

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA**



TESI DI LAUREA

***“Valutazione dell’impatto dei fattori ambientali sugli accessi in
Pronto Soccorso per patologie respiratorie”***

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Diego Bagnasco

CORRELATORI:

Dott.ssa Eleonora Arboscello

Dott.ssa Benedetta Bondi

CANDIDATO:

Federico Pressenda

Anno accademico 2025-2026

A Simona,

una seconda mamma,

che ha sempre creduto in me e nelle mie capacità.

SOMMARIO

SOMMARIO	2
ABSTRACT	3
ABSTRACT (ENGLISH).....	4
1. PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE DELLE VIE AEREE: ASMA.	5
1.1 DEFINIZIONE	5
1.2 EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SULLA SALUTE PUBBLICA	5
1.3 CLINICA E DIAGNOSI	6
1.4 TERAPIA	7
2. PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE DELLE VIE AEREE: BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO):	9
2.1 DEFINIZIONE	9
2.2 EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SULLA SALUTE PUBBLICA	10
2.3 CLINICA E DIAGNOSI	11
2.4 TERAPIA	13
3. LE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA E BPCO COME ACCESSO IN PRONTO SOCCORSO	16
3.1 DEFINIZIONE DI RIACUTIZZAZIONE	16
3.2 PRINCIPALI FATTORI SCATENANTI DELLE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA E BPCO	16
3.3 GRAVITÀ CLINICA DELLE RIACUTIZZAZIONI	23
3.4 FREQUENZA DEGLI ACCESSI IN PS E IMPATTO SU RICOVERI E MORTALITÀ.....	25
4. OBIETTIVO DELLO STUDIO	27
5. MATERIALI E METODI	27
5.1 DISEGNO DI STUDIO	27
5.2 ANALISI STATISTICA	28
6. RISULTATI	30
7. DISCUSSIONE	37
8. CONCLUSIONI.....	42
9. BIBLIOGRAFIA	43
10. RINGRAZIAMENTI	54

ABSTRACT

Background: L'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva sono patologie respiratorie frequenti, spesso responsabili di riacutizzazioni con accesso in Pronto Soccorso (PS). Inquinanti, pollini, spore e fattori meteorologici possono peggiorare i sintomi e aumentare il carico assistenziale.

Obiettivo: Valutare l'associazione tra fattori ambientali e accessi in PS per patologie respiratorie presso l'IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana.

Metodi: è stato condotto uno studio retrospettivo osservazionale sugli accessi in PS per patologie respiratorie dal 1° gennaio 2024 al 31 dicembre 2025. Accessi giornalieri e settimanali, diagnosi, esiti, triage e permanenza in PS sono stati correlati con inquinanti atmosferici (PM₁₀, PM_{2.5}, ozono, benzene, CO, SO₂, NO₂), pollini/spore (graminacee, nocciolo/Corylus, Parietaria/Urticaceae, Alternaria) e variabili meteorologiche. Sono state eseguite correlazioni di Pearson e Spearman, analisi con lag e correlazioni parziali aggiustate per vento

Resultati: Sono stati inclusi 1.817 accessi. Le diagnosi più frequenti erano broncopneumonite non specificata (49,9%) e bronchite acuta (23,1%). Le correlazioni giornaliere erano limitate, mentre quelle settimanali mostravano associazioni più evidenti. Il nocciolo/Corylus correlava con accessi totali, ricoveri e triage ad alta priorità. La bronchite acuta era associata a Corylaceae, Corylus e SO₂; la broncopneumonite non specificata a Corylus, graminacee, Parietaria/Urticaceae e vento. Tra gli inquinanti, benzene e NO₂ correlavano con le dimissioni; il CO con la quota di dimessi; benzene e CO con la permanenza media in PS. L'aggiustamento per vento non eliminava le associazioni principali tra Corylus e accessi/ricoveri.

Conclusioni: I risultati suggeriscono un'associazione tra fattori ambientali e accessi respiratori in PS, soprattutto su scala settimanale. I dati di questo studio, seppur esplorativi, supportano il monitoraggio ambientale nell'assistenza respiratoria in emergenza.

ABSTRACT (ENGLISH)

Background: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common respiratory conditions that often lead to exacerbations requiring visits to the emergency department (ED). Air pollutants, pollen, spores, and weather conditions can worsen symptoms and increase the burden on healthcare services.

Objective: To evaluate the association between environmental factors and ED visits for respiratory conditions at the IRCCS AOM.

Methods: A retrospective observational study was conducted on emergency department visits for respiratory conditions from January 1, 2024, to December 31, 2025. Daily and weekly visits, diagnoses, outcomes, triage, and length of stay in the ED were correlated with air pollutants (PM10, PM2.5, ozone, benzene, CO, SO₂, NO₂), pollen/spores (grasses, *Corylus*, *Parietaria/Urticaceae*, *Alternaria*), and meteorological variables. Pearson and Spearman correlations, lag analyses, and wind-adjusted partial correlations were performed.

Results: A total of 1,817 visits were included. The most common diagnoses were unspecified bronchopneumonia (49.9%) and acute bronchitis (23.1%). Daily correlations were limited, while weekly correlations showed more pronounced associations. *Corylus* correlated with total visits, hospital admissions, and high-priority triage. Acute bronchitis was associated with *Corylaceae*, *Corylus*, and SO₂; unspecified bronchopneumonia was associated with *Corylus*, grasses, *Parietaria/Urticaceae*, and wind. Among the pollutants, benzene and NO₂ correlated with discharges; CO with the proportion of discharged patients; and benzene and CO with the average length of stay in the ED. Adjustment for wind did not eliminate the main associations between *Corylus* and visits/admissions.

Conclusions: The results suggest an association between environmental factors and respiratory-related emergency department visits. The data from this study, although exploratory, support environmental monitoring in emergency respiratory care.

1. PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE DELLE VIE AEREE: ASMA.

1.1 DEFINIZIONE

L'asma è una patologia infiammatoria cronica ed eterogenea delle vie aeree associata a ostruzione bronchiale che porta ad una limitazione reversibile del flusso aereo espiratorio. Si manifesta clinicamente con sintomi respiratori quali tosse, dispnea, respiro sibilante (wheezing) e senso di costrizione toracica che variano nel tempo e nell'intensità. Il quadro clinico può essere scatenato da diversi fattori come allergeni, esercizio fisico, infezioni respiratorie o esposizione ambientale.

Nei soggetti affetti dalla patologia, i sintomi possono essere latenti per tempi molto lunghi, anche settimane e mesi; allo stesso tempo, però, gli stessi soggetti possono manifestare esacerbazioni asmatiche o crisi d'asma che rappresentano episodi acuti e subacuti di peggioramento del quadro clinico e della funzionalità respiratoria. [1–5]

1.2 EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SULLA SALUTE PUBBLICA

L'asma rappresenta una delle malattie croniche non trasmissibili più comuni a livello globale, con circa 300 milioni di persone affette nel mondo. Questa patologia mostra una distribuzione eterogenea secondo età, sesso e area geografica:

- 1) Età: l'incidenza è massima sotto i 5 anni e sopra i 50 anni, mentre i soggetti con età superiore ai 70 anni presentano i tassi più elevati di mortalità e DALYs (Disability-Adjusted Life Years). La prevalenza è elevata in età pediatrica, ma anche nella popolazione anziana, con valori che si aggirano intorno al 30% in alcune precise aree.
- 2) Sesso: nei bambini, la prevalenza è generalmente più alta nei maschi rispetto alle femmine. Tuttavia, questa differenza tende a invertirsi nell'età adulta, dove le donne presentano tassi di prevalenza più elevati rispetto agli uomini.
- 3) Area geografica: la prevalenza nei Paesi ad alto reddito è di circa 10%, con picchi fino al 15% soprattutto in nazioni come Regno Unito, Nuova Zelanda, Australia, Irlanda e Stati Uniti; diverso, invece, il tasso di decessi che risulta di circa il 96% nei Paesi in via di sviluppo, evidenziando le marcate disuguaglianze nell'accesso alle cure e nella gestione della malattia.

In generale, negli ultimi decenni, si è visto un incremento della prevalenza in alcune zone, si stima fino al 50%, ed è stato associato a processi di urbanizzazione e occidentalizzazione,

all'incremento della sensibilizzazione atopica o di altre patologie allergiche e ad un aumento di fattori ambientali, quali microrganismi, inquinanti atmosferici e allergeni indoor e outdoor.

L'asma comporta un impatto significativo sulla vita quotidiana, influenzando negativamente rendimento scolastico, attività lavorative e vita familiare e determina un aumento delle ospedalizzazioni, correlate soprattutto a forme severe, scarso controllo terapeutico e condizione socioeconomiche svantaggiate. [1,3,4,6-10]

Inoltre, questa patologia comporta anche un impatto significativo sulla salute pubblica in termini di costi socioeconomici, infatti si caratterizza per costi elevati, sia diretti che indiretti: i costi diretti includono tutte le spese sanitarie che sono associate a ospedalizzazioni, farmaci, visite specialistiche e cure ambulatoriali, mentre quelli indiretti comprendono la perdita di produttività lavorativa e scolastica, il tempo dedicato dai caregiver e gli oneri sostenuti dalle famiglie.

A livello globale, l'impatto economico dell'asma supera quello di altre patologie come la tubercolosi e HIV/AIDS, con una stima di circa 17,7 miliardi di euro annui in Europa. Nei paesi occidentali, il costo annuale per paziente varia tra 300 e 1300 euro, in base alla gravità della malattia e all'intensità delle risorse sanitarie impiegate. [9,10]

1.3 CLINICA E DIAGNOSI

Clinica

Il quadro clinico dell'asma è definito da sintomi cardine non specifici, ma ricorrenti, che possono presentarsi con diversa intensità e frequenza. Tra questi:

- Wheezing (respiro sibilante): deriva dal passaggio dell'aria attraverso i bronchioli ristretti. È un indicatore sensibile e non specifico di una significativa ostruzione bronchiale.
- Dispnea e Oppressione toracica: sintomi altamente soggettivi e variabili da persona a persona. Questa eterogeneità clinica porta ad avere pazienti asmatici ipopercebenti, cioè poco consapevoli della propria compromissione respiratoria, con aumentato rischio di riacutizzazioni severe.
- Tosse e Iperreattività bronchiale: possono rappresentare l'unico sintomo di presentazione, utile a orientare il sospetto diagnostico.
- Ipersecrezione di muco: è sottovalutato nonostante questo sintomo contribuisca alla limitazione del flusso d'aria e all'iperreattività bronchiale. Le secrezioni risultano più adesive e meno fluide e quindi più difficile da espellere.[11,12]

Diagnosi

La diagnosi si basa su un'integrazione tra storia clinica suggestiva, quadro clinico tipico con sintomi respiratori variabili e prove di funzionalità respiratoria

La conferma diagnostica richiede la dimostrazione di una variazione del flusso aereo espiratorio tramite spirometria che rappresenta il test gold standard: questo esame può evidenziare un'ostruzione bronchiale con una riduzione del rapporto FEV₁/FVC (<0,75–0,80 negli adulti, o <0,70 secondo alcuni criteri) e in aggiunta deve essere significativa la reversibilità dopo broncodilatatore, definita da un incremento del FEV₁ >12% e di almeno 200mL rispetto al basale.

