

## CAPITOLUL 6

# BRONȘITELE CRONICE ACUTIZATE

---

Bronșitele cronice acutizate reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, deoarece determină un absenteism profesional important și numeroase spitalizări.

### DEFINIȚIE ȘI CLASIFICĂRI

**Bronșita cronică (BC)** constă în prezența de tuse și expectorație timp de 3 luni pe an, cel puțin 2 ani consecutiv.

**Bronșita cronică acutizată (BCA)** presupune exacerbarea simptomelor clinice de BC (triada Anthonisen): creșterea volumului sputei, creșterea purulenței sputei și apariția sau agravarea dispneei. Uneori BCA se poate însoți de febră sau hemoptizii. Acutizările de BC sunt declanșate de infecții virale sau bacteriene, inhalarea de poluanți atmosferici sau substanțe alergizante. Frecvența acutizărilor reprezintă un factor important în evaluarea severității BC. O BC este apreciată ca moderată când are 3 acutizări pe an și severă la peste 6 acutizări pe an.

În timp, BC poate evolua către obstrucție bronșică permanentă și insuficiență respiratorie cronică (IRC).

**Sindromul de obstrucție bronșică** sau sindromul ventilator obstructiv (SVO) se caracterizează printr-un VEMS mai mic de 80% din valoarea teoretică sau prin dispnee de efort.

**Sindromul de IRC** se definește prin hipoxemie de repaus în condiții bazale.

BC pot fi clasificate în următoarele categorii<sup>23</sup>:

1. **Bronșita cronică simplă:** tuse productivă zilnică, timp de 3 luni consecutiv pe o perioadă de 2 ani consecutiv. Pacientul nu prezintă dispnee, iar VEMS-ul în absența acutizării este mai mare de 80%.
2. **Bronșită cronică obstructivă:** BC asociată cu obstrucție persistentă, parțial reversibilă la beta 2-mimetice, anticolinergice sau steroizi, însoțită sau nu de hipersecreție bronșică sau emfizem pulmonar. Pacientul prezintă dispnee de efort și/sau VEMS cuprins între 35-80% (în absența acutizării), fără hipoxie de repaus. Mecanismul apariției sindromului obstructiv este complex: reducerea calibrului căilor aeriene periferice și/sau centrale, emfizem pulmonar, hiperreactivitate bronșică.
3. **BC obstructivă și insuficiență respiratorie cronică:** BC asociată cu hipoxie de repaus în absența acutizării. Pacientul prezintă dispnee de repaus, o scădere persistentă a VEMS sub 35% din valoarea teoretică și hipoxemie de repaus persistentă.

4. **Supurație bronșică cronică:** BC cu acutizări frecvente și spută purulentă permanentă.

BC și emfizemul pulmonar (EP) sunt componente ale bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO).

BPOC este definit de către *American Thoracic Society* (ATS) ca un sindrom de obstrucție aeriană cauzat de bronșita cronică și emfizemul pulmonar.

Ea are o evoluție progresivă, cu repetate acutizări.

## EPIDEMIOLOGIE

În SUA<sup>6</sup>, 12,5 milioane de indivizi suferă de BC. BPOC afectează 20-30 milioane de indivizi, iar în ultimii 15 ani s-a înregistrat o creștere cu 42% a numărului de cazuri. BPOC reprezintă actualmente a 4-a cauză de deces, iar rata mortalității a crescut cu 70% față de 1966, spre deosebire de bolile cardiace și cerebrovasculare a căror mortalitate a scăzut. Se apreciază că 4-6% din bărbații adulți albi și 1-3% din femeile albe adulte suferă de BPOC.

În Europa, mai ales în Anglia, prevalența BPOC este mai mare decât în SUA<sup>6</sup>.

În SUA<sup>6</sup>, acutizările de BC determină anual 14 milioane de consultații medicale și 500.000 spitalizări, reprezentând a 2-a cauză de absenteism profesional. Costul anual al BPOC este estimat la 24 bilioane de \$, incluzând spitalizarea și absenteismul.

## ETIOLOGIE

### 1. Etiologia BC și BPOC

Principala cauză de BC și BPOC este fumatul activ, după care urmează fumatul pasiv, poluanții atmosferici (monoxid de carbon, oxizi de sulf, ozon), noxele inhalatorii profesionale (gaze, fum, praf) sau casnice (fum degajat de arderea lemnului), astmul bronșic, antecedentele familiale de boli cronice bronhopulmonare cu bază genetică (deficit de alfa1-antitripsină, deficite de imunoglobuline, dischinezia ciliară primară), infecțiile respiratorii frecvente în copilărie.

### 2. Rolul infecției în acutizările BC

Se apreciază că numai 42-61% din acutizările de BC sunt de cauză infecțioasă<sup>23</sup>.

Cauzele acutizărilor de BC sunt multiple:

- factori de mediu: fumatul, poluanții atmosferici, expunerea la noxe inhalatorii profesionale, expunerea la alergeni;
- infecții virale sau bacteriene;
- patologii asociate: astmul bronșic subclinic, insuficiență cardiacă stângă, aritmii cardiace, embolia pulmonară, pneumotorax, reflux gastro-esofagian.

Deși majoritatea acutizărilor bronșitice sunt puse pe seama unei infecții, și tratate cu antibiotice, etiologia infecțioasă și beneficiul antibioticoterapiei sunt în majoritatea cazurilor greu de dovedit<sup>5</sup>. Numeroase studii au demonstrat că infecția pare să nu intervină în evoluția BC/BPOC către un sindrom ventilator obstructiv și insuficiență respiratorie<sup>5</sup>.

Rolul redus și controversat al infecției în acutizările de BC și BPOC este susținut de următoarele observații:

- Examenul citologic cantitativ al sputei, efectuat periodic timp de ani de zile, a arătat concentrații mari de polimorfonucleare pe tot parcursul bolii, atât în timpul acutizărilor bronșitice, cât și în absența acestora<sup>10,11</sup>.
- Biopsiile au arătat că în BC există o importantă inflamație a mucoasei și pereților bronșic, cu creșterea numărului de macrofage și de limfocite CD4 și CD8<sup>12,13</sup>.
- Multiple studii bazate pe metoda culturilor cantitative au măsurat periodic, timp de ani de zile, încărcătura bacteriană din spută la pacienții cu BC. S-a observat o încărcătură bacteriană mare dar similară cantitativ pe tot parcursul bolii, atât în timpul acutizărilor, cât și în absența acestora (tabelul 6.1.)<sup>14</sup>.

