

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



diciannovesimo modulo

© 2004 Pillole.org

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

Ressa:

Credo che poche altre categorie di pazienti richiedano una attenzione particolare come quelli in terapia anticoagulante orale (TAO), ovviamente senza enfatizzare i rischi della stessa.

Questa preoccupazione ha fatto sì che, per molti anni, si scoagulassero solo i portatori di protesi valvolari meccaniche.

Rossi:

Cominciamo dalle condizioni irrinunciabili alla prescrizione della TAO:

1. la corretta individuazione delle indicazioni e delle controindicazioni
2. la valutazione dei benefici e dei rischi
3. la condivisione della gestione con il paziente.

Quest'ultimo aspetto acquista particolare importanza se si considera che la TAO, forse come nessun'altra terapia farmacologica, richiede una forte responsabilizzazione del paziente, sia nell'assunzione farmacologica che nel monitoraggio.

Parlando di TAO intendo riferirmi al warfarin (che esiste in commercio in compresse da 5 mg) perchè è l'anticoagulante di gran lunga più usato.

Ressa:

Partiamo dal punto n.1 : le Indicazioni

Rossi:

Vi sono tre indicazioni principali alla TAO:

- 1) **Protesi valvolari cardiache.**
- 2) **Trombosi venosa profonda.**
- 3) **Fibrillazione atriale.**

Esistono però altre condizioni in cui la TAO può essere appropriata come la trombosi cardiaca endocavitaria, in casi particolari di infarto miocardico con dilatazione ventricolare e trombi endocavitari, valvulopatia mitralica associata a storia di embolia o con atrio sinistro molto dilatato. Non è invece indicata in genere nelle valvulopatie aortiche, nel by-pass coronarico, dopo angioplastica o nelle arteriopatie periferiche (in queste patologie può essere presa in considerazione se esistono alcune condizioni come un pregresso evento tromboembolico).

Ressa:

L'obiettivo della terapia ?

Rossi:

Il target dell'INR da raggiungere dipende dall'indicazione clinica. Un range di INR tra 2 e 3 è consigliato per la maggior parte delle indicazioni.

Una possibile eccezione è l'IMA, nel quale una anticoagulazione più intensa è preferibile e nella prevenzione primaria dell'infarto, in cui è consigliato un range più basso.

Inoltre un INR tra 1,5 e 2,0 è efficace nei pazienti con trombosi venosa che hanno già effettuato i 6 mesi di warfarin a dosi piene con INR 2,0-3,0.

Il range ottimale per i pazienti con protesi valvolari meccaniche rimane incerto, anche se vi è una qualche evidenza che non sia necessaria una intensità di anticoagulazione così elevata come si riteneva in passato. Un INR di 3,5 (range 3,0-4,0) è probabilmente sufficiente. Nelle protesi biologiche si consiglia un INR 2-3 ed una durata di 3 mesi.

Ressa:

Già nel Nord America consigliano anche per le protesi valvolari meccaniche un intervallo utile tra 2 e 3.

Io direi che questa indicazione si possa, con buona approssimazione, estendere a tutti i casi.

Rossi:

Sì. Probabilmente hanno fatto proprie le conclusioni di uno studio svedese in cui sono state consultate le cartelle di più di 40.000 pazienti in TAO. Lo studio ha confermato che la mortalità più bassa si aveva per valori di INR di 2,2 (2,3 per i portatori di valvole meccaniche). Gli autori concludevano che il target ottimale dovrebbe tendere a valori INR di 2,2-2,3 indipendentemente dalle indicazioni [BMJ 2002;325:1073].

Ressa:

Visto che ci hai parlato delle indicazioni, dicci subito le **controindicazioni alla TAO**.

Rossi:

Il warfarin non deve essere somministrato in gravidanza (primi 3 mesi e ultime 6 settimane) e se il paziente ha avuto un evento emorragico grave entro un mese (ma anche dopo tale periodo si deve considerare la reale necessità della terapia).

Altre controindicazioni sono l'ulcera peptica in fase acuta, l'ipertensione non controllata, le gravi malattie epatiche e l'etilismo, i disturbi della coagulazione e le piastrinopenie, l'ictus emorragico, recenti interventi chirurgici o traumi oculari o cerebrali.

Nei pazienti neoplastici gravi la somministrazione dell'anticoagulante dovrebbe essere evitata.

Negli anziani > 80 anni la necessità della TAO dovrebbe essere attentamente valutata.

Ressa:

Allora, si parte! **Inizio della terapia**.

Rossi:

Calma! Prima di iniziare una TAO è opportuno richiedere alcuni esami di laboratorio per escludere patologie che la possano controindicare: PT, aPTT, emocromo, tests di funzionalità epatica e renale, glicemia, test di gravidanza per le donne in età fertile.