Quando la spirometria risulta normale o non soddisfa i criteri di diagnosi, possono essere utilizzati metodi strumentali aggiuntivi:

- Test di provocazione bronchiale con metacolina, istamina o esercizio fisico: lo scopo è documentare l'iperreattività bronchiale, ad esempio PC20 <8 mg·mL⁻¹ (metacolina) o PC20H <200 µg (istamina)
- La misurazione del FENO (ossido nitrico esalato): valori superiori a 40-50ppb aumentano la probabilità di diagnosi di asma soprattutto nei pazienti con sospetta infiammazione eosinofila o già in trattamento con ICS (corticosteroidi inalatorio).[1,13,14]

1.4 TERAPIA

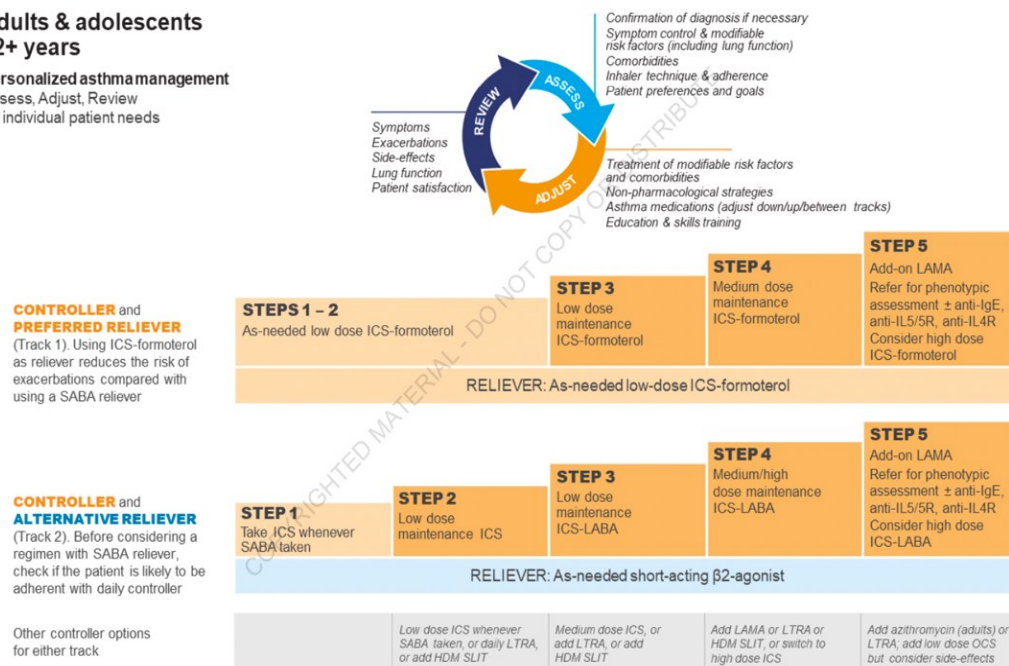
Le strategie terapeutiche dell'asma si dividono in due categorie: terapia per l'attacco acuto e la terapia per il mantenimento.

Per l'attacco acuto, i farmaci β_2 -agonisti broncodilatatori rappresentano il primo approccio terapeutico; più frequentemente vengono somministrati SABA (short acting β_2 -agonist) oppure la formulazione ICS-Formoterolo. Se questi non fossero sufficienti, allora si potrebbe ricorrere all'impiego di corticosteroidi sistemici.

Per il mantenimento, gli obiettivi sono: il controllo della sintomatologia, la conservazione di una buona capacità respiratoria e la riduzione della mortalità. Secondo le linee guida GINA 2025, l'utilizzo di SABA per il mantenimento non è una soluzione per niente ottimale, anzi si è visto uno scarso controllo con un aumentato rischio delle riacutizzazioni e per questo si incentiva all'utilizzo di LABA (long acting β_2 -agonist) associato a ICS.

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



HDM: house dust mite; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist; SLIT: sublingual immunotherapy. For recommendations about *initial* asthma treatment in adults and adolescents, see Box 3-4A (p.53) and 3-4B (p.54).

Figura 1: Track di terapia secondo le linee guida GINA 2026

In generale, GINA propone due diversi approcci (track) che si differenziano sul tipo di farmaco utilizzato al bisogno (reliever):

- 1) Track 1: quello più raccomandato. Il farmaco reliever è ICS-Formoterolo (combinazione di ICS e LABA) e la suddivisione in step prevede:
 - Step 1 e 2: solo terapia al bisogno con ICS-Formoterolo a basso dosaggio
 - Step 3: si avvia la terapia di mantenimento sempre con ICS-Formoterolo a basso dosaggio (due inalazioni, una al mattino e una alla sera)
 - Step 4: si aumenta la dose della terapia di mantenimento utilizzando ad ICS-Formoterolo a medio dosaggio (quattro inalazioni, due al mattino e due alla sera)
 - Step 5: si aumenta ancora la dose della terapia di mantenimento utilizzando ICS-Formoterolo a alto dosaggio (quattro inalazioni, due al mattino e due alla sera). In più si possono associare LAMA (long-acting muscarinics-agonistics), in formulazione separata (triplice aperta) o in combinazione con ICS e LABA (triplice chiusa), antileucotrienici, teofillina o farmaci biologici.

2) Track 2: il farmaco reliever è SABA. Quando si sceglie questa strategia bisogna assicurarsi che il paziente sia aderente alla terapia controllore con ICS. La suddivisione in step prevede:

- Step 1: ogni volta che si fa ricorso al SABA, si deve somministrare una bassa dose di ICS
- Step 2: si avvia la terapia di mantenimento con ICS a basso dosaggio, mantenendo sempre la terapia al bisogno con SABA.
- Step 3: si avvia la terapia di mantenimento con ICS+SABA a basso dosaggio, mantenendo SABA come farmaco reliever.
- Step 4: si aumenta la dose della terapia di mantenimento utilizzando ICS+SABA a medio dosaggio, mantenendo sempre SABA al bisogno.
- Step 5: si aumenta ancora la dose della terapia di mantenimento utilizzando ICS+SABA a alto dosaggio a cui si possono aggiungere tutte le accortezze descritte nel medesimo step del track 1.

Come descritto precedentemente, nello step 5 di entrambe le strategie possiamo aggiungere altri farmaci, tra cui i biologici che sono Anti-IgE (Omalizumab) per le forme severe allergiche, Anti-IL 6 (Mepolizumab) e Anti-recettore alpha per IL 4 (Dupilumab) per le forme severe eosinofile, e Anti-linfopoietina timica stromale (Tezepelumab) per le forme severe.[1]

2. PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE DELLE VIE AEREE: BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO):

2.1 DEFINIZIONE

La Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria cronica ed eterogenea delle vie aeree caratterizzata da una limitazione progressiva e non completamente reversibile del flusso aereo dovuta ad anomalie strutturali dei bronchi/bronchioli (bronchite cronica) e degli alveoli (enfisema), generalmente causata da un'esposizione significativa a particelle o gas nocivi, in particolare fumo di sigaretta, inquinanti ambientali o esposizione occupazionale. Si manifesta clinicamente con sintomi respiratori persistenti come dispnea progressiva, tosse cronica, produzione di espettorato e ridotta tolleranza allo sforzo. [15–18]

Nello specifico, la bronchite cronica è una condizione caratterizzata da tosse produttiva persistente presente per almeno tre mesi all'anno in due anni consecutivi[19], mentre

l'enfisema è una condizione polmonare caratterizzata dall'ingrandimento anomalo e permanente dei bronchioli terminali accompagnato dalla distruzione delle pareti alveolari, con conseguente compromissione degli scambi gassosi.[20]

2.2 EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SULLA SALUTE PUBBLICA

La BPCO rappresenta uno dei principali problemi della salute pubblica; infatti, si configura tra le prime cause di morbosità, disabilità e mortalità costituendo attualmente la terza causa di morte nel mondo. La prevalenza globale si stima al 12,67% (2020-2022) tra le persone di età superiore ai 40 anni, ma abbiamo differenze del valore legate ai criteri diagnostici utilizzati e alle metodologie di rilevazione; si prevede un aumento dei casi entro il 2050, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione, della crescita demografica e della persistente esposizione ai fattori di rischio. Ovviamente il valore varia considerando fattori come età, genere e distribuzione geografica:

- 1) Età: colpisce soggetti con età superiore a 40 anni, ma la prevalenza aumenta all'aumentare dell'età: infatti, si passa da 4-5% nella fascia 40-50 anni fino a 15% nella fascia 60-69 anni.
- 2) Genere: la prevalenza è nettamente superiore negli uomini, rispetto alle donne, anche se tale differenza si sta progressivamente riducendo per effetto dell'aumento del tabagismo femminile e dell'esposizione a biomasse domestiche.
- 3) Distribuzione geografica: la prevalenza mostra ampie variazioni regionali con picchi soprattutto in alcune aree del Pacifico occidentale, Nord e Centro Europa, Sud-est asiatico e Americhe. Abbiamo invece valori molto bassi in paesi di basso reddito, come Africa e Mediterraneo orientale.

Le differenze tra gli studi sono fortemente influenzate dai criteri diagnostici adottati: quelli basati su misurazioni oggettive spirometriche tendono a riportare prevalenze superiori rispetto a quelli fondati su autosegnalazione o diagnosi clinica e questo sottolinea come la sottodiagnosi rappresenti un problema importante.

Tra i fattori di rischio, il fumo di sigaretta resta il più importante e impattante con DALYs 34,8%, ma, oltre a questo abbiamo anche l'esposizione passiva, inquinamento atmosferico outdoor (22,2%), combustibili da biomassa domestica (19,5%), esposizioni professionali a polveri e gas (15,8%), basso livello socioeconomico, ridotto sviluppo polmonare e pregresse patologie respiratorie infantili. [21–26]

La BPCO ha un impatto socioeconomico estremamente rilevante, soprattutto in termini di spesa sanitaria e perdita economica a livello globale, incidendo sia sui sistemi sanitari che

sulla stabilità economica dei pazienti, delle famiglie e, più in generale, della società. Come per l'asma, anche qui i costi si dividono in diretti e indiretti. I primi includono spese per visite mediche, farmaci, ossigenoterapia, riabilitazione respiratoria, accessi in PS, ospedalizzazione e gestione delle riacutizzazioni, e prevalgono nettamente nei Paesi ad alto reddito, mentre i costi indiretti comprendono perdita della produttività lavorativa, assenteismo, pensionamento anticipato, disabilità a lungo termine e riduzione del reddito. A livello mondiale, il costo economico complessivo è circa 1,885 trilioni di dollari internazionali; le proiezioni più recenti indicano che entro il 2050, i costi diretti potrebbero arrivare a 24,35 trilioni di dollari (+526%), mentre quelli indiretti 15,43 trilioni (+518%).[15]

In più, in alcuni paesi, il peso economico può anche superare il 4% del PIL nazionale. Guardando l'Europa, questa malattia da sola rappresenta il 56% dei costi complessivi delle patologie respiratorie, pari a circa 38,6 miliardi di euro[15] e, invece, le spese sanitarie dirette per paziente oscillano tra 1.963€ e 10.701€ con una media di circa 6.182€.[27]

Da considera rilevante è la stretta correlazione tra la gravità della malattia e il costo di cura: con la progressione della BPCO aumentano in maniera importante i ricoveri e tutte le spese ad essi associati; infatti, nei pazienti GOLD A abbiamo costi diretti tra 2.250€ e 4.841€, mentre nei pazienti GOLD B e GOLD E superano frequentemente 10.000-13.000€[28], con costi indiretti che possono raggiungere decine di migliaia di euro per perdita produttività e disabilità.[15,24,27-30]

2.3 CLINICA E DIAGNOSI

Clinica

Il quadro clinico della BPCO è caratterizzato da sintomi respiratori persistenti e progressivi che possono comparire gradualmente e peggiorare nel tempo, influenzando in maniera molto importante la qualità di vita e la capacità funzionale del paziente. È dominato principalmente da:

- Dispnea: è il sintomo cardine della patologia e, inizialmente, è associata allo sforzo fisico, ma con la progressione della malattia può comparire anche a riposo. Di solito è più intensa al risveglio e al mattino con un discreto miglioramento nel corso della giornata.
- Tosse cronica: è spesso uno dei sintomi di presentazione della malattia, generalmente persistente o ricorrente. Si può presentare secca oppure produttiva associata frequentemente ad una produzione cronica di catarro, dovuta

all'aumentata secrezione di muco nelle vie aeree che, a sua volta, può favorire episodi infettivi respiratori ricorrenti.

