be used to maintain S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> when nebulizers need to be run using air eg COPD.



Method	O <sub>2</sub> flow (l/min)	Estimated FiO <sub>2</sub> (%)
Nasal cannula	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44

Ogni L/min di O<sub>2</sub> aggiunge il 3-4 % alla concentrazione frazionale di ossigeno (FiO<sub>2</sub>), che nell'aria ambiente è circa il 21%; quindi, in genere, un flusso di 1 L/min garantisce una FiO<sub>2</sub> al 24%, 2 L/min al 28%, eccetera

#### METODI DI SOMMINISTRAZIONE

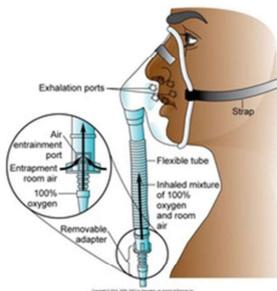
- **Cannula nasala:** preferite dai pazienti, ma il rilascio di O<sub>2</sub> è relativamente impreciso. La velocità di flusso (1-4L / min) definisce approssimativamente la concentrazione di O<sub>2</sub> (24%-40%).

**Venturi mask:** provides a precise percentage of O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) at high flow rates.

Colour codes:

24%	BLUE
28%	WHITE
35%	YELLOW
40%	RED
60%	GREEN

Start at 24-28% in COPD.



Venturi valve colour	Inspired oxygen concentration (%)	Oxygen flow (l/min)
Blue	24	2-4
White	28	4-6
Yellow	35	8-10
Red	40	10-12
Green	60	12-15

## METODI DI SOMMINISTRAZIONE

- **Maschera Venturi:** permette di fornire una percentuale (frazione) precisa di O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) in condizioni di flusso elevato. I diversi colori delle maschere corrispondono a diverse frazioni di O<sub>2</sub>: BLU=24%; BIANCO=28%; GIALLO=35%; ROSSO=40%; VERDE= 60%. Iniziare con FiO<sub>2</sub> del 24-28% nella BPCO.

**Non-rebreathing mask:** these have a reservoir bag and deliver high concentrations of O<sub>2</sub> (60-90%), determined by the inflow (10-15L/min) and the presence of flap valves on the side. They are commonly used in emergencies, but are imprecise and should be avoided in those requiring controlled O<sub>2</sub> therapy.



Method	O <sub>2</sub> flow (l/min)	Estimated FiO <sub>2</sub> (%)
Face mask with reservoir	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95

Ogni L/min di O<sub>2</sub> aggiunge il 3-4 % alla concentrazione frazionale di ossigeno (FiO<sub>2</sub>), che nell'aria ambiente è circa il 21%; quindi, in genere, un flusso di 1 L/min garantisce una FiO<sub>2</sub> al 24%, 2 L/min al 28%, eccetera

## METODI DI SOMMINISTRAZIONE

- **Maschera con reservoir:** il reservoir è un sacchetto collocato sul retro delle maschere dell'ossigeno collegato alla sorgente di ossigeno. Il reservoir serve per aumentare la percentuale di ossigeno presente nella miscela in arrivo al paziente. A maschera con reservoir permette di fornire elevate concentrazioni di O<sub>2</sub> (60-90%), in presenza di flusse elevato (10-15 L / min). La frazione di O<sub>2</sub> somministrata è imprecisa. Si usa per un breve periodo nelle emergenze.

## PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio

ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen

Examples:

PaO<sub>2</sub> 80 mmHg with Ventimask 40% → PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200 mmHg

PaO<sub>2</sub> 80 mmHg while breathing room air (FiO<sub>2</sub> 21%) → PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 380 mmHg

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 400 PaO<sub>2</sub> = percent FiO<sub>2</sub> x 4

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 300 PaO<sub>2</sub> = percent FiO<sub>2</sub> x 3

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 200 PaO<sub>2</sub> = percent FiO<sub>2</sub> x 2

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 100 PaO<sub>2</sub> = percent FiO<sub>2</sub> x 1

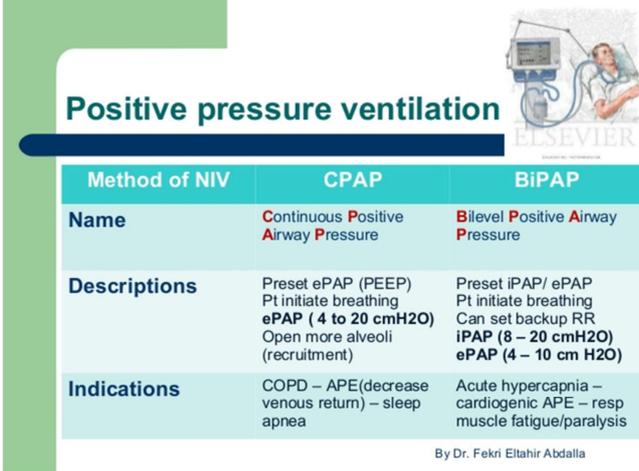
### DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ARDS

Severity: Oxygenation	Onset	Chest Radiograph	Absence of Left Atrial Hypertension
<u>Mild</u> : 200 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg	Acute	Bilateral alveolar or interstitial infiltrates	PCWP ≤ 18 mmHg or no clinical evidence of increased left atrial pressure
<u>Moderate</u> : 100 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg			
<u>Severe</u> : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mmHg			

**Abbreviations:** ARDS, acute respiratory distress syndrome; FiO<sub>2</sub>, inspired O<sub>2</sub> percentage; PaO<sub>2</sub>, arterial partial pressure of O<sub>2</sub>; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

Nelle condizioni di insufficienza respiratoria (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg) dovute ad alterato scambio alveolo-capillare di O<sub>2</sub> un parametro molto importante da monitorizzare è il rapporto tra pressione parziale di ossigeno arteriosa (misurata mediante emogasanalisi arteriosa) espressa in mmHg (PaO<sub>2</sub>) e frazione (percentuale) di ossigeno inspirata da un paziente (FiO<sub>2</sub>) espressa come numero compreso tra 0 ed 1. Il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> può essere semplificato come rapporto P/F. La FiO<sub>2</sub> in aria atmosferica è 0,21 (21%) mentre durante ossigenoterapia (mediante cannula nasale, maschera di Venturi o ventimask, maschera con reservoir, ventilazione non-invasiva a pressione positiva o ventilazione meccanica invasiva con intubazione tracheale) la FiO<sub>2</sub> può variare da 0,21 (percentuale di O<sub>2</sub> in aria ambiente 21%) a 1 (somministrazione di O<sub>2</sub> al 100% per es. in reservoir).

In condizioni fisiologiche respirando in aria ambiente con una PaO<sub>2</sub> normale di 80-100 mmHg : il P/F risulta essere superiore a 380 (=80/0,21). Alterazioni negli scambi alveolo-capillari di ossigeno determinano riduzione del rapporto P/F. In aria ambiente o durante somministrazione di O<sub>2</sub> valori di P/F <300 indicano alterazione degli scambi alveolo/capillari lieve (200-300), moderata (100-200) o grave (<100). Classificazione che si applica alla ARDS ma anche alle altre condizioni di insufficienza respiratoria da alterata diffusione alveolo-capillare.