**Tabelul 6.1.** Studii microbiologice efectuate în timpul acutizărilor de BC și în absența acutizărilor<sup>14</sup>

	BC acutizate		BC non-acutizate	
	Nr.	Pozitive	Nr	Pozitive
Culturi virale	116	38 (32%)	4034	35 (0,9%)
Culturi bacteriene				
- <i>S. pneumoniae</i>	86	32 (37%)	1267	419 (33%)
- <i>H. influenzae</i>	86	49 (57%)	1267	759 (60%)
- <i>S. aureus</i>	86	12 (14%)	1267	232 (18%)
- Bacili gram negativi	86	25 (29%)	1267	598 (47%)
Culturi fungice	86	25 (29%)	1267	232 (18%)
Culturi cantitative ( <i>S. pneumoniae</i> >10 <sup>6</sup> )	83	21 (25%)	1240	228 (18%)

Studii similare efectuate asupra secrețiilor bronșice prelevate de la bolnavi cu BC non-acutizate prin metode protejate, care să evite contaminarea cu bacterii din flora saprofită bucofaringiană au arătat rate înalte de colonizare bacteriană a căilor aeriene inferioare, fapt neîntâlnit la indivizii sănătoși<sup>15</sup>. Bacteriile izolate cel mai des au fost: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *streptococi alfa-hemolitici* și *H. parainfluenzae*. Această observație demonstrează că pe baza culturilor (chiar și cantitative) efectuate din secrețiile bronșice nu se poate diferenția o acutizare de BC de o BC non-acutizată.

- O sinteză a rezultatelor unui număr mare de studii, care au urmărit evaluarea eficienței antibioticoterapiei în BCA, nu au demonstrat clar beneficiul antibioticului față de placebo. Antibioticele studiate au fost amoxicilina, tetraciclina, cotrimoxazolul și cloramfenicolul. Studiile au fost neomogene și nu au îndeplinit întotdeauna criteriile științifice de randomizare pentru studii controlate placebo. În tabelul 6.2.<sup>16</sup> sunt prezentate rezultatele a 9 studii, considerate corecte, care au fost selectate din 214 studii efectuate între 1955-1994.

**Tabelul 6.2.** Eficiența antibioticoterapiei în Bronșitele cronice acutizate: Metaanaliză<sup>16</sup>

Studiu	Nr. bolnavi	Spitalizați (Sp) Nespitalizați (NSp)	Antibiotic	Criterii de urmărire a eficienței	Rezultate
Elmes, 1957	113	NSp	Tetraciclină	Zile de boală	NS
Berry, 1960	33	NSp	Tetraciclină	Simptome	S
Fear, 1962	119	NSp	Tetraciclină	Simptome	NS
Elmes, 1965	56	Sp	Ampicilină	PEFR	NS
Peterson, 1967	19	Sp	Cloramfenicol	PEFR	NNS
Pines, 1968	149	Sp	Tetraciclină	Simptome PEFR	S
Nicotra 1982	40	Sp	Tetraciclină	Zile de boală PEFR	NS
Anthonisen, 1987	310	NSp	Cotrimoxazol Amoxicilină Doxyciclină	Zile de boală PEFR	(p<0,01) S
Jurgensen, 1992	262	NSp	Amoxicilină	Simptome PEFR	NNS

PEFR – peak expiratory flow rate; S – beneficiu semnificativ statistic; NS – beneficiu nesemnificativ statistic; NNS – non-beneficiu

În studiul cel mai amplu, efectuat în 1987 de Anthonisen<sup>17</sup> s-a înregistrat un mic beneficiu clinic al antibioticoterapiei, aflat la limita semnificației statistice (accelerarea vindecării în 68% din cazurile tratate cu antibiotic, versus 55% pentru placebo). S-a remarcat de asemenea un mic beneficiu asupra PEFR, care a fost discret ameliorat (10,75 l/min) de antibioticoterapie. Același studiu<sup>17</sup> a arătat că acest beneficiu este mai evident în cazul subgrupului de pacienți care întruneau toate cele 3 elemente definitorii pentru BCA: creșterea volumului expectorației, accentuarea caracterului purulent al acesteia și apariția sau accentuarea dispneei (tabelul 6.3.). Această ultimă observație sugerează că decizia asupra antibioticoterapiei în BCA trebuie luată numai după încadrarea pacientului în una din cele 3 categorii de risc.

**Tabelul 6.3.** Eficiența antibioticoterapiei în bronșitele cronice acutizate<sup>17</sup>

Criterii definitorii pentru BCA	Beneficiu terapeutic		
	Nr. pacienți	Placebo	Antibiotic
3 criterii	137	43%	63%
2 criterii	147	60%	76%
1 criteriu	67	70%	74%

Școala medicală franceză<sup>7,23</sup> consideră că o acutizare de BC este foarte probabil de origine infecțioasă atunci când pacientul prezintă febră asociată cu cel puțin 2 din elementele triadei Anthonisen.

Febra este un criteriu în favoarea originii infecțioase a acutizării. Din păcate ea este inconstant prezentă și nu poate diferenția o acutizare virală de una bacteriană. Intensitatea febrei nu este un argument în favoarea etiologiei bacteriene. Persistența febrei după a 4-a zi de boală este însă un argument important în favoarea etiologiei bacteriene. Prezența semnelor ORL (rinoree, disfație) sugerează etiologia virală.

Cercetarea argumentelor în favoarea etiologiei bacteriene într-o BCA este importantă pentru decizia terapeutică asupra antibioticoterapiei.