Generalmente si inizia con 5 mg di warfarin. Nei pazienti anziani o a rischio emorragico è preferibile iniziare con dosaggi più bassi (1,25 – 2,5 mg).

Dato che il warfarin impiega qualche giorno (5-7) a raggiungere il suo completo effetto terapeutico lo si associa ad una eparina a basso peso molecolare (EBPM) che va sospesa quando l'INR raggiunge valori > 2 per 2 giorni consecutivi. Il controllo di PT e aPTT deve essere eseguito ogni giorno fino alla sospensione dell'eparina.

Ressa:

Io do una compressa per 3 giorni, poi faccio eseguire il PT-INR il quarto giorno, un emocromo dopo il primo giorno di eparina, non faccio fare di solito il PTT perchè credo che, rispetto alla eparina calcica, ci siano molte meno probabilità di provocare una alterazione di questo parametro.

Sbaglio?

Rossi:

Probabilmente no. Io, già che faccio fare il prelievo, richiedo anche il PTT. Comunque è vero che questo parametro viene alterato solo raramente dalle eparine a basso peso molecolare.

Ressa:

Raggiunta la scoagulazione si presenta il problema della durata della TAO.

Rossi:

La durata dipende dalla patologia di base.

Nella fibrillazione atriale e nelle protesi valvolari meccaniche è sine die.

Nella trombosi venosa si raccomanda generalmente una durata di almeno 3 mesi; dopo un episodio di embolia polmonare la durata consigliata è di 6 mesi (per ulteriori particolari vedi capitolo sul TEV).

Ressa:

Ogni tanto si leggono lavori che trattano dell'**associazione warfarin-aspirina**.

Rossi:

E' attuata solo in particolari condizioni cliniche perchè comporta un aumento degli eventi emorragici. Generalmente viene presa in considerazione quando, nonostante terapia anticoagulante adeguata, si verificano eventi trombotici. Altre indicazioni alla terapia combinata sono casi particolari come per esempio pazienti sottoposti a stent coronarico in cui si sviluppi un trombo endocavitario (in questi casi il warfarin non è utile per lo stent).

In caso di associazione la dose di aspirina consigliata è di 75-100 mg/die mentre per ottimizzare il rapporto rischi/benefici è opportuno mantenere l'INR non oltre 2,2-2,3.

Ressa:

Come spesso accade in medicina ci sono **pazienti "difficili"**.

Rossi:

La risposta al trattamento dipende da vari fattori come l'età (nei giovani sono necessarie dosi più elevate) e il peso corporeo.

In alcuni pazienti è difficile raggiungere valori di INR accettabili. Questo può dipendere da: assunzione di dosi troppo basse, interferenza da farmaci (per es. anticonvulsivanti), assunzione di elevate quantità di vitamina K con la dieta, malassorbimento del farmaco.

L'instabilità dell'INR può essere dovuta a: variazioni nell'apporto di vitamina K, uso di farmaci (anche erborivati) che interagiscono con il warfarin, scarsa compliance sia nell'assunzione che nel monitoraggio.

Non di rado l'INR supera il limite superiore del range desiderato. Le cause possono essere: dosi troppo elevate, aumentata sensibilità del paziente per cause intercorrenti (febbre, diarrea), concomitante uso di farmaci, eccessi alcolici, epatopatia, tireotossicosi.

Ressa:

Io nei casi in cui non riesco ad ottenere un buon equilibrio, dopo aver fatto molti tentativi di schema terapeutico, cambio il warfarin con l'acenocumarolo.

Anzi, a dirla tutta, preferisco il secondo al primo, ma credo che sia una strana abitudine europea.

Rossi:

L'acenocumarolo (compresse da 1 e da 4 mg) ha un'emivita molto più breve del warfarin che viene per questo preferito avendo un effetto più stabile. L'acenocumarolo ha un'azione più rapidamente reversibile e quindi è utile quando si ritiene che il soggetto possa andare incontro facilmente a sovradosaggio.

Le letterature anglosassone in effetti preferisce il warfarin. Personalmente ho solo due pazienti in terapia con acenocumarolo (ormai da anni) e non ho notato particolari differenze rispetto al warfarin per quanto riguarda la stabilità dell'INR.

Ressa:

Cosa fare se l'INR è elevato?

Io dico sempre, come prima cosa, di non perdere la testa e anche di porre in dubbio il risultato se non capisco la causa di un improvviso cambiamento dello stesso.

Rossi:

Si ritiene che il paziente sia esposto al rischio di emorragie se l'INR > 5.