**Positive pressure ventilation**

Method of NIV	CPAP	BiPAP
<b>Name</b>	Continuous Positive Airway Pressure	Bilevel Positive Airway Pressure
<b>Descriptions</b>	Preset ePAP (PEEP) Pt initiate breathing <b>ePAP (4 to 20 cmH2O)</b> Open more alveoli (recruitment)	Preset iPAP/ ePAP Pt initiate breathing Can set backup RR <b>iPAP (8 – 20 cmH2O)</b> <b>ePAP (4 – 10 cm H2O)</b>
<b>Indications</b>	COPD – APE(decrease venous return) – sleep apnea	Acute hypercapnia – cardiogenic APE – resp muscle fatigue/paralysis

By Dr. Fekri Eltahir Abdalla

### **Ventilazione Non Invasiva (NIV)**

Se non bastasse l'ossigenoterapia, è indicato utilizzare la ventilazione non invasiva a pressione positiva. Si utilizzano la C-PAP (ventilazione meccanica a pressione parziale continua positiva) o il Bi-PAP (ventilazione positiva intermittente, a due livelli di pressione parziale positiva), che ormai sono diventate di uso comune anche nei reparti non intensivi.

Se anche la NIV non fosse sufficiente e se ci fosse un'ipercapnia non gestibile, si ricorre all'intubazione e alla ventilazione assistita.

Le indicazioni all'utilizzo della CPAP o della BiPAP sono:

- BPCO riacutizzata;
- Scompenso cardiaco;
- Polmonite.
- Queste tre sono situazioni di emergenza, ma la CPAP è indicata anche per le OSAS (quindi una situazione non di emergenza).

Le controindicazioni sono:

Paziente incosciente/confuso: non essendo tecniche automatiche né meccaniche,

implicano in qualche modo uno sforzo del malato, che deve quindi essere cosciente.

Incapacità di gestire le secrezioni: non può essere gestita la secrezione con la CPAP.

## Acute exacerbations of COPD

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), a report produced by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and the World Health Organization (WHO), defines an exacerbation of COPD as "an acute event characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication". This generally includes an acute change in one or more of the following cardinal symptoms: (1) **Cough** increases in frequency and severity; (2) **Sputum** production increases in volume and/or changes character; (3) **Dyspnea** increases.

### Oxygen therapy

- The greatest danger is hypoxia, which probably accounts for more deaths than hypercapnia. *Don't leave patients severely hypoxic.*
- However, in some patients, who rely on their hypoxic drive to breathe, too much oxygen may lead to a reduced respiratory rate and hypercapnia, with a consequent fall in conscious level. Always prescribe O<sub>2</sub> as if it were a drug.
- Care is always required with O<sub>2</sub>, especially if there is evidence of CO<sub>2</sub> retention. Start with 24-28% O<sub>2</sub> in such patients.
- ▶▶ Whenever you initiate or change oxygen therapy, do an ABG within the next hour or sooner if the patient is deteriorating.
- Monitor the patient carefully. Aim to raise the P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> above 8.0kPa with a rise in P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> <1.5kPa.
- In patients without evidence of retention at baseline use 28-40% O<sub>2</sub>, but still monitor and repeat ABG.

Aminophylline: Do not give a loading dose to patients on maintenance methylxanthines (theophylline/aminophylline: see p820). Load with 230mg over 20min, then infuse at a rate of ~500µg/kg/h (300µg/kg/h if elderly), where kg is ideal body weight, p46. Check plasma levels if given for >24h. ECG monitoring is required.

1 This may alone serve as a rescue therapy, be an intermittent step before ventilation, or be considered as a 'ceiling of therapy' for those deemed not suitable for mechanical ventilation.

### Management of acute COPD

#### Nebulized bronchodilators

Salbutamol 5mg/4h and ipratropium 500µg/6h

Investigate: CXR, ABG

#### Controlled oxygen therapy if S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> <88% or P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> <7 kPa

Start at 24-28%, aim sats 88-92% (94-98% if no hypercapnia on ABG)  
Adjust according to ABG, aim P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> >8.0kPa with a rise in P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> <1.5kPa\*

#### Steroids

Iv hydrocortisone 200mg and oral prednisolone 30mg od (continue for 7-14d)

#### Antibiotics

Use if evidence of infection, eg amoxicillin 500mg/8h po, alternatively clarithromycin or doxycycline (p381)