- Wheezing(sibili): è l'espressione dell'ostruzione bronchiale e del broncospasmo.
- Senso di costrizione toracica.
- Fatigue(stanchezza): dovuto all'aumentato lavoro respiratorio, alla ridotta ossigenazione e al progressivo deterioramento delle capacità funzionali.

Oltre a questi sintomi, abbiamo anche segni clinici rilevabili all'esame obiettivo che aiutano ad arrivare alla diagnosi. Tra questi osserviamo sibili e ronchi all'auscultazione, segni di iperinflazione polmonare (torace "a botte"), utilizzo dei muscoli respiratori accessori e manifestazioni correlate all'ipossiemia (cianosi) e alla compromissione dello stato generale.[31–34]

Diagnosi

La diagnosi deve essere presa in considerazione quando il paziente presenta un quadro clinico suggestivo, soprattutto in presenza di determinati fattori di rischio, come fumo di sigaretta, esposizione professionale a polveri e sostanze irritanti, contatto prolungato con fumi di biomasse e presenza di infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie.

Tuttavia, la conferma diagnostica richiede la documentazione della presenza di un'ostruzione non completamente reversibile del flusso espiratorio mediante la spirometria forzata, che rappresenta il gold standard diagnostico della BPCO. Questa viene svolta sia in pre- che in post-broncodilatazione: nel primo caso, si osserva tipicamente una riduzione del FEV₁ dovuta all'ostruzione bronchiale e, in misura minore, una riduzione della FVC secondaria al fenomeno del gas trapping e dell'iperinflazione polmonare, mentre nel secondo il criterio diagnostico per eccellenza è rappresentato da un rapporto FEV₁/FVC post-broncodilatatore inferiore a 0,70, indicativo di una limitazione cronica e non completamente reversibile del flusso aereo.

Una volta confermata la diagnosi, fondamentale è valutare la gravità del paziente prendendo in considerazione il grado di ostruzione bronchiale, il quadro clinico, le riacutizzazioni, i ricoveri e la compromissione della vita quotidiana. Per quanto riguarda l'ostruzione bronchiale si classificano i pazienti sulla base del FEV₁ in percentuale: lieve (≥80%), moderata (50–79%), severa (30–49%) e molto severa (<30%).

Esistono ulteriori indagini diagnostiche che possono essere necessarie nei pazienti con discrepanza tra quadro clinico e grado di ostruzione tramite spirometria:

- Pletismografia corporea: misurazione dei volumi polmonari statici.

- DLCO: valutazione della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio.
- Test da sforzo.
- Emogasanalisi
- Imaging toracico: sia radiografica che TC.[15,35–39]

2.4 TERAPIA

La strategia terapeutica è personalizzata in base al livello dei sintomi e sul rischio di riacutizzazioni. Si hanno due diversi approcci nella gestione della BPCO: la terapia farmacologica e quella non farmacologica.

Terapia farmacologica

I farmaci che vengono utilizzati sono LABA (*Long-Acting β_2 -Agonist*) o LABA (*Short-Acting β_2 -Agonist*), LAMA (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*) e ICS (*corticosteroide inalatore*). Questi farmaci vengono associati tra di loro in maniera differente secondo la classificazione GOLD ABE dei pazienti che prende in considerazione la frequenza delle riacutizzazioni e il loro livello attuale di sintomi, valutati con due questionari, mMRC e CAAT™:

- Gruppo A (zero riacutizzazioni moderate o severe negli anni precedenti e punteggi mMRC=0-1 e CAAT™<10): trattamento continuativo con LABA (scelta preferita) o SABA.
- Gruppo B (zero riacutizzazioni moderate o severe negli anni precedenti e punteggi mMRC \geq 2 e CAAT™ \geq 10): trattamento continuativo con associazione LABA+LAMA.
- Gruppo E (una o più riacutizzazioni moderate o severe negli anni precedenti e punteggi mMRC \geq 2 e CAAT™ \geq 10): trattamento continuativo iniziale con associazione LABA+LAMA; è la miglior scelta con il punteggio più alto nella riduzione delle esacerbazioni.

Ove ci sia indicazione, come nel caso di pazienti con conta degli eosinofili \geq 300 cellule/ μ L (raccomandazione pratica), si avvia la triplice terapia LABA+LAMA+ICS.

Se i pazienti con BPCO presentano asma concomitante, devono essere trattati come pazienti affetti da asma. In queste circostanze l'uso di un ICS è obbligatorio.

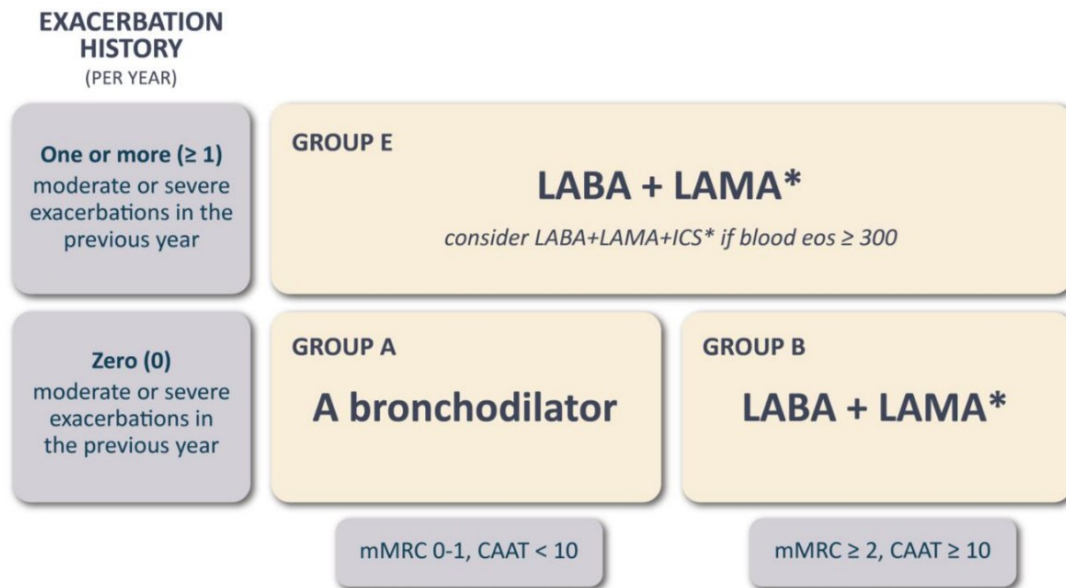


Figura 2: Strategia terapeutica sulla base di controllo di malattia e riacutizzazioni secondo documento GOLD 2026.

Per quanto riguarda le esacerbazioni, l'approccio terapeutico è differente in base al trattamento iniziale del paziente:

- Per i pazienti che presentano un'esacerbazione trattati con LABA o SABA, si raccomanda l'associazione LABA+LAMA.
- Per i pazienti che presentano un'esacerbazione moderata o grave e una conta di eosinofili ≥ 100 cellule/ μL trattati con la duplice terapia LABA+LAMA, si suggerisce di passare all'associazione di LABA+LAMA+ICS.
- Per i pazienti che presentano un'esacerbazione moderata o grave e una conta di eosinofili < 100 cellule/ μL trattati con la duplice terapia LABA+LAMA, si raccomanda di aggiungere azitromicina, per quelli non fumatori con il scopo di coprire eventuali infezioni da organismi resistenti, oppure roflumilast, farmaco antiinfiammatorio inibitore di PDE4, per coloro con $\text{FEV}_1 < 50\%$, sintomi bronchitici e esacerbazione che ha portato ad un ricovero in anamnesi.
- Per i pazienti che presentano un'esacerbazione moderata o grave trattati con la triplice terapia LABA+LAMA+ICS, si può aggiungere dupilumab o mepolizumab se eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μL , altrimenti si come descritto nel precedente punto.

- **IF ONE OR MORE MODERATE OR SEVERE EXACERBATION**

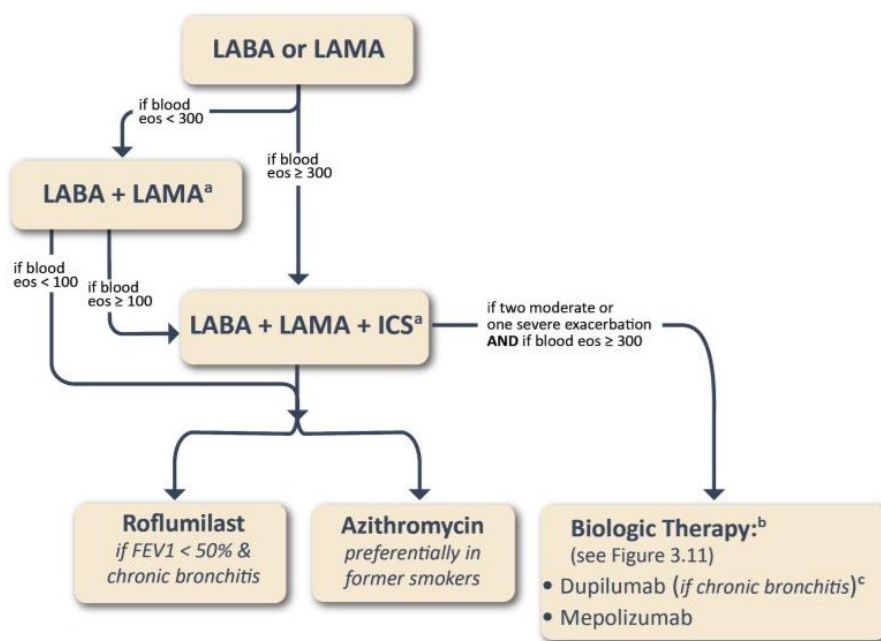


Figura 3: Strategia terapeutica a seguito di persistenza di riacutizzazioni, secondo documento GOLD 2026.

Terapia non farmacologica

Ovviamente non è complementare alla terapia farmacologica, ma rientra nella gestione globale del paziente con BPCO. Comprende:

- La cessazione del tabagismo, essenziale per tutte le classi dei pazienti.
- La riabilitazione polmonare: è “un intervento globale basato su una valutazione approfondita del paziente, seguita da terapie personalizzate che includono, ma non si limitano a, attività fisica, educazione e interventi di autogestione volti al cambiamento comportamentale, concepiti per migliorare le condizioni fisiche e psicologiche delle persone affette da malattie respiratorie croniche e per promuovere l’adesione a lungo termine a comportamenti salutari”. È fortemente raccomandato nei pazienti del gruppo GOLD B ed E con programmi di una durata di 6-8 settimane da iniziare durante il ricovero ospedaliero o 4 settimane dopo la dimissione.