### 3. Bacteriile izolate din secrețiile respiratorii la bolnavii cu BCA

În acutizările de BC necomplicată, examenul bacteriologic al sputei izolează bacterii patogene la 50-60% din pacienți. Cele mai frecvente sunt *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* și *M. catarrhalis*<sup>1,4,5</sup>. Utilizând metode de prelevare protejată a secrețiilor bronșice, care evită contaminarea cu flora orofaringiană, s-au izolat bacterii patogene în 25% din cazuri<sup>6</sup>. Ordinea frecvenței bacteriilor izolate a fost similară cu cea din sputa expectorată<sup>1</sup> (tabelul 6.4.). Este dificil de stabilit însă dacă este vorba despre o simplă colonizare cronică a mucoasei bronșice cu aceste bacterii sau de o infecție reală. Principalii factori de risc pentru colonizarea bacteriană a căilor aeriene inferioare la un bolnav cu BPOC stabil sunt: fumatul, scăderea VEMS sub 50% și infecțiile virale<sup>6</sup>.

**Tabelul 6.4.** Bacteriile patogene cele mai des izolate în Bronșitele cronice acutizate<sup>6</sup>

Autor (An)	Nr. pacienți	<i>H. influenzae</i> (%)	<i>M. catarrhalis</i> (%)	<i>S. pneumoniae</i> (%)
Chodosh (1992)	214	38	22	22
Bachand (1991)	84	30	11	21
Lindsay (1992)	398	50	19	17
Anzueto (1993)	124	48	13	16
Ball (1995)	84	52	13	17
Anzueto (1998)	673	28	18	7
DeBate (1998)	647	47*	10	7*

\* *H. influenzae* + *H. parainfluenzae*

Leeper<sup>8</sup> a comparat frecvența bacteriilor izolate din BCA în 2 perioade diferite (1983-1989 vs 1990-1996), făcând o sinteză a 65 de publicații. În cei 13 ani studiați s-a remarcat o schimbare concretizată prin scăderea frecvenței pneumococului și creșterea frecvenței *M. catarrhalis* (tabelul 6.5.).

**Tabelul 6.5.** Bacterii patogene izolate în BCA între 1983-1996

	1983-1989 (n = 1560)	1990-1996 (n = 7697)	p value
<i>H. influenzae</i>	37,4%	38,3%	NS
<i>H. parainfluenzae</i>			
<i>S. pneumoniae</i>	20,3%	15,4%	p < 0,0001
<i>M. catarrhalis</i>	8,33%	12,6%	p < 0,0001
<i>Enterobacteriaceae</i>	11,3%	6,78%	NS

Multe studii<sup>6,7</sup> au arătat că în acutizarea BC intervin deseori virusuri (rinovirusuri, virusuri gripale și paragripale, coronavirusuri, adenovirusuri). Infecțiile respiratorii virale, în special cele cu virus gripal A favorizează suprainfecția bacteriană.

Studii serologice au demonstrat implicarea *Chlamydiei* și *Mycoplasmei pneumoniae* într-un număr redus de acutizări de BC<sup>6</sup>. *Bordetella pertussis* poate fi uneori implicată<sup>6</sup>.

**La pacienții cu BC complicate cu sindrom ventilator obstructiv** s-a observat o creștere a frecvenței izolării bacililor gram negativi enterici, a *Pseudomonas aeruginosa* și a *Staphylococcus aureus*<sup>1,4</sup>. De asemenea, s-a remarcat o creștere a procentului de bacterii secretoare de betalactamaze, fenomen explicat probabil de tratamentele repetate cu antibiotice.

Eller<sup>9</sup> a studiat distribuția a 3 grupuri de bacterii în funcție de severitatea afectării pulmonare, care a fost împărțită în 3 stadii: stadiul I cu VEMS > 50%, stadiul II cu VEMS 35-50% și stadiul III cu VEMS < 35%. El a observat că implicarea Enterobacteriaceelor, a *P. aeruginosa* și a *S. aureus* a crescut progresiv odată cu gravitatea afectării pulmonare (tabelul 6.6.).

**Tabelul 6.6.** Distribuția bacteriilor patogene implicate în bronșitele cronice acutizate în funcție de gravitatea afectării pulmonare<sup>9</sup>

	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III
<i>S. pneumoniae</i> și alți coci gram pozitivi	47%	27%	23%
<i>H. Influenzae</i> și <i>M. catarrhalis</i>	23%	33%	13%
Enterobacteriaceae	30%	40%	63%
<i>P. aeruginosa</i>			
<i>S. aureus</i>			

Doern<sup>1</sup> a supravegheat între 1994-1996 rezistența la antibiotice a bacterilor izolate de la pacienții cu BCA. El a constatat că:

- 36,4% din tulpinile de *H. influenzae* erau secretoare de beta-lactamază, iar 2,5% erau rezistente la ampicilină deși erau non-secretoare de betalactamază;
- 95,3% din tulpinile de *M. catarrhalis* erau secretoare de betalactamază;
- 23,6% din tulpinile de *S. pneumoniae* aveau sensibilitate diminuată la penicilină, iar alte 14,1% erau rezistente la penicilină;
- 9,1% din tulpinile bacteriene izolate erau multirezistente la antibiotice.

Hickey a raportat în 1999 pentru SUA un procent de 42% tulpini de *H. Influenzae* secretoare de betalactamaze<sup>6</sup>.

În SUA, conform rezultatelor unor studii<sup>23</sup> publicate în 2002, etiologia acutizărilor de BC este:

- virală în 20-40% din cazuri;
- *Chlamydia pneumoniae* în 5% din cazuri;
- *Mycoplasma pneumoniae* în sub 1% din cazuri;
- non-infecțioasă în restul cazurilor;
- rolul pneumococului, *H. influenzae* și *M. catarrhalis* rămâne controversat.

## PATOGENIE

### 1. Noțiuni generale de patogenie în BC și BPOC

Emfizemul pulmonar (EP) apare ca urmare a pierderii elasticității pereților alveolari și bronhiolari. Mecanismul intim este reprezentat de alterarea elastinei prin apari-



ția unui dezechilibru între elastază care distruge elastina și alfa 1-antitripsină (AAT) care inhibă elastaza. La un individ normal AAT este suficientă pentru a proteja elastina.