Physiotherapy to aid sputum expectoration

#### If no response to nebulizers and steroids:

Consider iv aminophylline\*

#### If no response

1 Consider non-invasive positive pressure ventilation\* (NIPPV) if respiratory rate >30 or pH <7.35, or P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> rising despite best medical treatment

2 Consider intubation and ventilation if pH <7.26 and P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> is rising despite non-invasive ventilation

3 Consider a respiratory stimulant drug, eg doxapram 1.5-4mg/min iv. SE: agitation, confusion, tachycardia, nausea. In patients who are not suitable for mechanical ventilation. It is a short-term measure, used only if NIV is not available

## BPCO RIACUTIZZATA

Definizione GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease):

evento acuto caratterizzato da un peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni quotidiane e determina un cambiamento nella terapia. Comporta generalmente un peggioramento acuto di uno o più dei seguenti sintomi cardinali: (1) aumento della **tosse** in frequenza e gravità; (2) aumentata produzione di **espettorato** con cambiamento delle caratteristiche: assunzione di tonalità giallastre o verdastre ( mucopurulento); (3) **dispnea**.

- E' un'emergenza medica caratterizzata da dispnea acuta.
- Comune soprattutto in inverno.
- E' causata nella maggior parte dei casi da **infezioni virali o batteriche**
- La diagnosi si basa sulla storia di BPCO
- Diagnosi differenziale con asma, edema polmonare, ostruzione delle vie respiratorie superiori,
- embolia polmonare, anafilassi, pneumotorace.
- Una crisi dispnoica nel paziente con BPCO può anche essere dovuta a pneumotorace, causato da rottura di bolla enfisematosa
- Es. Lab. marker di flogosi; coltura espettorato; Rx torace per escludere pneumotorace e polmonite

## TERAPIA

- Ossigenoterapia (priorità)
- Broncodilatatori a rapida azione per via inalatoria (SABA e LABA)
- Corticosteroidi per via endovenosa e successivamente per via orale
- Antibiotici
- Facilitare l'eliminazione del catarro mediante fisioterapia (drenaggio posturale, tosse assistita, ecc.)

Se la risposta clinica è insufficiente:

- Aminofillina per via endovenosa
- Ventilazione non-invasiva a pressione positiva
- Intubazione e ventilazione meccanica

**Cachexia in COPD patient  
with distended neck veins and pitting oedema**

A 66-year-old man with a **smoking history** of one pack per day for the past 47 years presents with **progressive shortness of breath and chronic cough, productive of yellowish sputum**, for the past 2 years. On examination he appears **cachectic** and in moderate respiratory distress, especially after walking to the examination room, and has pursed-lip breathing. **His neck veins are mildly distended**. Lung examination reveals a barrel chest and poor air entry bilaterally, with moderate inspiratory and expiratory wheezing. Heart and abdominal examination are within normal limits. **Lower extremities exhibit scant pitting oedema**.

CASO CLINICO: Pz con bronchite cronica ostruttiva sviluppa anche turgore giugulare ed edemi degli arti inferiori, quindi: è scompenso cardiaco destro con progressione verso il cuore polmonare cronico. Quadro non frequente in un pz con BPCO

## Cor pulmonale

Cor pulmonale is right heart failure caused by chronic pulmonary arterial hypertension. Causes include chronic lung disease, pulmonary vascular disorders, and neuromuscular and skeletal diseases (see BOX).