- Ossigenoterapia a lungo termine (> 15 ore al giorno): le indicazioni sono PaO₂ ≤ 55 mmHg o SaO₂ inferiore 88%, con o senza ipercapnia confermata due volte nell'arco di tre settimane e PaO₂ compresa tra 55 mmHg e 60 mmHg o SaO₂ 88%, se vi sono segni di ipertensione polmonare, edema periferico indicativo di insufficienza cardiaca congestizia o policitemia (ematocrito >55%).
- Ventilazione a pressione positiva non invasiva: utile soprattutto in pazienti con BPCO stabile con marcata ipercapnia e recente ricovero ospedaliero.
- Trapianto polmonare e chirurgia di riduzione del volume polmonare.[15]

3. LE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA E BPCO COME ACCESSO IN PRONTO SOCCORSO

3.1 DEFINIZIONE DI RIACUTIZZAZIONE

La riacutizzazione è definita come un evento clinico acuto o subacuto eterogeneo, spesso scatenato da fattori trigger quali infezioni respiratorie, esposizione ad agenti irritanti o inquinanti, caratterizzato da un peggioramento significativo e sostenuto dei sintomi respiratori (dispnea, tosse, wheezing e/o aumento della produzione dell'espettorato) associato ad un declino della funzione respiratoria che comporta la necessità di modificare la terapia regolare del paziente e, nei casi più gravi, può richiedere accesso di Pronto Soccorso, ospedalizzazione o trattamenti intensivi.[1,15]

3.2 PRINCIPALI FATTORI SCATENANTI DELLE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA E BPCO

Le riacutizzazioni di asma e BPCO si verificano soprattutto in seguito all'esposizione a specifici fattori scatenanti. Molti di questi sono comuni a entrambe le patologie, come le infezioni respiratorie (soprattutto di origine virale, ad esempio rinovirus, virus influenzali, adenovirus e RSV, ma anche batterica), l'inquinamento atmosferico, l'esposizione ad allergeni (ad esempio polvere e pollini, in particolare graminacee, nocciolo e alternaria) e le condizioni meteorologiche.

Altri, invece, sono più specifici per ciascuna malattia: nell'asma, ad esempio, assumono particolare rilevanza le allergie alimentari e la scarsa aderenza alla terapia con ICS.

a) Allergeni

Molti sono gli allergeni volatili che possono essere causa di riacutizzazioni di asma e BPCO, ma prendiamo in esame soprattutto quelli che sono presenti maggiormente nella regione Liguria, ossia *alternaria alternata*, nocciolo, graminacee e *parietaria*.

Alternaria alternata

È un fungo saprofito comune nell'ambiente, soprattutto presente nell'aree agricole. La sua riproduzione avviene sia per via sessuata, con formazione di spore, sia per via asessuata, con produzione di conidi con un possibile danno a livello delle alte e basse vie respiratorie. La sensibilizzazione all'*alternaria* è associata a rinite allergica e all'asma: il primo è dovuto all'accumulo di spore a livello delle cavità nasali, mentre il secondo è dovuto alla presenza di conidi a livello dell'albero bronchiale. In entrambi i casi, si scatena una risposta immunitaria di tipo 2 con aumento degli eosinofili, iperproduzione di muco, iperreattività bronchiale e incremento di IgE.

Possiamo concludere quindi dicendo che l'esposizione a questo allergene può contribuire a riacutizzazioni severe di asma con gravità differente in base al soggetto, sempre considerando una certa stagionalità.[40–42]

In letteratura non sono presenti articoli che parlano espressamente dell'associazione tra esposizione di *alternaria alternata* e riacutizzazioni di BPCO, ciò nonostante, sappiamo che questo specifico allergene è in grado di provare un danno significativo all'apparato respiratorio e quindi possiamo dedurre che, anche in minima parte, possa esserci una correlazione.

Graminacee

Sono una famiglia vegetale quasi ubiquitaria presente praticamente in tutti i continenti. Esiste una grande variabilità e vengono classificati in 13 gruppi in base alla potenza; a ciascun gruppo corrisponde un impatto clinico differente. [43]

L'esposizione anche nel breve termine si associa ad un aumentato rischio di sintomi respiratori sia del tratto superiore che di quello inferiore: l'effetto più forte è nel primo caso perché le granulazioni di pollini sono grandi e tendono a depositarsi soprattutto nelle alte vie, portando all'attivazione della risposta immunitaria di tipo 2 con coinvolgimento dei mastociti e degli eosinofili. Inoltre, si è osservata una variazione del FEV con aumentata reattività bronchiale nei soggetti già sensibilizzati. Bisogna tenere presente anche ad una possibile co-esposizione a spore fungine che porta ad un effetto sinergico: danno epiteliale

maggiore, permeabilità aumentata, stress ossidativo, amplificazione dell'inflammatione e aumento di allergenicità per influenza dei fattori ambientali (ozono, ossido nitrico).

Anche in questo caso, possiamo confermare che l'esposizione di breve durata a questi allergeni è associato ad un aumento delle esacerbazioni asmatiche con sintomi variabili considerando la sensibilizzazione del soggetto.[44,45]

Nonostante sia meno rilevante rispetto all'asma, l'evidenza disponibile collega l'esposizione alle graminacee a possibili riacutizzazioni di BPCO con aumento dei ricoveri e, anche, della mortalità perché si è visto che nei soggetti con IgE totali/allergene-specifico elevate si ha un aumentato declino della funzionalità respiratoria con diminuzione del FEV1.[46,47]

Nocciolo/Corylus e Corylaceae totale

Il nocciolo è un importante aeroallergene appartenente alle Betulaceae e rappresenta una delle principali cause di sensibilizzazione nei paesi mediterranei. Nell'ambito dell'asma bronchiale, l'esposizione è stata associata a un aumento delle riacutizzazioni di malattia con manifestazioni cliniche respiratorie importanti nei soggetti sensibilizzati. Il nocciolo condivide allergeni cross-reattivi con la betulla (es. proteine PR-10), contribuendo a una più ampia sindrome pollinica delle Betulaceae, che può amplificare l'inflammatione delle vie aeree nei soggetti polisensibilizzati.[48,49]

Al contrario, per quanto riguarda la BPCO, il ruolo del polline di nocciolo non è supportato da evidenze dirette di esacerbazione causale, infatti non rappresenta un trigger riconosciuto nelle principali linee guida o revisioni sistematiche. Tuttavia, in pazienti con overlap asma-BPCO o con concomitante sensibilizzazione allergica, l'esposizione ai pollini può teoricamente contribuire a un peggioramento dei sintomi respiratori attraverso meccanismi infiammatori sovrapposti.

Parietaria/ Urticaceae

La parietaria rappresenta uno dei principali aeroallergeni frequentemente associata a rinite allergica e asma. Diversi studi hanno evidenziato che i pazienti sensibilizzati alla Parietaria presentano un'elevata prevalenza di sintomi delle basse vie aeree tipici di asma, con peggioramento del controllo della malattia stessa durante la stagione pollinica.

La lunga durata della pollinazione e l'elevato carico pollinico contribuiscono al mantenimento dell'inflammatione delle vie aeree e possono favorire l'insorgenza di esacerbazioni asmatiche nei soggetti sensibilizzati. Inoltre, studi di immunoterapia in

pazienti asmatici sensibilizzati alla Parietaria hanno dimostrato una riduzione dei sintomi e del ricorso ai farmaci di salvataggio, supportando il ruolo clinicamente rilevante di questo allergene nell'asma allergico. [50,51]

Per quanto riguarda la BPCO, le evidenze specifiche sulla Parietaria sono ancora limitate. Tuttavia, dati recenti indicano che l'aumento delle concentrazioni atmosferiche di pollini è associato a un incremento delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO, evidenziando, quindi, che l'esposizione ai pollini possa agire come fattore ambientale, soprattutto nei soggetti con concomitante sensibilizzazione allergica.[52,53]

b) Agenti Inquinanti

I principali agenti inquinanti atmosferici che risultano implicati nelle riacutizzazioni di asma e BPCO sono il particolato atmosferico (PM 2.5 e PM 10), il Benzene (C₆H₆), l'Ozono (O₃), il Diossido di azoto (NO₂), il Diossido di zolfo (SO₂) e il monossido di carbonio (CO).[54]

Il particolato atmosferico (PM 2.5 e PM 10)

Sono particelle solide e liquide derivanti da diverse sorgenti (traffico veicolare, combustioni industriali, riscaldamento domestico, attività agricole, risollevarimento di polveri dal suolo). Presentano diametri diversi che determinano effetti clinici differenti: quanto più le particelle sono piccole, tanto più tendono a depositarsi nelle vie aeree più distali, causando un danno maggiore all'apparato respiratorio. Oltre a questo, inducono anche un forte stress ossidativo.

Gli effetti sull'asma sono alterazione della risposta immunitaria, in particolare delle cellule T reg, tramite meccanismi epigenetici (iper-metilazione dell'interferone gamma che induce una prevalente infiammazione di tipo Th2), stimolazione dell'epitelio delle vie aeree con produzione di citochine come IL-1, IL-6, IL-8, IL-25, IL-33, TNF- α e GM-CSF, iperreattività bronchiale, rimodellamento delle vie aeree e aumento della sensibilizzazione agli allergeni, alterando la permeabilità epiteliale.[54,55] Si è osservata, inoltre, una diminuzione del PEF (peak expiratory flow) associata all'aumento dei livelli di PM2.5 e PM10 che risulta più netta se vengono esclusi i soggetti fumatori.[56] Nel complesso, queste sostanze sono associate ad un aumentato rischio di riacutizzazione sia immediatamente che nei giorni successivi all'esposizione.[55]

Mentre gli effetti sulla BPCO sono aumento dell'infiammazione cronica polmonare e bronchiale con aumento di IL-6, IL-8 e TNF- α , danno cellulare aumentato mediato dai

ROS prodotti dalle cellule stimulate da queste particelle, calo dei valori spirometrici con diminuzione di FVC e peggioramento dei sintomi. Pertanto, anche in questo caso, l'esposizione a PM2.5 e PM10 è fortemente associata all'esposizioni.[57–60]

Il Benzene (C₆H₆)

Il benzene è un componente volatile organico (VOC) tipicamente associato alle emissioni veicolari e industriali. È stato identificato come un potenziale fattore di rischio per le patologie respiratorie croniche, con effetti differenziati tra asma e BPCO.

Nell'asma, l'esposizione a questo inquinante contribuisce ad esacerbazioni acute attraverso meccanismi di stress ossidativo e infiammazione delle vie aeree, che vanno ad amplificare la risposta bronchiale con conseguente peggioramento dei sintomi clinici. Sebbene il benzene non sia sempre analizzato singolarmente, rientra nei complessi “traffic-related air pollutants” associati a riacutizzazioni asmatiche e visite in pronto soccorso per peggioramento dei sintomi respiratori.[61]

Diversamente, nella BPCO il ruolo del benzene è stato studiato più direttamente. Evidenze recenti mostrano un'associazione positiva tra concentrazioni ematiche o ambientali di benzene e aumento del rischio di riacutizzazioni di BPCO, suggerendo un contributo allo sviluppo della malattia e al suo peggioramento clinico. Il meccanismo di danno è sempre mediato da stress ossidativo cronico, infiammazione sistemica e danno epiteliale bronchiale. Inoltre, è importante osservare che analisi su inquinanti VOC hanno dimostrato che il benzene è tra i composti con maggior correlazione alla BPCO.[62,63]

L'Ozono (O₃)

È un gas che si forma nell'atmosfera tramite reazioni fotochimiche tra ossidi di azoto e sostanze organiche catalizzate dalla luce solare. È un potente agente ossidante.