La indivizii cu deficit congenital de AAT, activitatea elastazei nu este inhibată, iar elastina va fi degradată, fenomen soldat cu apariția EP familial. Se apreciază că 1 din 3000 de copii se nasc cu acest deficit și că 1-3% din totalitatea cazurilor de EP sunt datorate deficitului de AAT<sup>6</sup>.

EP al fumătorilor este cauzat de același dezechilibru între elastază și AAT. Se pare că inhalarea fumului de țigară stimulează eliberarea în exces a elastazei și inhibă AAT<sup>6</sup>.

Prin pierderea elasticității, o parte din bronhiole se vor îngusta sau colaba. În inspir, aerul va pătrunde către alveole, dar în expir el nu va mai putea fi eliminat, apărând o sechestrare de aer în pulmon soldată cu alterarea schimburilor gazoase.

În bronșita cronică (BC) apar următoarele modificări patologice: dilatarea, hipertrofia și hiperplazia glandelor din submucoasă; hiperproducție de mucus; îngroșarea membranei bazale; zone de metaplazie scuamoasă în locul epitelului ciliat normal; infiltrat cu polimorfonucleare și limfocite în mucoasă; bronhiiolele pot fi obstruate cu mucus sau distorsionate prin procese de fibroză.

Fumatul antrenează următoarele modificări la nivelul bronhiilor și bronhiolelor: leziuni inflamatorii și fibroase; hiperproducție de mucus; alterarea clearance-ului mucociliar; acumulare de secreții bronșice, care va antrena tuse intermitentă. Această inflamație cronică a căilor aeriene inferioare indusă de fumat, va conduce în timp la instalarea sindromului de obstrucție bronșică cronică și la accelerarea ratei anuale de declin a VEMS. Pentru fumătorii care consumă 10-20 țigări/zi, riscul de apariție a tusei și expectorației cronice este de 40-50%. Acest risc crește la 70-80% atunci când consumul de țigări este de peste 2 pachete/zi. Creșterea vârstei și infecțiile respiratorii repetate în copilărie reprezintă factori de risc suplimentari pentru fumători.

Bolnavii cu BPOC sunt mai susceptibili la acțiunea poluanților atmosferici față de indivizii sănătoși. Astfel, poluarea atmosferică amplifică simptomatologia respiratorie și numărul de spitalizări pentru pacienții cu BPOC.

## 2. Rolul patogen al infecției în BPOC

Dacă rolul patogen al fumatului este bine stabilit și acceptat, rolul infecției reprezintă încă o problemă controversată.

Fumatul, infecțiile virale și bacteriene produc leziuni ale epitelului respirator ciliat, soldate cu apariția de largi arii lipsite de cili. Astfel va apare o alterare a clearance-ului mucociliar, care va favoriza atașarea și multiplicarea bacteriană. Clearance-ul mucociliar reprezintă primul mecanism de apărare al căilor respiratorii împotriva particulelor inhalate, inclusiv bacterii.

În 1992, Murphy<sup>18</sup> a propus ipoteza „*cercului vicios*” declanșat de prezența infecției cronice sau a colonizării bacteriene, care ar întreține o eliberare continuă de mediatori ai inflamației. Inflamația persistentă generată de infecție ar duce în timp la degradarea progresivă a funcțiilor pulmonare (*figura 6.1.*).

În timpul acutizărilor de BPOC, neutrofilele în exces secretă elastază și radicali liberi de oxigen, care vor stimula producția de mucus și vor produce leziuni epiteliale. Leziunile epiteliale se pot „repara” vicios, cu producerea de noi suprafețe bogate în carbohidrați, care vor reprezenta situsuri de legare pentru unele bacterii patogene (*H.*

*influenzae*, *P. aeruginosa*)<sup>6,18</sup>. Autorii acestei ipoteze o argumentează și prin existența unor corelații între frecvența acutizărilor și declinul funcțiilor pulmonare<sup>18</sup>.

Acutizarea unei BC ar trebui privită ca o perturbarea a balanței dintre colonizarea bacteriană și mijloacele de apărare ale gazdei. Astfel infecția poate să apară din cauza unor schimbări în flora bacteriană de colonizare (achiziția unor noi tulpini bacteriene) sau prin reducerea mijloacelor de apărare ale gazdei (infecții virale, poluanți atmosferici). Creșterea volumului încărcăturii bacteriene de colonizare la un pacient cu BPOC asimptomatic va produce o stimulare a fenomenelor inflamatorii care va antrena apariția simptomelor de acutizare<sup>6</sup>.