### Causes of cor pulmonale

#### Lung disease

- COPD
- Bronchiectasis
- Pulmonary fibrosis
- Severe chronic asthma
- Lung resection

#### Pulmonary vascular disease

- Pulmonary emboli
- Pulmonary vasculitis
- Primary pulmonary hypertension
- ARDS (p170)
- Sickle-cell disease
- Parasite infestation

#### Thoracic cage abnormality

- Kyphosis
- Scoliosis
- Thoracoplasty

#### Neuromuscular disease

- Myasthenia gravis
- Poliomyelitis
- Motor neuron disease

#### Hypoventilation

- Sleep apnoea
- Enlarged adenoids in children

#### Cerebrovascular disease

Nel cuore polmonare si verifica un aumento cronico delle resistenze delle arterie polmonari, con conseguente impegno del cuore destro e successivo scompenso cardiaco destro con ipertensione polmonare.

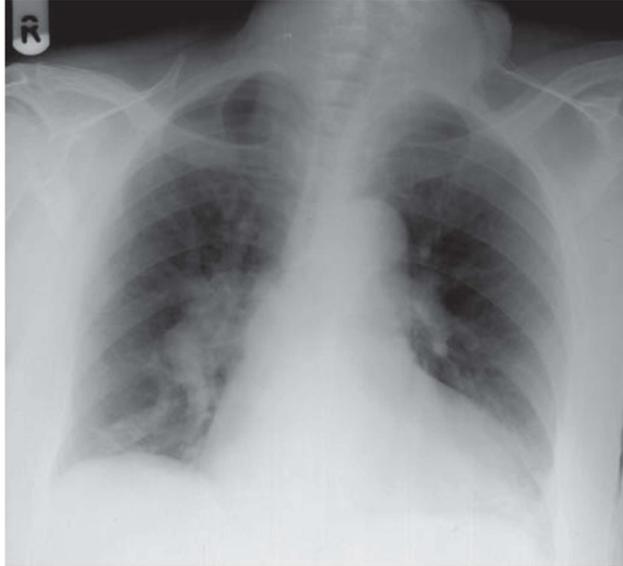
Cause di ipertensione polmonare:

- embolie polmonari ripetute
- patologie parenchimali che possono evolvere verso la fibrosi ma non sono frequenti.
- Gravi alterazioni osteo-muscolari della gabbia toracica: cifoscoliosi, miastenia gravis, sclerosi laterale amiotrofica (malattie del motoneurone)

### TERAPIA

- Trattare la causa sottostante, ad es. BPCO e infezioni polmonari.
- Trattare l'insufficienza respiratoria. Nei pazienti con BPCO, l'ossigenoterapia a lungo termine (LTOT) per 16 ore / giorno aumenta la sopravvivenza. I pazienti con ipossia cronica quando clinicamente stabili devono essere valutati per LTOT.
- Trattare l'insufficienza cardiaca con diuretici come furosemide, ad esempio 40-160 mg / 24 ore PO.
- Considerare salassi se ematocrito > 55%.
- Considerare il trapianto di cuore-polmone nei giovani pazienti.

Prognosi sfavorevole: 50% di mortalità entro 5 anni.



**Fig 1.** PA chest radiograph showing enlarged pulmonary arteries from pulmonary artery hypertension. When caused by interstitial lung disease and leading to right heart failure, this would be termed cor pulmonale. No signs of interstitial lung disease are identifiable in this image.

**Clinical features** Symptoms include dyspnoea, fatigue, and syncope. Signs: cyanosis; tachycardia; raised JVP with prominent a and v waves; RV heave; loud P<sub>2</sub>, pansystolic murmur (tricuspid regurgitation); early diastolic Graham Steell murmur; hepatomegaly and oedema.

**Investigations** *FBC*: Hb and haematocrit (secondary polycythaemia). *ABG*: hypoxia, with or without hypercapnia. *CXR*: enlarged right atrium and ventricle, prominent pulmonary arteries (see [fig 1](#)). *ECG*: P pulmonale; right axis deviation; right ventricular hypertrophy/strain.