Gli effetti sull'asma sono broncocostrizione, non sempre nelle stesse modalità, riduzione di FEV₁ e FVC con peggioramento la funzionalità polmonare, aumento della responsività delle vie aeree, aumento dello stress ossidativo con conseguente aumento dell'infiammazione e aumento della sensibilizzazione agli allergeni.[54] In conclusione, l'esposizione di ozono a breve termine (8 e 24 ore) è associato a più ricoveri per esacerbazioni.[64]

Invece, gli effetti sulla BPCO sono aumento dello stress ossidativo tramite produzione di ROS con conseguente danno cellulare all'epitelio bronchiale tramite perossidazione lipidica, alterazione dell'integrità delle giunzioni intercellulari e, in più, accelera la perdita

di elasticità del parenchima polmonare con aumento dell'attività proteasica e riduzione di quella anti-proteasica. In questo caso bisogna distinguere esposizioni a breve e a lungo termine: infatti, nel primo caso si ha un aumento di esacerbazioni, mentre nel secondo caso è correlato ad un aumento della mortalità[57,65]

Il Diossido di azoto (NO₂)

È un inquinante gassoso presente nell'aria ambiente prodotto da processi di combustioni. Il meccanismo di dannosi basa sul potere ossidante della molecola.

Gli effetti sull'asma sono aumento di marker dell'infiammazione nell'epitelio bronchiale, soprattutto IL-5, IL-10, IL-13 e ICAM-1, aumento della responsività delle vie aeree e promozione di infiammazione allergica con aumento della sensibilizzazione agli allergeni.[54] Nel complesso, l'esposizione a breve termine (24 ore) di NO₂ è associata a un aumento del rischio di esacerbazioni asmatiche.[64]

Invece, gli effetti sulla BPCO sono un aumento dello stato infiammatorio con accumulo di ROS, prodotti dalla molecola stessa essendo un potente agente ossidante, e di cellule infiammatorie con conseguente incremento di mediatori come IL-6, IL-8 e TNF- α . Anche in questo caso bisogna l'esposizione in acuto è caratterizzata da una forte associazione con le esacerbazioni di malattia, al contrario di quella in cronico con risultati non sempre significativi.[57]

Il Diossido di zolfo (SO₂)

È un gas inquinante prodotto da processi di combustione che coinvolgono materiali che contengono zolfo. Il meccanismo di danno è diverso rispetto ai precedenti perché si basa sul potere riducente della molecola.

Gli effetti sull'asma sono aumento dei sintomi, broncocostrizione marcata e aumentata sensibilizzazione agli allergeni[54] In sintesi, l'esposizione a breve termine (24 ore) di SO₂ è correlata ad un aumentato rischio di esacerbazioni asmatiche.[64]

Per quanto riguarda la BPCO, gli effetti sono sempre un aumento generale dell'infiammazione con aumento di mediatori infiammatori. Come per gli inquinanti descritti precedentemente, si osserva un aumento dell'esacerbazioni e di conseguenza dei ricoveri a seguito di un'esposizione acuta della sostanza con maggiore impatto nella stagione fredda.[57]

Il monossido di carbonio (CO)

Il monossido di carbonio (CO) rientra tra gli inquinanti atmosferici gassosi associati agli effetti acuti sulla morbilità respiratoria.

Nell'asma bronchiale, l'evidenza epidemiologica sul CO è più limitata e meno consistente: non emerge come determinante principale delle riacutizzazioni acute, se non come indicatore surrogato dell'inquinamento da traffico urbano.[66]

Invece, nella BPCO, l'esposizione a breve termine di CO è associata a un aumento significativo del rischio di esacerbazioni acute di malattia, anche se appare più debole rispetto agli altri agenti inquinanti precedentemente analizzati. Infatti, il CO contribuisce indirettamente allo stress ossidativo e alla riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno, fattori che possono peggiorare la riserva funzionale nei pazienti con BPCO già compromessa.[67]

c) Condizioni meteorologiche

Le condizioni meteorologiche influenzano la dispersione e la concentrazione degli inquinanti atmosferici e degli allergeni e possono quindi modulare il rischio di esacerbazioni respiratorie. Tra queste, il vento rappresenta il fattore predominante.

Nell'asma, il vento rappresenta un fattore indiretto di instabilità clinica: da un lato favorisce la dispersione di allergeni e particolato fine, dall'altro può aumentare la sospensione e il trasporto di aerosol irritanti e pollini, contribuendo alla comparsa di sintomi acuti e accessi in pronto soccorso.[68,69]

Nella BPCO, il ruolo del vento è più indirettamente legato alla dinamica degli inquinanti e degli allergeni: condizioni di alta ventilazione atmosferica possono ridurre le concentrazioni locali delle molecole irritanti, mentre in situazioni di bassa circolazione o inversione termica si osserva accumulo di tali sostanze con conseguente aumento delle riacutizzazioni.[70]

In entrambe le patologie, si è dimostrato che le condizioni meteorologiche come il vento agiscono come modulatore dell'esposizione piuttosto che come causa diretta di peggioramento clinico e i meccanismi biologici di danno sono correlati al tipo di particella volatile.

3.3 GRAVITÀ CLINICA DELLE RIACUTIZZAZIONI

a) Asma

Le riacutizzazioni di asma sono emergenze mediche potenzialmente fatali che possono manifestarsi variabilmente. La gestione più sicura è in un contesto di cure acute, come il pronto soccorso, e lo scopo è quello di determinare la gravità e di conseguenza il trattamento da effettuare.

La valutazione della gravità viene svolta con:

- Anamnesi: bisogna indagare il momento di insorgenza, la causa, i sintomi correlati alla malattia, la terapia in uso e quali farmaci sono già stati somministrati per questo episodio.
- Esame obiettivo: volto ad analizzare i segni vitali, i segni di gravità dell'esacerbazione (esempio: frequenza respiratoria, uso dei muscoli accessori) e fattori complicanti.
- Valutazioni oggettive: possono essere necessarie se l'esame obiettivo non fosse sufficiente. Tra queste ci sono:
 - o Misurazione della funzionalità respiratoria: dovrebbe essere monitorata dopo un'ora e a intervalli regolari fino a quando non si raggiunge una chiara risposta alla terapia.
 - o Saturazione di ossigeno tramite pulsossimetria
 - o Emogasanalisi: dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i pazienti con FEV1 < 50% oppure con peggioramento del quadro clinico nonostante la terapia. Durante la riacutizzazione asmatica, la PaCO₂ è spesso < a 35 mmHg.
 - o RX torace: di norma non raccomandata, viene presa in considerazione quando si sospetta ad esempio un processo cardiopolmonare complicante.

I trattamenti che devono essere somministrati, anche contemporaneamente, per ottenere un rapido miglioramento sono:

- Ossigeno: si raccomanda quando SatO₂ < 92%. Può essere somministrato tramite cannule nasali o maschera con target di saturazione del 92-95%. Si è visto che l'ossigenoterapia a basso flusso ha portato esiti migliori rispetto a quella ad alta concentrazione. La sospensione dell'ossigenoterapia deve essere graduale considerando i valori di saturazione.

- SABA: deve essere utilizzato per via inalatoria con miglior risultato se somministrati tramite pMDI con spaziatore.
- Ipratropio: è un anticolinergico a breve durata d'azione; si è visto un netto miglioramento della PEF e FEV1 e un minor numero di ricoveri soprattutto quando utilizzato in combinazione con SABA.
- Combinazione ICS-formoterolo: utilizzato in alternativa a SABA per evitare gli alti dosaggi.
- Epinefrina: solo in caso di anafilassi associata ad asma.
- Corticosteroidi sistemici: accelerano la risoluzione delle riacutizzazioni e prevencono le recidive. Vengono implicati soprattutto quando il trattamento con SABA non porta a nessun miglioramento sintomatologico
- ICS: molto utile soprattutto se utilizzato entro la prima ora perché riduce la necessità del ricovero ospedaliero. Alla dimissione viene raccomandato un trattamento continuativo di mantenimento e di sollievo (MART) a base di ICS a basso dosaggio e formoterolo.
- Solfato di magnesio: non è raccomandato per uso terapeutico di routine, ma viene utilizzato soprattutto in quei pazienti con ipossiemia persistente

La valutazione della risposta viene fatta andando ad indagare la funzionalità polmonare e lo stato clinico.[1,5,71–74]

b) BPCO

Le esacerbazioni di BPCO sono eventi acuti caratterizzati da un peggioramento dei sintomi con aumento della dispnea, della tosse e dell'espettorato. Sono anch'esse emergenze mediche con gravità differenti.

La valutazione della gravità può essere fatta sia basandosi sull'utilizzo delle risorse sanitarie e sul trattamento attuato, ma risulta inutile nel contesto assistenziale, sia basandosi sulle caratteristiche cliniche che è quella più importante. Quest'ultima classificazione distingue le riacutizzazioni di BPCO in:

- Lieve: VAS della dispnea < 5, frequenza respiratoria < 24 atti/min, frequenza cardiaca < 95bpm, SaO2 a riposo \geq 92% in AA e PCR < 10 mg/L.
- Moderata: VAS della dispnea \geq 5, frequenza respiratoria \geq 24 atti/min, frequenza cardiaca \geq 95 bpm, PCR \geq 10 mg/L ed evidenza di ipossiemia all'emogasanalisi con PaO2 = 70-80 mmHg.

- Greve: dispnea, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, SaO₂ e PCR come nella forma moderata con emogasanalisi che evidenzia ipossiemia (PaO₂ ≤ 60 mmHg), ipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) e acidosi (pH < 7.35).

Considerando, invece, i pazienti ricoverati, la valutazione della gravità dell'esacerbazioni deve prendere in considerazione anche i seguenti segni clinici:

- Assenza di insufficienza respiratoria: frequenza respiratoria ≤ 24 respiri/min, frequenza cardiaca ≤ 95 bpm, nessun ricorso ai muscoli respiratori accessori; nessun cambiamento dello stato mentale, ipossiemia migliorata con ossigeno supplementare somministrato tramite maschera Venturi con FiO₂ del 24-35%, nessun aumento della PaCO₂.
- Insufficienza respiratoria: frequenza respiratoria > 24 respiri/min, frequenza cardiaca > 95 bpm, impiego dei muscoli respiratori accessori, stato mentale adeguato, ipossiemia migliorata con ossigeno supplementare tramite maschera di Venturi a > 35% di FiO₂ ed ipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg).
- Insufficienza ventilatoria: frequenza respiratoria: > 24 respiri/min, frequenza cardiaca > 95 bpm, impiego dei muscoli respiratori accessori, alterazioni acute dello stato mentale, ipossiemia che non migliora con l'ossigeno supplementare tramite maschera Venturi o che richiede una FiO₂ > 40%; ipercapnia (PaCO₂ > 60 mmHg) ed acidosi (pH ≤ 7,25).[15]

I trattamenti da iniziare immediatamente da considerare in base alla gravità sono:

- Per quanto riguarda l'esacerbazione lieve, la terapia è domiciliare con utilizzo di farmaci reliever standard come SABA.
- Per quanto riguarda l'esacerbazione moderata, la terapia si basa sull'aggiunta di antibiotici e corticosteroidi sistemici, oltre a SABA.
- Per quanto riguarda l'esacerbazione grave, il paziente necessita di ospedalizzazione per monitoraggio avanzato e terapia continuativa con ventilazione assistita in aggiunta.[75–79]

3.4 FREQUENZA DEGLI ACCESSI IN PS E IMPATTO SU RICOVERI E MORTALITÀ

Le riacutizzazioni di asma e BPCO costituiscono una delle principali cause di accesso in Pronto Soccorso (PS) e di ricovero ospedaliero per patologie respiratorie, con un impatto rilevante su mortalità, durata della degenza e costi sanitari complessivi. Tuttavia, le due

condizioni presentano caratteristiche epidemiologiche e prognostiche differenti, pur condividendo il ruolo centrale delle riacutizzazioni come indicatore di scarso controllo di malattia.

a) Asma

Per quanto riguarda l'asma, gli accessi in PS sono fortemente associati a scarso controllo clinico, bassa aderenza terapeutica e pregressi episodi di riacutizzazione grave.