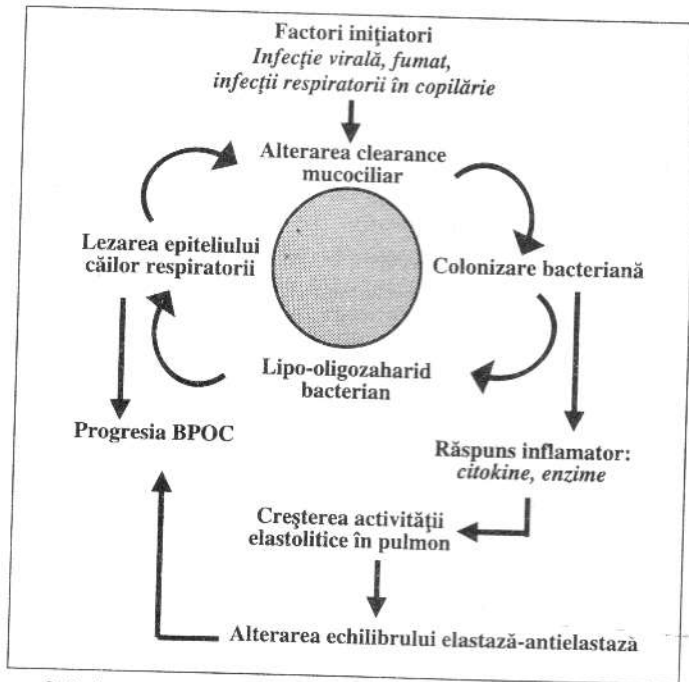


Figura 6.1. Ipoteza cercului vicios al infecției bacteriene în BPOC<sup>18</sup>

Dintre bacteriile patogene, *H. influenzae nontipabil* stimulează cel mai mult răspunsul inflamator al gazdei și producția de mucus<sup>6</sup>. El produce diferite substanțe care au următoarele efecte nocive: leziuni ale epitelului respirator ciliat cu alterarea clearance-ului mucociliar, hiperproducție de mucus, distrugere locală de imunoglobuline, inhibarea funcției fagocitare a neutrofililor<sup>1</sup>. Membrana sa externă este alcătuită din două straturi asimetrice cu proteine inserate între lipo-oligozaharide și peptidoglicani. Aceste proteine sunt responsabile de patogenitatea bacteriei<sup>6</sup>. Substanțele produse de *H. influenzae* stimulează intens secreția de mucus și de mediatori ai inflamației (histamină, TNF, IL8). Consecința directă a acestor modificări este alterarea clearance-ului mucociliar, care va favoriza creșterea colonizării bacteriene. Prezența infecției cu *H. influenzae* atrage un număr mare de neutrofile, care vor elibera proteaze și radicali liberi de oxigen, care vor amplifica leziunile epitelului ciliat respirator.



*H. parainfluenzae* era considerat incapabil să producă infecții respiratorii la imunocompetenți. El face frecvent parte din flora saprofită buconazofaringiană. Recent s-a demonstrat că prezența unei cantități mari de *H. parainfluenzae* se asociază cu simptomatologie clinică, cu un număr mare de neutrofile și o cantitate importantă de mediatori ai inflamației în spută.

## DIAGNOSTIC CLINIC

BPOC este o afecțiune complexă care include bronșita cronică și emfizemul pulmonar. Ea are o evoluție clinică progresivă, marcată de numeroase acutizări.

Diagnosticul diferențial între BC și EP este dificil deoarece în majoritatea cazurilor cele două boli coexistă în proporții diferite, cu predominanța uneia sau alteia. Elementele care diferențiază formele clinice cu predominanța bronșitei de cele cu predominanța emfizemului sunt prezentate în *tabelul 6.7.*<sup>19</sup>

**Tabelul 6.7.** Elemente de diagnostic diferențial între bronșita cronică și emfizemul pulmonar<sup>19</sup>

	<b>Predominanța bronșitei cronice („Blue bloater“)</b>	<b>Predominanța emfizemului pulmonar („Pink puffer“)</b>
Greutate	Supraponderal	Subponderal, chiar emaciat
Extremități	Calde, cianotice	Rezi
Vârstă	40-45 de ani	50-75 de ani
Debut	Tuse	Dispnee
Cianoză	Marcată	Discretă sau absentă
Tuse	Intensă	Mai puțin evidentă decât dispneea
Spută	Abundentă, purulentă	Săracă, seromucoasă
Infecții recurente	Frecvente	Ocazionale
Cord pulmonar și insuficiență cardiacă dreaptă	Frecvent	Numai în timpul acutizărilor sau în stadiile terminale
Evoluție	Ambulator	Invalidantă respirator: spitalizări multiple
	Insuficiență cardiacă dreaptă	Evoluție prelungită
VEMS	Redus	Redus
VEMS/Capacitatea vitală forțată	Redus	Redus
Capacitatea pulmonară totală	Normală sau ușor crescută	Mult crescută
Volumul rezidual	Moderat crescut	Mult crescut
Capacitatea de difuziune	Normală sau redusă	Redusă
Hematocrit	Mare	Normal

În *tabelul 6.8.* sunt prezentate elementele clinice de diagnostic diferențial între astmul bronșic și BPOC<sup>6</sup>.

**Tabelul 6.8.** Elemente de diagnostic clinic diferențial între astmul bronșic și BPOC.

	<b>Astm bronșic</b>	<b>BPOC</b>
Evoluție	Variabilă	Progresivă
Vârsta debutului	Variabilă	Decada 5-6 Precoce în deficitul de alfa 1 antitripsină
Rolul fumatului	Indirect	Direct
Simptome	Crize intermitente de dispnee, tuse și wheezing	Tuse productivă cronică și/sau dispnee
Obstrucție bronșică	Episodică și reversibilă	Cronică și persistentă
Răspuns la bronho- dilatatoare	Semnificativ	Variabil
Hipoxemie	Episodică	Cronică în stadiile avansate
Evoluție	Episodică	Lentă, progresivă

Acutizarea unei BC se caracterizează prin apariția sau accentuarea dispneei, creșterea volumului sputei și caracterul purulent al acesteia. Mai pot apare febră, frisoane și alterarea stării generale. Anthonisen<sup>17</sup> a propus o clasificarea acutizărilor de BC în funcție de numărul de simptome (*tabelul 6.9.*).

**Tabelul 6.9.** Clasificarea bronșitelor cronice acutizate după Anthonisen<sup>17</sup>

<b>Tipul de BCA</b>	<b>Criterii de diagnostic</b>
Tip 1	1. Accentuarea dispneei 2. Accentuarea tusei sau creșterea volumului sputei 3. Caracterul purulent al sputei
Tip 2	Două din criteriile de mai sus
Tip 3	Unul din criteriile de mai sus Febră, frisoane, alterarea stării generale

Această clasificare este însă insuficientă pentru a realiza o stratificare a BCA în funcție de severitate. În plus, unele studii au arătat că această clasificare nu este întotdeauna un factor predictiv pentru succesul antibioticoterapiei. Astfel, la 5-25% din bolnavii cu BCA persistă simptomele după instituirea antibioticoterapiei, indiferent de apartenența la unul sau altul din tipurile Anthonisen.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Acutizarea unei BC poate antrena o insuficiență respiratorie la un pacient care avea deja o afectare a funcțiilor pulmonare. Instalarea insuficienței respiratorii impune spitalizarea și asistența respirației în 20-60% din cazuri. Mortalitatea în aceste cazuri este cuprinsă între 10-30% din cazuri, iar factorii asociați cu mortalitatea sunt vârsta peste 65 de ani, severitatea obstrucției bronșice, disfuncțiile altor organe și lungimea intervalului scurs între debut și momentul spitalizării<sup>1</sup>. Identificarea acestor pacienți și aplicarea unor măsuri terapeutice agresive poate evita apariția unor complicații severe. Sunt considerate grupe de risc următoarele categorii de pacienți: vârsta peste 65 de ani, afectare importantă a funcțiilor pulmonare, prezența bronșiectaziilor, comorbidități (în special cardiovasculare), „vechimea” BC, frecvența acutizărilor bronșitice, antecedente de acutizări bronșitice însoțite de insuficiență respiratorie sau care au necesitat corticoterapie sistemică, continuarea fumatului<sup>1</sup>.