Uno studio ha dimostrato che, in caso di INR elevato e assenza di emorragia, la vitamina K per os è efficace come la vitamina K per via venosa.

1. Senza emorragia:

INR tra 5 e 6: sospendere warfarin per 1 giorno e poi ridurlo di 1,25- 2,5 mg controllando l'INR dopo una settimana

INR tra 6 e 8 : sospendere warfarin per 2 giorni e somministrare 2 mg di vitamina K (Konakion 2 gtt); controllare l'INR dopo 24 ore e agire di conseguenza

INR > 8:sospendere warfarin per 2 giorni; somministrare 5 mg di vitamina K (5 gocce); ricontrollare INR dopo 24 ore

Ressa:

In questi casi non do mai la vit.K (salvo nei casi >8) per non sballare tutto, faccio fare solo la sospensione temporale da te detta e poi faccio ricominciare con uno schema piu' "leggero".

Rossi:

2. INR < 6 ed emorragia lieve: sospendere il warfarin per 2-3 giorni e somministrare vitamina K (2 mg per os); ricontrollare l'INR dopo 24 ore e regolarsi di conseguenza

3. In caso di emorragia grave o che non si arresta (con qualsiasi INR): inviare il paziente in ospedale ove sarà somministrata vitamina K ev (somministrazione lenta per evitare crisi anafilattiche) o plasma o concentrati di fattore IX o VII.

NB:

Se il paziente ha avuto una emorragia grave con INR < 3 vi è un elevato rischio di recidiva per cui è necessario valutare l' effettiva necessità della TAO. In caso di importante emorragia gastroenterica o renale con INR < 3 si deve sospettare una coesistente patologia neoplastica.

Ressa:

Mi è capitato poche volte e me le ricordo bene; in alcuni casi di importanti melene, la causa non è stata rilevata con le metodiche endoscopiche (gastro e colonscopia) perchè magari il sanguinamento era ileale.

Rossi:

Non tutte le emorragie che si verificano durante TAO sono dovute a sovradosaggio. Vengono riferite emorragie per valori di INR inferiori a 2 in una percentuale di circa il 7-8%.

Sono da considerare emorragie di scarsa importanza le ecchimosi di piccole dimensioni (a meno che non siano numerose), le epistassi che si risolvono spontaneamente, le emorragie emorroidarie saltuarie.

Vanno invece considerate gravi le emorragie che si verificano in particolari sedi (cranica, oculare, articolare e retroperitoneale), quelle che hanno richiesto un intervento chirurgico o endoscopico, un ricovero o una terapia trasfusiva.

Se un paziente in TAO ha subito un trauma cranico o manifesta improvvisa cefalea grave, confusione mentale o sintomi o segni neurologici deve essere sottoposto urgentemente a una TAC cerebrale per escludere una emorragia intracranica.

Ressa:

Si può calcolare il rischio emorragico in un paziente in terapia anticoagulante orale?

Rossi:

Esistono dei fattori di rischio, per esempio l'età > 65 anni, una storia di emorragia gastrointestinale o di ictus, un recente infarto miocardico o il diabete; anche un ematocrito basso (< 30%) o una insufficienza renale (creatinina > 1,5 mg/dL) vengono considerati fattori di rischio.

Ressa:

Cosa fare se l'INR è troppo basso?

Rossi:

Se l'INR è al di sotto dal range terapeutico bisogna aumentare il dosaggio del warfarin. Come schema orientativo si può consigliare quanto segue: se l'INR è sotto di 0,5 o meno si aumenta del 5-10% la dose settimanale (ricontrollando l'INR dopo 4-8 giorni); se l'INR è sotto > 0,5 si aumenta la dose settimanale del 10-20% (ricontrollando l'INR dopo 4-8 giorni).

Per esempio in un paziente con range INR 2-3, che assume 1 cpr da 5 mg/die di warfarin (35 mg/settimana), in cui si riscontri un INR di 1,82 si può consigliare un aumento di 2,5-5 mg da suddividere nell'arco di 7 giorni (per esempio due-quattro volte alla settimana assumere 1 cpr e 1\4). Invece se l' INR è 1,40 si può aumentare di 7,5 mg-10 mg la dose settimanale (per es 1 cpr e 1\4 ogni giorno).

Ressa:

Io dico SEMPRE al paziente di scrivere su un apposito calendario o agenda le dosi prescritte.

Ho visto pazienti con 9 di INR perchè avevano fatto confusione.

Dico di assumere il farmaco sempre un'ora prima di cena, perchè è il pasto che ha, di solito, un orario stabile rispetto al pranzo.

Consegno sempre una lista di cibi da evitare.