Una quota significativa dei pazienti con asma moderato-grave può presentare almeno un accesso annuo in PS e una storia di visite ripetute rappresenta un forte predittore di ulteriori accessi e ricoveri.

In generale, le riacutizzazioni gravi possono portare a ospedalizzazione nel 10–20%.

La mortalità intraospedaliera per asma è relativamente bassa (<1%), ma aumenta significativamente nei pazienti con attacchi near-fatal, in quelli trattati con ventilazione meccanica e, soprattutto, nei soggetti con precedenti ricoveri per asma grave. Inoltre, gli studi evidenziano che una storia di accessi ripetuti in PS è associata a un aumento del rischio di future riacutizzazioni severe e di peggioramento della qualità di vita, suggerendo un fenotipo di asma “frequent exacerbator”. [1,80–83]

b) BPCO

Nella BPCO, le riacutizzazioni rappresentano uno degli eventi clinici più rilevanti sia per frequenza sia per impatto prognostico.

I pazienti con BPCO moderato-grave possono presentare in media 1–3 riacutizzazioni/anno, con una quota consistente che richiede accesso in PS o ricovero ospedaliero immediato. È importante sottolineare che le riacutizzazioni sono responsabili della maggior parte dei ricoveri correlati alla BPCO e, in particolare, circa il 20–30% di quelle moderate-gravi conduce a ospedalizzazione, con una mortalità che varia dal 3% al 10% nei casi più severi.

Il rischio di mortalità a 1 anno dopo un ricovero per riacutizzazione può superare il 20%, evidenziando la natura sistemica e progressiva della malattia. Le riacutizzazioni ripetute sono inoltre fortemente associate a declino accelerato del FEV1, aumento dei re-ricoveri e maggiore fragilità clinica.[15,84–86]

4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dello studio è valutare la possibile associazione tra fattori ambientali e accessi in Pronto Soccorso per patologie respiratorie presso l'IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana, Plesso: Ospedale Policlinico San Martino. In particolare, lo studio intende verificare se le variazioni delle concentrazioni di inquinanti atmosferici, pollini, spore fungine e variabili meteorologiche si associno a variazioni del numero di accessi per patologia respiratoria, sia su base giornaliera sia su base settimanale.

Obiettivi secondari sono stati la valutazione dell'associazione tra fattori ambientali e alcuni indicatori clinico-organizzativi, quali esito dell'accesso, ricovero, dimissione, priorità di triage e permanenza in Pronto Soccorso. È stata inoltre eseguita un'analisi per diagnosi di dimissione, al fine di esplorare se specifici quadri clinici respiratori mostrassero associazioni differenti con le variabili ambientali considerate.

5. MATERIALI E METODI

5.1 DISEGNO DI STUDIO

È stato condotto uno studio retrospettivo osservazionale, basato sull'integrazione di dati sanitari e dati ambientali relativi al periodo compreso tra il 1° gennaio 2024 e il 31 dicembre 2025. Lo studio ha incluso gli accessi in Pronto Soccorso per patologie respiratorie registrati al PS del Policlinico nelle date indicate, per un totale di 1.817 accessi analizzati. Sono stati inclusi tutti gli accessi nel periodo indicato che avessero una diagnosi di dimissione di natura respiratoria; non vi erano criteri di esclusione.

L'analisi è stata impostata con finalità descrittiva ed esplorativa.

Sono stati raccolti, per ciascun evento, anno di accesso, data e ora di accesso, priorità di triage, modalità di accesso, problema principale, diagnosi di dimissione, data e ora di dimissione, esito e reparto di ricovero. A partire da queste informazioni sono stati derivati il numero di accessi giornalieri, il numero di accessi settimanali, la permanenza in Pronto Soccorso espressa in ore, la presenza di ricovero, la dimissione a domicilio, l'osservazione breve intensiva e la presenza di alta priorità di triage.

Le diagnosi di dimissione sono state normalizzate testualmente, accorpando le diciture identiche e mantenendo la specifica diagnosi riportata nel documento di dimissione. Per le analisi di correlazione per diagnosi specifica sono state considerate solo le diagnosi con

almeno 10 casi complessivi, in modo da ridurre l'instabilità statistica dovuta a numerosità troppo bassa.

I dati ambientali comprendevano concentrazioni di inquinanti atmosferici, pollini, spore fungine e variabili meteorologiche rilevate nell'area di Genova. Gli inquinanti considerati sono stati benzene, monossido di carbonio (CO), biossido di azoto (NO₂), ozono (O₃), PM_{2.5}, PM₁₀ e biossido di zolfo (SO₂). Per la componente aerobiologica sono stati considerati graminacee, Parietaria/Urticaceae, Alternaria Alternata, nocciolo/Corylus e Corylaceae totale. Tra le variabili meteorologiche sono state incluse umidità media, intensità media del vento e direzione del vento.

Quando i dati degli inquinanti erano disponibili a risoluzione oraria, questi sono stati aggregati in medie giornaliere. In presenza di più stazioni di rilevazione, è stata calcolata prima la media giornaliera per stazione e successivamente la media tra le stazioni disponibili. I dati pollinici e meteorologici, già prevalentemente giornalieri, sono stati uniformati alla stessa scala temporale.+

Il riassunto delle variabili considerate è rappresentato in *tabella 1*.

Tabella 1: Principali Variabili considerate nello studio.

Ambito	Variabili
Accessi PS	Numero di accessi, diagnosi di dimissione, esito, triage, ricovero, dimissione, permanenza in PS.
Inquinanti	Benzene, CO, NO ₂ , O ₃ , PM ₁₀ , PM _{2.5} , SO ₂
Pollini/spore	Graminacee, Parietaria/Urticaceae, Alternaria Alternata, nocciolo/Corylus, Corylaceae totale.
Meteo	Umidità media, vento medio, direzione del vento.

5.2 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta con finalità esplorativa. Le variabili quantitative sono state descritte mediante conteggi, percentuali, medie e mediane, a seconda della natura della variabile. Per descrivere la casistica clinica sono state calcolate le frequenze delle diagnosi di dimissione, la distribuzione degli esiti, la priorità di triage, la quota di ricoveri e la permanenza media e mediana in Pronto Soccorso.

Per valutare l'associazione tra variabili ambientali e accessi in Pronto Soccorso sono state calcolate correlazioni di Pearson e di Spearman. L'analisi è stata condotta sia su scala giornaliera sia su scala settimanale, poiché l'effetto di alcuni fattori ambientali potrebbe non manifestarsi esclusivamente nello stesso giorno dell'esposizione e perché

l'aggregazione settimanale consente di ridurre la variabilità casuale dei conteggi giornalieri.

La correlazione di Pearson è stata utilizzata per valutare relazioni lineari tra variabili quantitative, mentre la correlazione di Spearman è stata considerata particolarmente utile per identificare associazioni monotone anche in presenza di distribuzioni non perfettamente normali.

Sono state inoltre eseguite analisi con ritardo temporale, considerando lag da 0 a 7 giorni. In questa analisi le concentrazioni ambientali dei giorni precedenti sono state confrontate con gli accessi del giorno corrente, al fine di esplorare possibili associazioni differite nel tempo.

Oltre all'analisi sugli accessi complessivi, è stata condotta un'analisi specifica sulle diagnosi di dimissione. Per ciascuna diagnosi sufficientemente rappresentata sono stati costruiti conteggi giornalieri e settimanali, successivamente correlati con le variabili ambientali. Questa analisi ha permesso di valutare se alcune diagnosi, come bronchite acuta, broncopolmonite non specificata o diagnosi asmatiche, mostrassero pattern associativi differenti rispetto agli accessi respiratori complessivi. Poiché il vento può influenzare sia la dispersione degli inquinanti e dei pollini sia la distribuzione temporale delle esposizioni ambientali, è stata effettuata un'analisi aggiuntiva per valutarne il possibile ruolo di fattore confondente. A tale scopo sono state calcolate correlazioni parziali aggiustate per intensità media del vento. L'associazione grezza tra variabile ambientale e outcome è stata confrontata con l'associazione ottenuta dopo aggiustamento per vento.

Il vento è stato considerato un possibile confondente quando l'aggiustamento determinava la perdita della significatività statistica dell'associazione oppure una modificazione rilevante del coefficiente di correlazione. Questa analisi ha consentito di distinguere le associazioni che rimanevano confermate dopo il controllo per vento da quelle da interpretare con maggiore cautela.

Ai fini dell'interpretazione, i dati statistici sono stati considerati statisticamente significativi con valori di $p < 0,05$. Per l'analisi statistica sono stati usati i software Jamovi® e Phytion®.

6. RISULTATI

L'analisi è stata condotta sugli accessi in Pronto Soccorso per patologia respiratoria registrati nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2024 e il 31 dicembre 2025. Nel complesso sono stati considerati 1817 accessi. Le informazioni cliniche sono state integrate con i dati ambientali disponibili per lo stesso periodo, comprendenti inquinanti atmosferici, pollini, spore fungine e variabili meteorologiche. I dati ambientali sono stati ricondotti a una scala giornaliera e, successivamente, aggregati anche su base settimanale.

Nell'ambito dell'analisi descrittiva ambientale sono state calcolate, per ciascun inquinante, le concentrazioni medie giornaliere e settimanali relative al periodo di osservazione. Tale valutazione è stata effettuata al fine di inquadrare il livello medio di esposizione ambientale registrato nel biennio 2024-2025 e di confrontarlo con i valori limite previsti dalla normativa europea. Le concentrazioni giornaliere sono state dapprima aggregate come medie giornaliere e, successivamente, ricondotte anche a scala settimanale, così da ottenere un indicatore meno influenzato dalla variabilità dei singoli giorni.

Il confronto con i limiti dell'Unione Europea è risultato direttamente applicabile per gli inquinanti per i quali la normativa prevede un valore limite annuale, ossia benzene, biossido di azoto (NO₂), PM₁₀ e PM_{2.5}. Per monossido di carbonio (CO), ozono (O₃) e biossido di zolfo (SO₂), invece, il confronto su media annuale non è direttamente applicabile, poiché i limiti normativi sono definiti prevalentemente su medie orarie, giornaliere o mobili su 8 ore.

Nel complesso, le concentrazioni medie giornaliere e settimanali degli inquinanti valutabili su base annuale sono risultate inferiori ai limiti previsti dalla normativa europea in entrambi gli anni analizzati. In particolare, benzene, NO₂, PM₁₀ e PM_{2.5} hanno mostrato valori medi al di sotto delle rispettive soglie UE sia nel 2024 sia nel 2025. Questo dato consente di affermare che, pur in presenza di alcune correlazioni tra variabili ambientali e accessi in Pronto Soccorso, i livelli medi degli inquinanti considerati si collocavano complessivamente entro i limiti normativi europei.

Tabella 2: Le concentrazioni medie giornaliere e settimanali degli inquinanti atmosferici analizzati risultano inferiori ai limiti annuali previsti dalla normativa europea per benzene, NO₂, PM10 e PM2.5 [87].