Factorii predictivi pentru insuccesul antibioticoterapiei inițiale par a fi: coexistența unor afecțiuni cardiopulmonare și numărul acutizărilor bronșitice din ultimele 12 luni. Prezența unor afecțiuni cardiovasculare și a mai mult de 4 acutizări bronșitice în ultimele 12 luni au o sensibilitate de 70% și o specificitate de 37% în prezicerea insuccesului antibioticoterapiei de primă intenție<sup>1</sup>. Se apreciază că eșecul terapeutic apare în 13-25% din acutizările bronșitice și că el antrenează o creștere a costurilor medicale și sociale (absenteism profesional). De aceea s-a impus o stratificare a pacienților în mai multe categorii de risc, în funcție de care medicul să aleagă antibioticoterapia adecvată.

Cea mai recentă clasificare împarte pacienții cu BC în 4 grupuri (tabelul 6.10.)<sup>1,6</sup>.

**Tabelul 6.10. Clasificarea bronșitelor<sup>1,6</sup>**

	<b>Criteriu/Factori de risc</b>	<b>Agenți etiologici</b>	<b>Antibiotic</b>
I. Traheobronșită acută	Absența unei pneumopatii subiacente  Tuse productivă	Virusuri	NU Când persistă simptomele: macrolide sau tetracicline
II. Bronșită cronică simplă	VEMS > 50% Creșterea volumului și purulenței sputei Fără factori de risc	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Aminopeniciline Tetracicline Cotrimoxazol
III. Bronșită cronică complicată	Creșterea volumului și purulenței sputei VEMS < 50% Vârsta > 65 de ani > 4 acutizări/an Comorbidități Malnutriție Corticoterapie cronică p.o.	Idem cu grupul II La pacienții cu VEMS < 50% predomină Bacilii gram negativi și crește riscul de infecție cu bacterii rezistente la betalactamine	Quinolone  Betalactamine + inhibitori de betalactamază  Cefalosporine de generația 2 și 3 Macrolide de generația 2
IV. Supurație bronșică cronică	Spută purulentă permanentă Acutizări frecvente	Idem cu grupul III + <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. Aeruginosa</i>	Ciprofloxacin i.v. sau alte anti-piocianic

## DIAGNOSTIC PARACLINIC

Toți pacienții cu BC trebuie evaluați paraclinic în absența unei acutizări. Rezultatele acestui bilanț influențează alegerea antibioterapiei în cazul apariției unei acutizări<sup>23</sup>.

Bilanțul trebuie să cuprindă un examen radiologic pulmonar, o explorare funcțională respiratorie (în special VEMS) și eventual o gazometrie în caz de sindrom obstructiv sever sau dispnee de repaus.

Radiografia pulmonară și examenul citobacteriologic al sputei nu se recomandă de rutină într-o BCA<sup>23</sup>.

### 1. Indicațiile radiografiei pulmonare în BCA

Principalul interes al radiografiei pulmonare în BCA este excluderea unei eventuale pneumonii. Deseori distincția clinică între o BCA și o pneumonie este dificilă.

Radiografia pulmonară este recomandată<sup>23</sup> în formele febrile de BCA în următoarele situații:

- la prima consultație: în caz de febră asociată cu durere toracică sau cu raluri crepitante;

- la a 2-a consultație: în caz de persistență a febrei (peste 38°C) dincolo de a 3-a zi de la debutul bolii, însoțită sau nu de durere toracică sau raluri crepitante.

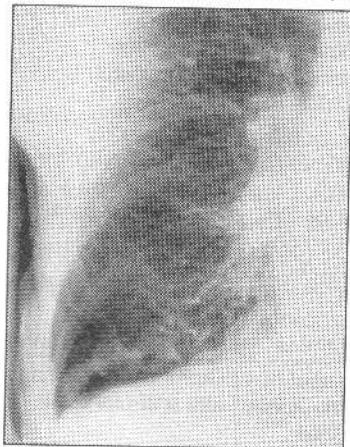
Confirmarea radiologică a unei pneumonii obligă la instituirea unei antibioterapii adecvate.

În bronșitele cronice acutizate radiografia pulmonară poate fi normală în 41-50% din cazuri. Există semne ce pot sugera diagnosticul, asociate cu testele funcționale respiratorii:

- hiperinflație (prin bronhospasm);

- imagini liniare paralele („șine de tren”) sau imagini ovalare în regiunile parahilare, ce traduc îngroșarea pereților bronșici, asociate cu opacități nodulare de dimensiuni mici (atelectazii lobulare), situate de obicei la baza hemitoracelor;

- mici zone hipertransparente (cavități bronșiectatice cu sau fără imagini hidro-aerice) în cazul bronșiectaziilor (figura 6.2.).



**Figura 6.2.** Radiografie țintită a hemitoracelui drept la pacient cu BPOC

Paracardiac se constată imagini radiologice complexe: opacități liniare și nodulare, cordoane scleroase care determină transparențe cilindrice (dilații cilindrice) și transparențe rotunde mărginite de opacități inelare (dilații sacciforme) situate excentric față de lumenul bronșic, asociate cu focare de atelectazie și scleroză.

## ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN BCA

### 1. Recomandările școlii medicale franceze<sup>4,23</sup>

Antibioticoterapia nu se recomandă de rutină în orice BCA deoarece nu toate sunt infecțioase, iar dintre cele infecțioase majoritatea sunt virale. În plus, trialurile clinice nu au demonstrat eficiența antibioticoterapiei decât la pacienții cu sindrom obstructiv sever.