Non cambio MAI lo schema terapeutico per valori che debordano di poco quelli minimi o massimi (tipo 1.9 o 3.1) ma mi regolo con i risultati successivi che, magari, faccio anticipare.

Parlaci, ora, delle interazioni farmacologiche

Rossi:

Numerosi farmaci ed erborivati possono interagire con l'anticoagulante provocando un aumento o una diminuzione dell'effetto. Ricordo a questo proposito che il foglietto illustrativo del warfarin prevede esplicitamente che il farmaco non deve essere somministrato assieme all'iperico (o erba di S. Giovanni).

L'elenco è molto lungo per cui vale la regola generale, quando il paziente assume farmaci diversi dagli usuali, di controllare l'INR con maggior frequenza, considerando potenzialmente ogni farmaco capace di interagire con la TAO. Per i farmaci con cui non si ha dimestichezza, si consiglia la consultazione della scheda tecnica.

Ressa:

Passiamo ad un argomento importante: la **TAO e gli interventi chirurgici**.

Rossi:

In caso di manovre chirurgiche semplici la TAO può essere continuata (per esempio biopsie cutanee e mucose, piccola chirurgia, estrazioni dentarie senza incisione, endoscopie senza biopsie o resezioni). Opportuno controllare l'INR 24 ore prima dell'intervento.

Uno studio ha dimostrato che continuare l'assunzione di warfarin (o asa) durante un intervento di chirurgia per cataratta non comporta un aumento del rischio di emorragia endoculare .

In un altro studio l'assunzione di warfarin non ha aumentato, dopo interventi estrattivi dentari, la percentuale di emorragie .

Se si prevede un rischio emorragico più importante e il rischio tromboembolico non è elevato (nella maggior parte dei pazienti, esclusi quelli che hanno una protesi valvolare o una trombosi atriale o ventricolare) si può ridurre la dose del warfarin in modo da abbassare l'INR a 1,5-2.

La TAO va sospesa in caso di chirurgia maggiore, biopsie di tessuti profondi, anestesia peridurale, toracentesi, rachicentesi, paracentesi.

Durante la sospensione della TAO si somministra EBPM a dosi più o meno elevate a seconda del rischio trombotico. La somministrazione che precede l'intervento va omessa. La ripresa della TAO deve essere valutata caso per caso (tempo necessario alla cicatrizzazione).

Se si rende necessario un intervento chirurgico urgente in un paziente in TAO bisogna somministrare vitamina K1 per via endovenosa lenta (10-20 mg) e procedere solo dopo che l'INR è sceso sotto 1,5.

Ressa:

Parlaci di un argomento spinoso: **TAO e gravidanza**

Rossi:

La TAO va sospesa e sostituita da un'eparina a basso peso molecolare, con dosaggi profilattici basati sul rischio tromboembolico della paziente.

In prossimità del travaglio l'eparina va sospesa. Successivamente si può riprendere la TAO. Se il parto è avvenuto con taglio cesareo bisogna aspettare 4-5 gg, durante i quali si proseguirà con eparina a dosi ridotte.

L'allattamento al seno in corso di TAO non è sconsigliato perchè il farmaco è presente nel latte solo in tracce. Per prudenza alcuni consigliano di somministrare ai lattanti supplementi di vitamina K.

Ressa:

Che ci dici degli apparecchi per il monitoraggio domiciliare ed ambulatoriale ?

Rossi:

Consentono il dosaggio dell'INR tramite puntura del dito come gli apparecchi per la glicemia. Uno studio suggerisce che l'automonitoraggio in pazienti ben istruiti è efficace come il monitoraggio eseguito da un centro specialistico. Sono necessari, però, ulteriori dati prima di tradurre tutto ciò nella pratica. Per quanto riguarda l'uso di tali apparecchi da parte del MMG si deve valutare anche l'aspetto medico legale nel caso dovessero esserci complicanze emorragiche della terapia.

Ressa:

Nessuno, dei miei pazienti scoagulati, fa uso di questi apparecchi.

Rossi:

Tra l'altro vi è anche un problema di costo non indifferente.

Ressa:

Qualcuno si pone pure il problema di chi debba seguire questi pazienti.

Rossi:

Alcuni pazienti preferiscono rivolgersi direttamente ai cosiddetti "points of care" (di solito si tratta di un medico del laboratorio che esegue l'analisi) perchè, insieme con il risultato, riceve eventuali istruzioni sulla terapia. Vi è però il rischio di non conoscenza, da parte del medico del centro, di patologie e farmaci assunti. In questi casi è necessario che il curante avvisi sempre il centro dell'assunzione di nuovi farmaci e della comparsa di nuove patologie.