Anno	Inquinante	Media giornaliera	Media settimanale	Unita	Limite UE annuo	Valutazione
2024	Benzene	1,37	1,40	µg/m ³	5	Sotto soglia UE
2024	CO	0,78	0,79	mg/m ³	-	Non previsto come media annuale
2024	NO ₂	32,32	32,62	µg/m ³	40	Sotto soglia UE
2024	O ₃	73,73	73,08	µg/m ³	-	Non previsto come media annuale
2024	PM10	19,55	19,66	µg/m ³	40	Sotto soglia UE
2024	PM2.5	11,92	12,12	µg/m ³	25	Sotto soglia UE
2024	SO ₂	5,78	5,74	µg/m ³	-	Non previsto come media annuale
2025	Benzene	1,23	1,23	µg/m ³	5	Sotto soglia UE
2025	CO	0,72	0,72	mg/m ³	-	Non previsto come media annuale
2025	NO ₂	30,75	30,78	µg/m ³	40	Sotto soglia UE
2025	O ₃	73,12	72,83	µg/m ³	-	Non previsto come media annuale
2025	PM10	17,05	17,12	µg/m ³	40	Sotto soglia UE
2025	PM2.5	10,78	10,90	µg/m ³	25	Sotto soglia UE
2025	SO ₂	6,23	6,23	µg/m ³	-	Non previsto come media annuale

Nel database sono state rilevate 21 diagnosi di dimissione differenti, dove quella più frequente è risultata la broncopolmonite non specificata, seguita dalla bronchite acuta. Considerando le categorie diagnostiche, il gruppo broncopolmonite/polmonite rappresenta circa metà degli accessi, mentre le diverse forme di bronchite costituiscono il secondo gruppo più rappresentato. Le diagnosi accesso, la relativa percentuale di ricoveri e la permanenza di ore in PS sono rappresentate in *tabella 3*.

Tabella 3: Diagnosi accesso, la relativa percentuale di ricoveri e la permanenza di ore in PS.

Diagnosi	Accessi N=1817	%	Permanenza media (ore)	Ricoveri N=1.034	% ricovero
Broncopolmonite, Non Specificata	906	49,9%	33,6	694	76,6%
Bronchite Acuta	420	23,1%	23,6	121	28,8%
Bronchite Cronica Ostruttiva, Con Esacerbazione (Acuta)	177	9,7%	38,3	135	76,3%
Asma, Tipo Non Specificato	81	4,5%	25,5	14	17,3%
Asma Estrinseca	46	2,5%	22,1	7	15,2%
Bronchite Cronica Ostruttiva Con Bronchite Acuta	44	2,4%	34,6	39	88,6%
Bronchite, Non Specificata Se Acuta O Cronica	26	1,4%	28,9	6	23,1%
Asma Intrinseco Con Stato Asmatico	19	1,0%	25,5	9	47,4%
Bronchite Cronica Non Specificata	19	1,0%	33,2	9	47,4%
Bronchite Cronica Ostruttiva, Senza Esacerbazione	17	0,9%	21,8	5	29,4%
Asma Cronica Ostruttiva Con Esacerbazione Acuta	15	0,8%	20,8	7	46,7%
Bronchite Cronica Semplice	12	0,7%	34,4	3	25,0%

La maggior parte degli accessi si è conclusa con ricovero presso il presidio, seguita dalle dimissioni a domicilio. La permanenza media in Pronto Soccorso è risultata più elevata nei pazienti trattenuti in Osservazione Breve Intensiva e nei pazienti ricoverati, come atteso in relazione alla maggiore complessità clinica di tali percorsi, come descritto in *tabella 4*.

Tabella 4: Distribuzione degli accessi per esito.

Esito	Accessi	%	Permanenza media (ore)	Permanenza mediana (ore)
Ricoverato Presso Proprio Presidio	1034	56,9%	36,5	30,1
Dimesso	505	27,8%	16,6	7,3
Obi (Osservazione Breve Intensiva)	158	8,7%	46,1	41,2
Dimissione A Strutture Ambulatoriali	83	4,6%	18,3	12,4
Rifiuta Ricovero	30	1,7%	14,0	8,6
Deceduto In Pronto Soccorso	5	0,3%	23,5	10,5
Trasferito (Ad Altro Presidio)	2	0,1%	0,5	0,5

Per quanto riguarda la priorità di triage, gli accessi risultano distribuiti soprattutto tra codici azzurri, arancioni e rossi. I codici rossi e arancioni presentano, inoltre, una quota più alta di ricovero rispetto ai codici a minore priorità, come espresso in *tabella 5*.

Tabella 5: Distribuzione degli accessi per priorità di triage.

Priorità triage	Accessi	%	Ricoveri	% ricovero	Permanenza media (ore)
AZZURRO	613	33,7%	227	37,0%	26,8
ARANCIONE	581	32,0%	408	70,2%	35,6
ROSSO	465	25,6%	408	87,7%	33,5
VERDE	150	8,3%	19	12,7%	18,2
BIANCO	8	0,4%	2	25,0%	8,4

Per valutare la presenza di una relazione tra accessi e concentrazioni ambientali sono state considerate correlazioni giornaliere e settimanali. Ai fini della lettura dei risultati, l'associazione è stata considerata presente quando il test di correlazione risultava statisticamente significativo ($p < 0,05$). Nel confronto giornaliero emerge una correlazione solo per alcune variabili, in particolare per il benzene. Tuttavia, il quadro risulta più informativo quando i dati vengono aggregati su base settimanale. In questa scala temporale si osserva una correlazione tra accessi totali e Nocciolo/Corylus, oltre che con la velocità media del vento. Non emerge invece una correlazione settimanale degli accessi con PM₁₀,

PM_{2,5}, ozono, parietaria, alternaria, umidità media o direzione del vento. Le correlazioni con gli accessi sono rappresentate in *tabella 6*.

Tabella 6: Correlazione fra inquinante ambientali e pollini e fattori metereologici con accessi in PS.

Variabile ambientale	Correlazione giornaliera	p	Correlazione settimanale	p
Benzene	Sì	0,005	No	0,097
CO	No	0,861	No	0,423
NO ₂	No	0,383	No	0,568
O ₃	No	0,229	No	0,441
PM10	No	0,614	No	0,610
PM2,5	No	0,778	No	0,648
SO ₂	No	0,789	No	0,762
Graminacee	No	0,381	No	0,163
Parietaria Urticaceae	No	0,995	No	0,475
Alternaria	No	0,679	No	0,624
Nocciolo Corylus	Sì	<0,001	Sì	<0,001
Corylacea	Sì	0,007	Sì	0,037
Umidità media	No	0,693	No	0,558
Vento medio (metri/sec)	No	0,311	Sì	0,016
Direzione vento (gradi)	No	0,353	No	0,794

Escludendo dall'analisi la diagnosi di broncopolmonite non specificata, che rappresentava la quota più ampia della casistica, sono emerse ulteriori associazioni tra fattori ambientali e specifiche diagnosi respiratorie. Nel complesso sono state osservate 18 correlazioni significative di Spearman, 8 su base giornaliera e 10 su base settimanale. La diagnosi che ha mostrato il maggior numero di associazioni è stata la bronchite acuta, correlata su base settimanale con Corylaceae totale, Nocciolo/Corylus, SO₂ e NO₂; su base giornaliera la stessa diagnosi risultava correlata con SO₂, Corylaceae totale e umidità media.

Tra le diagnosi asmatiche, l'asma di tipo non specificato mostrava correlazioni con PM₁₀, direzione del vento e Alternaria Alternata nella valutazione giornaliera, e con Alternaria Alternata e Parietaria/Urticaceae nella valutazione settimanale. L'asma estrinseca risultava correlata ad Alternaria Alternata su base settimanale, mentre l'asma intrinseca con stato asmatico mostrava associazioni con Parietaria/Urticaceae e CO.

Per le forme di bronchite cronica sono emerse correlazioni con Graminacee, nel caso della bronchite cronica ostruttiva con esacerbazione acuta, e con vento medio nel caso della bronchite cronica non specificata. Questi risultati suggeriscono che, una volta esclusa la diagnosi più rappresentata, persistono associazioni specifiche tra fattori ambientali e quadri clinici respiratori differenti. Tali dati devono essere interpretati con cautela, soprattutto per le diagnosi meno numerose, ma contribuiscono a descrivere una possibile eterogeneità della risposta clinica alle esposizioni ambientali.

Correlazioni significative per diagnosi

Esclusa broncopolmonite non specificata - Spearman, $p < 0,05$

	Corylaceae	Nocciolo/ Corylus	Parietaria/ Urticaceae	Alternaria	Graminacee	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	Umidità	Vento medio	Direzione vento
Bronchite acuta	S 0,41	S 0,39				S -0,29	S 0,22			G 0,08		
Asma non specificato			S 0,21	S -0,22					G -0,10			G -0,10
Asma intrinseca con stato asmatico			S 0,27				S -0,23					
Asma estrinseca				S -0,21								
Bronchite cronica ostruttiva con esacerbazione					G -0,09							
Bronchite cronica non specificata											S -0,21	

Legenda: G = giornaliera; S = settimanale; rosso = correlazione negativa; blu = correlazione positiva.

Sono riportate solo le associazioni significative; celle vuote = nessuna correlazione significativa osservata.

Figura 4: Correlazioni significative tra fattori ambientali e diagnosi di dimissione dopo esclusione della broncopolmonite non specificata. Il colore indica il coefficiente di correlazione di Spearman; G indica le correlazioni giornaliere e S quelle settimanali.

Oltre al numero complessivo di accessi, sono stati valutati alcuni indicatori relativi al percorso in Pronto Soccorso: ricovero, dimissione, alta priorità di triage e permanenza media. Anche in questo caso la lettura è stata impostata in modo dicotomico, distinguendo le variabili per cui è emersa o non è emersa una correlazione statisticamente significativa.

Tabella 7: Variabili ambientali correlate agli indicatori clinico-organizzativi su base settimanale.

Indicatore	Variabili correlate	Correlazione presente	p value
Accessi totali	Nocciolo Corylus, Vento medio, Corylaceae	Sì	<0,001
Ricoveri	Nocciolo Corylus, Vento medio	Sì	0,002
Dimissioni	Benzene, NO ₂ , Nocciolo/Corylus	Sì	0,003
Triage alta priorità	Nocciolo/Corylus, Vento medio	Sì	0,021
Permanenza media in PS	Graminacee, Benzene, CO	Sì	0,003

Tra i risultati più rilevanti si osserva una correlazione tra Nocciolo/Corylus e numero di ricoveri, oltre che tra Nocciolo/Corylus e accessi con alta priorità di triage. La permanenza media in Pronto Soccorso risulta correlata con alcune variabili ambientali, tra cui graminacee e benzene. Le dimissioni mostrano correlazioni con benzene, biossido di azoto e monossido di carbonio.

È stata inoltre effettuata una valutazione esplorativa considerando ritardi temporali da 0 a 7 giorni, per verificare se l'esposizione ambientale nei giorni precedenti potesse associarsi agli accessi successivi. Questa analisi ha evidenziato alcune correlazioni con lag,

suggerendo che per alcune esposizioni la relazione potrebbe non manifestarsi esclusivamente nello stesso giorno.

Tabella 8: Variabili con correlazione significativa con gli accessi considerando lag 0-7 giorni

Variabile ambientale	Lag migliore (giorni)	Correlazione presente	p
Graminacee	1	Si	<0,001
Alternaria Alternata	4	Si	0,010
Direzione vento (gradi)	4	Si	0,011
Vento medio (metri/sec)	4	Si	0,044
Benzene	6	Si	0,002
Corylaceae	6	Si	0,003
Parietaria Urticaceae	6	Si	0,008
Nocciolo Corylus	7	Si	<0,001
O ₃	7	Si	<0,001

Dopo esclusione della broncopolmonite non specificata, è stata condotta un'analisi con ritardo temporale da 0 a 7 giorni per valutare se le esposizioni ambientali dei giorni precedenti fossero associate agli accessi successivi per specifiche diagnosi respiratorie (figura 5).