Decizia de antibioticoterapie în BCA trebuie să țină seama de următorii factori: prezența argumentelor în favoarea etiologiei bacteriene; prezența sindromului obstructiv sau dispneei cronice, anterior acutizării; frecvența acutizărilor din anul precedent.

Antibioticele alese trebuie să includă în spectru lor antibacterian: pneumococul, *H. influenzae* și *M. catarrhalis*. Calea de administrare recomandată este cea orală. Durata tratamentului este de 7-10 zile.

Sunt în desfășurare trialuri clinice care evaluează comparativ antibioticoterapia clasică (7-10 zile) cu cea de scurtă durată (5 zile). Rezultatele acestor studii indică faptul că eficiența curelor de scurtă durată este similară cu a celor de lungă durată<sup>23</sup>. Astfel un studiu recent<sup>24</sup> a demonstrat că succesul terapeutic clinic și bacteriologic a fost similar între un grup de pacienți tratați cu moxifloxacină po, 400 mg/zi timp de 5 zile și altul care a primit aceeași schemă de tratament pentru 10 zile<sup>24</sup>.

Recomandările AFSSAPS (L'Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante) din 2001, asupra indicațiilor antibioticoterapiei în BCA sunt sintetizate în *tabelul 6.11*.<sup>23</sup>

În cadrul antibioticelor din grupul 1, amoxicilina este considerată de referință. Cefalosporinele de generația 1 sunt o bună alternativă. Macrolidele, pristinamicina și doxicilina sunt alternative pentru pacienții sensibilizați la betalactamine. Cotrimoxazolul trebuie evitat din cauza activității inconstante pe pneumococ și datorită reacțiilor adverse importante.

În cadrul antibioticelor din grupul 2, asocierea amoxicilină-acid clavulanic este considerată de referință. Cefalosporinele orale de generație 2-3 și fluoroquinolonele active pe pneumococ (Levofloxacină, Moxifloxacină) sunt alternative posibile. Fluoroquinolonele inactice pe pneumococ (ofloxacină, ciprofloxacină) nu sunt recomandate. Ciprofloxacină este rezervată acutizărilor în care este bănuită implicarea bacililor gram negativi. Telithromicina este primul reprezentant al unei noi clase de antibiotice (ketolide), care în Franța a fost înregistrat în martie 2002. Telithromicina este considerată o alternativă pentru exacerbările de bronșită acută simplă sau obstructivă, la bolnavii sensibilizați la betalactamine.

Posologia principalelor antibiotice recomandate în BCA este prezentată în *tabelul 6.12*.

În BCA, antibioticoterapia trebuie asociată cu kineziterapie, bronhodilatatoare, fluidifiante ale sputei.

Tabelul 6.11. Antibioticoterapia în BCA (AFSSAPS, 2001)<sup>23</sup>

	BC simplă	BC obstructivă	BC obstructivă + IF. resp. cronică
Antibiotic de la prima consultație	NU (chiar și în prezența febrei)	Numai dacă există ≥ 2 criterii Anthonisen	DA
Antibiotic - la a 2-a consultație (48-72 de ore) - la prima consultație, dacă aceasta a fost tardivă (> 3 zile de la debut)	Numai dacă: - febra (>38°C) persistă după a 3-a zi de evoluție	Numai dacă: - febra persistă după a 3-a zi de evoluție - au apărut > 2 criterii A Anthonisen, în absența febrei	
Antibiotic	<b>Antibiotice de grup 1:</b> Amoxicilină (de referință) CS 1 orale Macrolide Doxicicilină Pristinamicină	<b>Antibiotice de grup 1</b> dacă: - este tratat de primă intenție - ≤ 3 acutizări/an precedent  <b>Antibiotice de grup 2</b> dacă: - eșec la trat de primă intenție - ≥ 4 acutizări/an precedent	<b>Antibiotice de grup 2:</b> Amoxi-clavulanat (referință) Cefuroxim-axetil Cefpodoxim-proxetil Cefotiam-hexetil Levofloxacină Moxifloxacină Ciprofloxacina*
Durata tratamentului	7-10 zile	7-10 zile	7-10 zile



Tabelul 6.12. Antibioticoterapia în BA și BCA – posologie

Antibiotic	Denumiri comerciale	Doză/zi - adult	Doză/zi - copil	Nr. prize/zi
Amoxicilina	Amoxicilină, Ospamox, Amoxil	3 g	50-100 mg/kg	2-3
Amoxicilină - acid clavulanic	Augmentin	1,5-3 g	40-50 mg/kg	3-4
Cefalexină	Cefalexin, Keflex, Oracef, Ospexim	2 g	50 mg/kg	2
Cefadroxil	Biodroxil, Duracef	2 g	50 mg/kg	2
Cefaclor	Ceclor, Cefaclor	1 g	20-40 mg/kg	3
Cefatrizină	Cefaperos	1 g	15-35 mg/kg	2
Cefuroximaxetil	Zinnat, Zinacef, Kefurox, Cefuroxim	p.o.: 0,5 g i.m./i.v.: 1,5 g	po: 20 mg/kg i.m./i.v.: 30-60 mg/kg	2 2
Cefpodoxim-proxetil	Orelox	0,4 g	8 mg/kg	2
Cefotiam hexetil	Texotil, Taketiam	0,4-0,8 g	-	2
Ceftriaxonă	Rocephine Eritromicină	1 g 1-3 g	50 mg/kg 30 mg/kg	1 3
Claritromicină	Klacid, Klacid SR, Fromilid	0,5-1 g	15 mg/kg	2
Azitromicină	Sumamed	zi 1: 0,5 g zi 2-4: 0,25 g		1
Doxiciclină	Vibramicină	200 mg	Contraindicat	1
Ciprofloxacină	Ciprinol, Ciprobay Quintor	1-1,5 g	Contraindicat	2
Levofloxacină	Tavanic	0,5-1 g/zi	Contraindicat	1-2
Moxifloxacină	Avelox	400 mg	Contraindicat	1
Gatifloxacină	Gatifloxacin	400 mg	Contraindicat	1
Telithromicina	Ketek	800 mg	Contraindicat	1

## 2. Recomandările școlii medicale americane

În SUA, conform *The Sanford Guide to antimicrobial Therapy - 2003*, recomandările referitoare la antibioticoterapia în BCA sunt:

- În formele ușoare și medii nu se recomandă antibioticoterapie de rutină. Dacă totuși se recurge la antibioticoterapie se alege un antibiotic dintre următoarele: amoxicilină, doxiciclină, cotrimoxazol, cefalosporine orale.