Ressa:

Seguo tutti i miei scoagulati personalmente, salvo pochissimi, che per motivi a me oscuri, vanno ai centri.

Mai disperdere le competenze, con un pò di buona volontà le cose si fanno da soli.

Rossi:

Basta prevedere la possibilità di essere facilmente raggiunti telefonicamente. Personalmente ho istruito i miei pazienti a chiamare in una fascia oraria prestabilita (dalle 12.00 alle 13.00) non appena ricevuto telefonicamente il risultato dell'esame (di solito dalle 11.30 alle 12.00). Se il paziente è affidabile gli lascio in parte l'autogestione della TAO, con l'avvertenza di chiamarmi in caso il valore fosse al di sopra o al di sotto del range desiderato.

Ressa:

Anch'io mi regolo così.

Rossi:

Come ho già detto uno studio ha dimostrato che pazienti istruiti possono ottenere buoni risultati nell'autogestione, ma è anche vero che molti preferiscono affidarsi al medico o al centro di riferimento.

E' importante che sia il MMG che il paziente tengano registrati i valori, le dosi assunte e la data del prossimo controllo.

Ressa:

Il futuro?

Rossi:

Probabilmente in un futuro non troppo lontano il buon warfarin andrà meritatamente in pensione, sostituito dagli inibitori della trombina, di cui ximelagatran è capostipite. Se saranno confermati i risultati degli studi finora eseguiti, prevalentemente nella fibrillazione atriale non valvolare ma anche nella trombosi venosa profonda, ximelagatran potrà sostituire il warfarin con notevole soddisfazione dei pazienti perchè non necessita di monitoraggio. Bisogna ricordare però che recentemente un panel di esperti della FDA ha raccomandato di non approvare lo ximelagatran nutrendo dubbi sia sulla sicurezza (epatotossicità) che sull'efficacia (Medscape Medical News. 2004 Sept 13. www.medscape.com).

Informazioni da dare al paziente in TAO

La tabella 1 riassume le principali informazioni da fornire al paziente che assume warfarin (tratte da Linee Guida FCSA-SIMG)

Tabella 1. Informazioni per il paziente che assume warfarin

1. Il farmaco deve essere assunto il pomeriggio lontano dai pasti
2. Il controllo dell'INR deve essere fatto al massimo ogni 4 settimane se i valori sono stabili, più frequentemente all'inizio o se i valori sono variabili
3. Non assumere aspirina o altri farmaci antiaggreganti se non prescritti dal medico
4. Avvertire sempre il farmacista (anche per l'acquisto di prodotti erborivati) che si sta assumendo un farmaco anticoagulante.
5. Evitare le iniezioni intramuscolari. Le vaccinazioni possono essere eseguite sottocute o nel muscolo deltoide
6. Evitare brusche variazioni della dieta ed eccessi alcolici oltre che grandi quantità di cibi contenenti vitamina K (verdure: broccoli, cavoletti, cavolo, cappuccio, spinaci, rape, lattuga, asparagi, piselli, lenticchie; fegato), evitare prezzemolo e verze.
7. Avvertire sempre il medico di un eventuale ritardo mestruale
8. Non praticare sport ad elevato rischio di traumi
9. Portare sempre con sé un cartellino che avvisi che si è in TAO
10. In caso di piccole emorragie applicare una forte pressione con un fazzoletto o una garza e applicazione di ghiaccio; se il sanguinamento sembra importante o non si arresta recarsi al Pronto Soccorso.
11. In caso di emorragia nasale comprimere con forza tra due dita la punta del naso per 5 minuti di orologio; evitare in seguito di soffiarsi il naso.
12. Avvisare subito il medico in caso di: urine scure o rossastre, feci nerastre, comparsa di disturbi di stomaco, mestruazioni più abbondanti del solito.
13. Recarsi subito in ospedale se compare cefalea intensa, in caso di trauma cranico o stato di confusione mentale o disturbi visivi o della parola o diminuzione della forza ad un arto.
14. Informare che si sta assumendo un anticoagulante in caso di intervento chirurgico anche lieve o di estrazioni dentarie.

Bibliografia

Hurlen M et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969

Ascani A et al: "Withdrawal of warfarin after deep vein thrombosis: effect of low fixed doses on rebound thrombin generation". *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 291-95

Van Dongen CJJ et al. The Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism After Treatment With Vitamin K Antagonists in Relation to Time Since First Event. A Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003; Jun 09; 163:1285-1293

Ridker PM et al. Long-term, low-intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-1434

Baglin T et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-26

Lubetsky A. et al. Comparison of Oral vs Intravenous Phytonadione (Vitamin K1) in Patients With

Excessive Anticoagulation. A Prospective Randomized Controlled Study. Arch Intern Med. 2003 Nov 10; 163:2469-2473.

Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. Ophthalmology 2003;110: 1784-8

Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants - a controlled study. Aust Dent J 2003;48:115-8.

Cromheecke ME et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. Lancet 2000; 356:97-102

Murray E et al. Training for patients in a randomised controlled trial of self management of warfarin treatment. BMJ 2004; 328:437-438

FCSA-SIMG. Guida alla terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale, 2000. www.simg.areacv.it

Odén A and Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BMJ 2002 Nov 9; 325:1073-1075

van Es RF et al. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:109-113.

Medical Research Council. Randomized trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk: the Medical Research Council's General Practice Research Framework Thrombosis Prevention Trial. Lancet. 1998; 351:233-241.

Torn M et al. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. Effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. Arch Intern Med 2004 March 22;164:668-673.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antithrombotic Therapy. SIGN Publication n. 36. March 1999. www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html

Bárbara Menéndez-Jándula B et al. Comparing Self-Management of Oral Anticoagulant Therapy with Clinic Management . A Randomized Trial. Ann Intern Med 2005 Jan 4; 142: 1-10

LA TOSSE

Ressa:

Credo che sulla tosse nessuno dovrebbe essere più esperto del MMG, tante ne vediamo nei mesi invernali e non solo!

Rossi:

In effetti è così: la tosse è una delle cause più frequenti in assoluto di consultazione in Medicina Generale.

Ressa:

Partiamo come al solito dalla **definizione**.

Rossi:

La tosse viene definita come una improvvisa espirazione forzata involontaria causata da un fenomeno riflesso il cui scopo ultimo è liberare le vie aeree da muco, espettorato, corpi estranei, ecc.

Classicamente, nei trattati si trova descritta in base ai caratteri e alla presenza o meno di espettorazione, ma un tentativo di classificarla in questo modo non aiuta molto nella diagnosi e nel trattamento.

Più utile invece **distinguere la tosse in acuta e cronica**. Quest'ultima viene definita dalle linee guida come una tosse che dura da più di due mesi.

Ressa:

Due mesi?

Rossi:

Eh, eh, non hai capito male!

Sicuramente però la durata stabilita dalle linee guida è eccessiva nel nostro contesto perchè per noi i problemi cominciano già per durate di gran lunga inferiori in quanto un paziente sopporta e capisce una tosse che dura da 8-10 giorni ma già dopo le due settimane ci richiede una terapia "più efficace", una spiegazione, degli accertamenti. Se questo è vero in linea generale, fanno eccezione di solito i fumatori i quali spesso hanno una tosse che dura da mesi o anni e non richiedono una valutazione medica in quanto considerano il sintomo del tutto fisiologico.

Ressa:

Per una volta partiamo dalla fine: come si cura la tosse?

Rossi:

Se intendi la **terapia sintomatica**, indipendentemente dalla causa, questa prevede l'uso, ormai entrato nella tradizione prescrittiva credo di tutti i MMG, di mucolitici che in realtà non sono probabilmente molto più efficaci della semplice idratazione delle vie aeree con suffumigi o aerosol e che, comunque, sono indicati quando il paziente ha difficoltà ad espellere secrezioni bronchiali troppo dense. Nel caso di tossi secche e stizzose che disturbano molto il paziente, specialmente di notte, si possono usare sedativi della tosse ad azione centrale (destrometofano, ecc.) o periferica (cloperastina, levodropropizina, ecc.). Non va mai dimenticato però che la tosse è un meccanismo di difesa e come tale può essere sbagliato cercare di eliminarla del tutto. Vanno sempre consigliate anche misure dettate dal buon senso come il non fumare e l'evitare l'esposizione ad irritanti, nebbia, freddo, umidità.

Ressa:

Io, nella tosse acuta, preferisco ancora i vecchi suffumigi (fomenti) o l'aerosolterapia. Parlatemi della **tosse acuta**, che di solito non ci dà molte preoccupazioni

Rossi:

La **tosse acuta** non pone, generalmente, difficoltà particolari, nella maggior parte dei casi è dovuta a banali flogosi delle vie respiratorie superiori (tracheobronchiti, rinofaringosinusiti, ecc.) oppure a polmoniti o a BPCO riacutizzata, anche se non vanno dimenticati altri possibili quadri come per esempio uno scompenso cardiaco sinistro. La presenza di tosse con escreato ematico (emottisi) impone ovviamente degli accertamenti immediati. Le due cause a cui mi hanno insegnato a pensare subito sono il cancro polmonare e la tubercolosi ma più spesso sono in gioco patologie banali come la rottura di piccole varici della base linguale oppure una semplice bronchite acuta. L'emoftoe va invece guardata con sospetto nei soggetti a rischio, fumatori cronici, anche se la radiografia del torace e una consulenza otorinolaringoiatrica dovessero essere negativi.