#### **Management**

- **Treat underlying cause**—eg COPD and pulmonary infections.
- **Treat respiratory failure**—in the acute situation give 24% oxygen if P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> <8kPa. Monitor ABG and gradually increase oxygen concentration if P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> is stable (p180). In COPD patients, long-term oxygen therapy (LTOT) for 15h/d increases survival (p176). Patients with chronic hypoxia when clinically stable should be assessed for LTOT.
- **Treat cardiac failure** with diuretics such as furosemide, eg 40–160mg/24h po. Monitor U&E and give amiloride or potassium supplements if necessary. Alternative: spironolactone.
- Consider **venesection** if haematocrit >55%.
- Consider **heart-lung transplantation** in young patients.

**Prognosis** Poor. 50% die within 5yrs.

## CUORE POLMONARE CRONICO

- 34.1 Which of the following are the most likely physical examination findings in a patient with emphysema?
- Diffuse expiratory wheezing
  - Clubbing of the fingers
  - Bibasilar inspiratory crackles with increased jugular venous pressure (JVP)
  - Inspiratory stridor
  - Third heart sound
- 34.2 Which of the following findings are you most likely to encounter in an 80-year-old woman with severe kyphoscoliosis?
- Enlarged overall lung volume (TLC)
  - Decreased FEV<sub>1</sub>/FVC
  - Decreased vital capacity (VC)
  - Increased vital capacity (VC)
  - ABG with pH 7.48 and PaCO<sub>2</sub> of 32 mm Hg
- 34.3 A 56-year-old woman admits to a 60-pack-year smoking history. She complains of fatigue and dyspnea with minimal exertion, and a cough that is productive each morning. Which of the following is the most likely finding in this patient?
- Normal diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO)
  - Decreased residual volume
  - Normal to slightly increased forced expiratory volume in first second (FEV<sub>1</sub>)
  - Decreased forced expiratory volume in first second/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC)
  - Decreased forced vital capacity (FVC)
- 34.4 Which of the following therapies is most likely to provide the greatest benefit to a patient with chronic stable emphysema and a resting oxygen saturation of 86%?
- Inhaled tiotropium daily
  - Inhaled albuterol as needed
  - Oral prednisone daily
  - Supplemental oxygen used at night
  - Supplemental oxygen used continuously

- 34.1 **A.** COPD is characterized by chronic airway obstruction, with most airflow resistance occurring in small airways of the lower respiratory tract, producing expiratory wheezing. Inspiratory stridor would occur with upper airway, usually extrathoracic, obstruction. Clubbing is not generally a feature of COPD and should prompt investigation for another disease process such as a bronchogenic carcinoma. Crackles, elevated JVP, and an S<sub>3</sub> are signs of congestive heart failure.
- 34.2 **C.** Chest wall deformities can lead to chronic hypoventilation with elevated PaCO<sub>2</sub> levels, as well as with recurrent pulmonary infection. The pattern on pulmonary function testing is usually that of a restrictive pattern, with decreased total lung volumes and vital capacity, but with normal FEV<sub>1</sub>/FVC.
- 34.3 **D.** This patient likely has COPD, based on the smoking history and symptoms. A decrease in the forced expiratory volume in first second/forced vital capacity ratio is the hallmark of airflow obstruction. The FEV<sub>1</sub> is decreased in obstructive, as well as in restrictive, lung disease. The diffusing capacity is typically decreased in COPD as well as intrinsic restrictive lung disease. The DLCO indicates the adequacy of the alveolar-capillary membrane; the residual volume is the volume of air remaining in the lungs after a maximal expiratory effort and is usually increased in COPD due to air trapping.
- 34.4 **E.** For patients with chronic hypoxemia, supplemental oxygen has a significant impact on mortality, with a greater benefit with continuous usage, rather than intermittent or nocturnal-only usage. Bronchodilators such as tiotropium and albuterol improve symptoms and improve FEV<sub>1</sub>, but offer no mortality benefit. Chronic use of oral corticosteroids should be avoided because of unfavorable side effects such as osteoporosis, glucose intolerance, and gastrointestinal (GI) side effects.