- În formele severe antibioticoterapia este recomandată. Se recurge la unul din următoarele antibiotice: amoxicilină-acid clavulanic, azitromicină, claritromicină, cefa-

losporine orale, telithromicină sau fluoroquinolone antipneumococice (gatifloxacină, levofloxacină, moxifloxacină).

Medicul care recomandă antibioticoterapia într-o BCA trebuie să cunoască reacțiile adverse, contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase ale antibioticului recomandat:

- Fluoroquinolonele cresc nivelul teofilinemiei, fapt ce poate antrena aritmii sau convulsii;

- Fluoroquinolonele prelungesc intervalul Q-T. De aceea asocierea lor cu alte medicamente care prelungesc intervalul Q-T este contraindicată: antiaritmice, anti-histaminice ( $H_1$ ), antidepresive triciclice, neuroleptice. În caz contrar există riscul unor aritmii severe, până la torsada vârfurilor. Dacă asocierile nu pot fi evitate, pacienții trebuie monitorizați atent clinic și EKG.

- Asocierea macrolidelor cu antihistaminicele ( $H_1$ ) sau cu cisaprid, favorizează apariția unor tulburări de ritm ventricular, până la torsada vârfurilor.

## PROFILAXIE

Vaccinurile recomandate la pacienții cu BPOC sunt:

- vaccinul antigripal, anual, toamna (a se vedea capitolul „Gripa“);
- vaccin anti-pneumococic (rapel după fiecare 6 ani).

S-a demonstrat deja că vaccinul antigripal previne gripa sau reduce severitatea acesteia la bolnavii cu BPOC.

Eficiența vaccinului antipneumococic nu a fost atât de bine documentată.

Unii autori recomandă antibiopprofilaxia exacerbărilor de BPOC în sezonul rece, când incidența acestora este mare. Se recomandă de obicei amoxicilină, doxicilină sau cotrimoxazol. Antibiopprofilaxia rămâne o problemă controversată din următoarele motive:

- beneficiul clinic nu a fost clar demonstrat;
- riscul efectelor adverse nu este neglijabil;
- favorizează selectarea de tulpini bacteriene rezistente;
- cost ridicat.

### Bibliografie:

1. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. *Diagnosis and Management of pneumonia and other respiratory infections. First Edition, 1999; Cap 13. Bronchitis; pag 245-263.*
2. Gehanno P, Leophonte P. *Infections des voies respiratoires hautes et basses. 2-eme edition, 1997. Cap. Infections bronchiques de l'adulte; pag 151-169.*
3. Schreiner A et al. *Bacteriological findings in the transtracheal aspirate from patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Infection, 1988; 6: 64.*
4. *Revision de la IV-e Conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse de la Societe de pathologie infectieuse de langue francaise (SPILF). Prise en charge des infections des voies respiratoires basses. Med Mal Infect., 2000; 30: 566-580.*

5. Bartlett JG. *Management of respiratory tract infections*. Williams & Wilkins, 1997. Chapter 2 – Acute and chronic cough syndromes; pag 118-150.
6. Anzueto A. *Bronchitis – contemporary diagnosis and management*. Second edition, 1999; pag 5-120.
7. Mayaud Ch et al. *Recommandations pour la prise en charge anti-infectieuse des exacerbations de bronchite chronique*. *Med Mal Infect.*, 1996; 26: 344-347.
8. Leeper KV et al. *The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease*. *Chest*, 1997; 112: 21S.
9. Eller J et al. *Distribution of three groups of bacteria based on severity of underlying lung disease*. *Chest*, 1998; 113: 1542-1548.
10. Chodosh S. *Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: state of the art*. *Am J Med.*, 1991; 91: 87S.
11. Chodosh S. *Examination of sputum cells*. *N Engl J Med.*, 1970; 282: 854.
12. Fournier M et al. *Intraepithelial T-lymphocyte subsets in the airways of normal subjects and/or patients with chronic bronchitis*. *Am Rev Resp Dis.*, 1989; 140: 737.
13. Saetta M et al. *Activated T lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis*. *Am Rev Respir Dis.*, 1993; 147: 301.
14. Gump DW et al. *Role of infection in chronic bronchitis*. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 345.
15. Bartlett J. *Diagnostic accuracy of transtracheal aspiration bacteriologic studies*. *Am Rev Respir Dis.*, 1977; 115: 777.
16. Saint S et al. *Antibiotics in chronic obstructive pulmonary exacerbations: a metaanalysis*. *JAMA*, 1995; 273: 957.
17. Anthonisen NR. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Intern Med.*, 1987; 106: 196-204.
18. Murphy TM. *The vicious circle hypothesis of the role of bacterial infection in COPD*. *Am Rev Respir Dis.*, 1992; 146: 1067-1083.
19. *Fishman's Pulmonary diseases and disorders*, 3<sup>rd</sup> ed. Fishman AP et al. McGraw-Hill, 1998.
20. *American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med.*, 1995; 152: S77-S121.
21. Reynolds YH. *Chronic bronchitis and acute infectious exacerbation*. Chapter 55. In: Mandell LG, Benett JE, Dolin R – *Principles and practice of infectious diseases*. Fifth edition, 2000; 706-709.
22. Gilbert DN, Moellering RC, Sande AM. *The Sanford - Guide to antimicrobial therapy; thirty edition*, 2003.
23. *Antibiotherapie par voie generale en pratique courante: exacerbations de bronchite chronique*. Groupe de travail. *Med et Mal Inf*, vol 31, nov 2001.
24. Chodosh S. *Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis*. *Respir Med.*, 2000; 94: 18-27.