Ricordo il caso di un paziente cinquantenne fumatore che ebbe un singolo episodio emoftoico con radiografia del torace completamente negativa. Anche la TAC del torace non era significativa e solo una broncoscopia permise di diagnosticare un carcinoma broncogeno.

Ressa:

Affrontiamo invece il capitolo più interessante e problematico della **tosse cronica**.

Rossi:

In qualche caso non si tratta di vera e propria tosse cronica ma della cosiddetta **tosse post-infettiva**: in alcuni soggetti dopo un episodio acuto, probabilmente per una predisposizione individuale (iperreattività bronchiale?), si assiste alla persistenza della tosse per parecchie settimane.

Ressa:

E' un problemaccio perchè il paziente è convinto di non essere guarito, in questi casi prescrivo beta 2 stimolanti e corticosteroidi topici.

Rossi:

Di solito basta avere la pazienza di attendere e la tosse si risolve spontaneamente, però il paziente preme, il MMG prescrive una radiografia del torace (che risulterà negativa), terapie sintomatiche (mucolitici, sedativi della tosse, beta 2 stimolanti per aerosol), spesso antibiotici e un breve ciclo di steroidi. Mi sembra però che spesso la terapia non funzioni molto, la tosse se ne va pian piano, nel giro di qualche settimana.

Ressa:

Passiamo alla tosse cronica propriamente detta.

Rossi:

Una tosse cronica impone come **primo step l'esecuzione di una radiografia del torace**. Se questa risulta patologica ovviamente le indagini andranno approfondite, una TAC, una broncoscopia, ecc. Se la radiografia del torace dovesse risultare negativa il MMG deve considerare che le **tre più frequenti cause di tosse cronica** sono: il cosiddetto post-nasal drip, l'asma e il reflusso gastroesofageo.

Ressa:

Parlatemi della prima causa, credo che non sia molto nota (ma non si potrebbe usare un termine italiano?)

Rossi:

Si, probabilmente il **post-nasal drip** (scolo di muco-pus proveniente dalle fosse nasali e/o dai seni paranasali nel rinofaringe e successivamente nelle vie aeree) è poco noto anche se è ritenuto la causa più frequente di tosse cronica. Può essere dovuto a infezioni del sistema rinosinusale, a rinite allergica (perenne o stagionale), esposizione a sostanze irritanti, rinite vasomotoria o sinusite cronica. I sintomi possono includere, oltre alla tosse, senso di ostruzione nasale, rinorrea, fastidio o bruciore in gola (sintomi che dalle mie parti chiamano, con una terminologia che descrive bene il fenomeno, "roseghino" o anche "raspeghin"). L'esame obiettivo può mostrare, ma non necessariamente, lo scolo di muco nel faringe.

Ressa:

Come facciamo a diagnosticarlo?

Rossi:

La diagnosi di post-nasal drip non è semplice e spesso si può usare la terapia come criterio diagnostico. I farmaci consigliati nel trattamento sono un antistaminico di prima generazione, come per esempio la clorfenamina, associato a decongestionanti nasali (per os o per via topica) come la fenilpropanolamina, venduti senza obbligo di ricetta medica. Esistono anche preparati in cui l'antistaminico e il vasocostrittore sono già associati, anche questi venduti liberamente senza obbligo di ricetta. Un mancato miglioramento dopo 10-14 giorni dovrebbe far pensare a qualcosa di diverso. Però nei casi in cui il post-nasal drip è dovuto ad una rinite allergica migliori risultati talora si ottengono con l'uso di steroidi topici per via nasale. Se si sospetta una sinusite cronica (radiografia o TAC dei seni paranasali per confermarla) si deve associare all'antistaminico e al decongestionante una terapia antibiotica attiva contro streptococco pneumoniae, emofilo o anaerobi; in seguito è consigliato uno steroide per via nasale per 3 mesi.

Ressa:

Tutta chiaro. E la tosse come espressione di asma? Già ne abbiamo parlato nel capitolo corrispondente, puoi richiamare i punti principali?

Rossi:

L'**asma** in alcuni casi può estrinsecarsi **solo** con tosse cronica mentre mancano i sintomi classici. Si parla di tosse come di "**equivalente asmatico**". Per averne la conferma si esegue un esame spirometrico eventualmente associato ai test di provocazione bronchiale; un test alla metacolina negativo esclude con sufficiente sicurezza l'asma come responsabile della tosse (vedi capitolo sull'asma bronchiale).

Ressa:

Comunque, dati i tempi di attesa per l'esecuzione dell'esame, io uso come criterio ex-juvantibus la risposta al salbutamolo inalatorio: nel caso la tosse sia un equivalente asmatico spesso si assiste ad un miglioramento nel giro di 5-7 giorni.

Rimane il reflusso gastro-esofageo.

Rossi:

Il **reflusso gastro-esofageo** causa irritazione, infiammazione della laringe e della trachea e stimolazione vagale e può provocare tosse cronica. Il paziente riferisce altri sintomi come bruciore in gola e pirosi o rigurgito acido (il cosiddetto "brusacor = bruciacuore") che si accentuano con il decubito (per esempio quando si corica a letto).

I sintomi classici possono però anche essere assenti.

Ressa:

E poi è così di moda!

Rossi:

Se si sospetta un reflusso G-E si può tentare una terapia con un PPI associato ad un procinetico (metoclopramide o domperidone) ma talora sono necessari molti mesi per ottenere un miglioramento. Bisogna tener conto che qualche volta reflusso G-E ed asma sono associati (vedi capitolo sull'asma). La conferma può venire dall'esame endoscopico che può evidenziare un'ernia jatale o un'esofagite e soprattutto dalla pH-metria esofagea.

Ressa:

Mai fatta eseguire in 25 anni di professione, hai provato a stare con un sondino nasogastrico per 24 ore?

E poi è il solito discorso degli esami strumentali, magari in **quel** giorno va tutto bene ma questo non significa che non ci sia il reflusso.

Però la tosse cronica potrebbe essere dovuta anche ad altre cause, oltre a quelle che ci hai elencato

Rossi:

Ovviamente nella valutazione del paziente con tosse cronica non vanno dimenticate altre cause: potrebbe essere in gioco una BPCO (l'anamnesi in questi casi è indicativa e di solito la radiografia del torace non è mai normale), una neoplasia polmonare (da pensarci nei soggetti a rischio anche con radiografia del torace negativa, specialmente se la tosse è di insorgenza abbastanza recente o ha cambiato caratteri), un microembolismo polmonare cronico (diagnosi difficile).

Ressa:

In alcuni casi (bambini, giovani) bisogna pensare pure alla pertosse che di solito provoca tosse persistente anche per qualche mese, talora, ma non sempre, con le caratteristiche cliniche che la contraddistinguono (ululato, vomito) e spesso riaccensione della tosse per il sovrapporsi di banali infezioni respiratorie virali (cosiddetta pertosse di ritorno o, come dicevano le nostre nonne, tosse canina che dura nove lune).

Rossi:

E' anche possibile che una tosse cronica possa essere di origine psicogena: si tratta però di una diagnosi di esclusione che dovrebbe essere posta solo dopo aver cercato l'esistenza di cause organiche.

Ressa:

Ci sono anche le cause iatrogeniche come la terapia con un **accinibitore**.

Ricordo, la boccetta del Captopril con il nome della molecola scritta sul flacone, senza il nome commerciale, era il 1980 e la casa farmaceutica produttrice lo distribuiva in ospedale, dove lavoravo. Non si conosceva questo effetto collaterale, addirittura si temeva la proteinuria indotta dal farmaco (poi dimostratosi inesistente, anzi gli accinibitori si sono poi usati nella terapia della proteinuria). Cominciai ad impiegarlo nei miei pazienti e ricordo un caso di un violinista famoso che cominciò ad accusare una tosse secca persistente, molto imbarazzante nella sua professione, gli feci fare tutti gli esami strumentali e visite specialistiche della terra, tutto negativo. Il professore era molto depresso perchè pensava al peggio e ci stava anche rimettendo il posto di lavoro, poi, a caso, cambiai il farmaco e miracolo, la tosse sparì !

Rossi:

In questi casi la sospensione del farmaco risolve il sintomo entro alcune settimane mentre la sua reintroduzione fa ricomparire la tosse. Si può tentare di sostituire l'aceinibitore con un sartano, che provoca tosse probabilmente in una percentuale minore dei casi.

Bibliografia

1. Currie GP et al. Chronic cough. BMJ 2003; 326:261
2. D'Urzo A et al. Chronic cough: three most common causes. Can Fam Physician 2002; 48:1311-1316
3. D'Urzo A et al. Case report: cough variant asthma. Can Fam Physician 2002; 48:1323-1325
4. Irvin RS et al. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 2000; 343: 1715-1721
5. European Respiratory Society. Eur Respir J 2004; 24:481-492