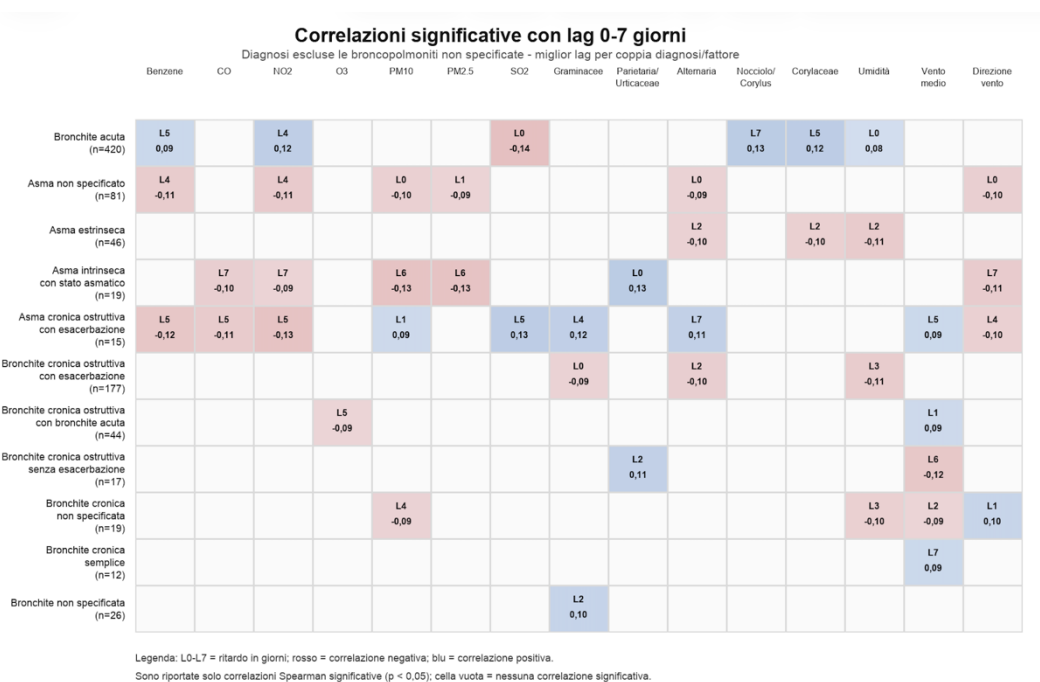


Figura 5: Correlazioni significative tra fattori ambientali e diagnosi di dimissione, con analisi del ritardo temporale da 0 a 7 giorni, dopo esclusione della broncopolmonite non specificata. In ogni cella è riportato il lag migliore (L0-L7) e il coefficiente di Spearman. Sono mostrate solo le associazioni con p < 0,05.

La figura riporta, per ogni coppia diagnosi-fattore ambientale, il lag con il valore di p più basso tra quelli significativi. Il segnale più consistente riguarda la bronchite acuta, che

mostra associazioni con SO₂ a lag 0, con NO₂ a lag 4, con Corylaceae totale a lag 5, con Nocciolo/Corylus a lag 7 e con benzene a lag 5. Questo andamento suggerisce che alcune esposizioni possano associarsi agli accessi non solo nello stesso giorno, ma anche nei giorni successivi. Per le diagnosi asmatiche emergono correlazioni con inquinanti, pollini/spore e variabili meteorologiche, tra cui NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}, Alternaria Alternata, Parietaria/Urticaceae e direzione del vento.

Questi dati suggeriscono che l'effetto di alcune esposizioni ambientali possa non manifestarsi esclusivamente nello stesso giorno, ma anche nei giorni successivi. Per le diagnosi asmatiche sono emerse associazioni con inquinanti, pollini, spore e variabili meteorologiche, sebbene tali risultati debbano essere interpretati con maggiore cautela a causa della minore numerosità dei sottogruppi.

Successivamente è stato eseguito un aggiustamento per un possibile fattore confondente, il vento. L'effetto del vento è stato rimosso statisticamente sia dalla variabile ambientale sia dall'outcome, quindi è stata ricalcolata l'associazione residua. Il vento è stato considerato un possibile confondente quando l'associazione grezza non era più confermata dopo aggiustamento, oppure quando il coefficiente risultava modificato di almeno il 10%.

L'aggiustamento per vento non elimina le associazioni principali osservate su base settimanale. In particolare, l'associazione tra Nocciolo/Corylus e accessi totali rimane significativa anche dopo controllo per vento, così come l'associazione tra Nocciolo/Corylus e ricoveri. Questo suggerisce che tali relazioni non siano spiegate esclusivamente dall'intensità del vento.

Per alcune associazioni, tuttavia, l'aggiustamento per vento modifica in modo apprezzabile il risultato. Questo si osserva, ad esempio, per alcune relazioni con NO₂ o CO e, nell'analisi per diagnosi, per broncopolmonite non specificata con graminacee e parietaria, che non risultano più confermate dopo aggiustamento. In questi casi il vento può essere considerato un possibile elemento confondente o comunque una variabile da tenere presente nell'interpretazione.

7. DISCUSSIONE

Il presente studio ha valutato, con finalità descrittiva ed esplorativa, la possibile associazione tra fattori ambientali e accessi in Pronto Soccorso per patologie respiratorie nel biennio 2024-2025. Nel complesso sono stati analizzati 1.817 accessi, con una netta prevalenza della diagnosi di broncopolmonite non specificata, seguita da bronchite acuta e da forme di bronchite cronica e asma. Questo dato è rilevante per l'interpretazione complessiva dei risultati: quando una singola diagnosi rappresenta circa metà della casistica, le correlazioni calcolate sugli accessi totali tendono a riflettere soprattutto il comportamento di quel sottogruppo e possono mascherare associazioni più specifiche relative a diagnosi meno frequenti.

a) Inquinanti atmosferici e accessi respiratori.

Nel complesso, le correlazioni giornaliere sono risultate limitate, mentre l'aggregazione settimanale ha mostrato un quadro più leggibile. Questo risultato è coerente con la natura degli eventi studiati: gli accessi respiratori non dipendono solo dall'esposizione ambientale del singolo giorno, ma anche da suscettibilità individuale, infezioni intercorrenti, terapie in corso, andamento stagionale e tempi biologici di risposta. La scala settimanale riduce parte della variabilità casuale dei conteggi giornalieri e può quindi rendere più evidente un'associazione epidemiologica debole ma presente.

Per gli inquinanti atmosferici sono emerse associazioni selettive, in particolare con benzene, NO₂, CO e SO₂, mentre non tutte le variabili considerate hanno mostrato una correlazione con gli accessi totali. L'assenza di correlazione statisticamente significativa per alcuni inquinanti, come PM₁₀, PM_{2.5} o ozono negli accessi complessivi, non esclude necessariamente un loro ruolo clinico; indica piuttosto che, in questo database e con questa numerosità, non è stato osservato un segnale statisticamente dimostrabile sugli outcome aggregati. La letteratura mostra infatti che gli effetti degli inquinanti respiratori possono variare in funzione della popolazione, della stagione, della composizione della miscela inquinante e del tempo di latenza considerato [88–90]. Le associazioni osservate con NO₂ e SO₂, soprattutto nelle analisi per diagnosi e con ritardo temporale, sono biologicamente plausibili. NO₂ è considerato un marker dell'inquinamento da traffico e può favorire infiammazione delle vie aeree, iperreattività bronchiale e maggiore suscettibilità alle riacutizzazioni. SO₂, pur presente spesso a concentrazioni inferiori rispetto al passato, è un irritante respiratorio capace di indurre broncocostrizione, soprattutto in soggetti

vulnerabili. Revisioni sistematiche e meta-analisi hanno documentato associazioni tra esposizione a breve termine a NO₂, SO₂, ozono e accessi o ricoveri per asma[89,90], mentre altri studi hanno evidenziato un ruolo degli inquinanti anche nelle riacutizzazioni di BPCO e nelle ospedalizzazioni respiratorie [88,91,92].

L'associazione tra benzene e alcuni indicatori clinico-organizzativi, come dimissioni e permanenza media, deve essere interpretata con particolare cautela. Il benzene può comportarsi come indicatore indiretto di traffico veicolare, combustione urbana e condizioni atmosferiche che favoriscono l'accumulo di inquinanti. Per questo motivo la sua correlazione non va necessariamente letta come effetto causale isolato della singola molecola, ma come possibile segnale di un contesto emissivo più ampio.

b) Pollini, spore fungine e diagnosi respiratorie

Uno dei risultati più interessanti riguarda la correlazione tra Nocciolo/Corylus e accessi totali, ricoveri e accessi ad alta priorità di triage. Tale associazione persiste anche dopo aggiustamento per vento, suggerendo che non sia spiegata esclusivamente dalla ventilazione media. Il dato può essere interpretato considerando la rilevanza clinica degli aeroallergeni nella patologia respiratoria: i pollini possono agire come fattori scatenanti o aggravanti, soprattutto nei soggetti atopici o con iperreattività bronchiale, e la loro concentrazione è influenzata da stagionalità e condizioni meteorologiche[93,94].

Dopo l'esclusione della broncopolmonite non specificata, le correlazioni con Corylaceae totale e Nocciolo/Corylus nella bronchite acuta diventano più evidenti. Questo risultato può riflettere sia un effetto irritativo/allergico diretto sulle vie aeree, sia una sovrapposizione clinica tra sintomi bronchitici, asmatici e flogistici nei mesi di maggiore circolazione pollinica. In altre parole, una parte degli accessi codificati come bronchite acuta potrebbe rappresentare quadri di infiammazione bronchiale in cui l'esposizione allergenica contribuisce al peggioramento dei sintomi respiratori.

Le associazioni tra Alternaria Alternata, Parietaria/Urticaceae e diagnosi asmatiche sono anch'esse plausibili. Alternaria Alternata è una spora fungina nota per il suo ruolo nelle malattie allergiche respiratorie, mentre Parietaria/Urticaceae rappresenta un allergene rilevante nell'area mediterranea. La letteratura evidenzia che pollini, spore, temporali, umidità e vento possono modificare sia la concentrazione aerobiologica sia l'allergenicità delle particelle inalate, contribuendo a episodi di peggioramento respiratorio e accessi per asma[93,95–98].

c) Analisi per diagnosi e lag temporale

L'analisi per diagnosi di dimissione ha fornito informazioni più specifiche rispetto alla sola analisi sugli accessi totali. Escludendo la broncopolmonite non specificata, sono emerse correlazioni significative soprattutto per bronchite acuta, diagnosi asmatiche e bronchite cronica ostruttiva con esacerbazione acuta. Questo suggerisce che le patologie respiratorie non rispondano in modo uniforme alle esposizioni ambientali: quadri infettivi, bronchitici, ostruttivi e allergici possono avere finestre temporali e fattori scatenanti differenti.

L'analisi con lag da 0 a 7 giorni rafforza questa interpretazione. Per la bronchite acuta sono state osservate associazioni con SO₂ a lag 0, con NO₂ a lag 4, con Corylaceae totale a lag 5, con Nocciolo/Corylus a lag 7 e con benzene a lag 5. Questo andamento suggerisce che una parte degli effetti ambientali possa manifestarsi dopo alcuni giorni, tempo necessario perché l'esposizione favorisca l'infiammazione bronchiale, il peggioramento clinico progressivo e l'accesso successivo in Pronto Soccorso. Anche per le diagnosi asmatiche sono emerse associazioni con inquinanti, pollini/spore e variabili meteorologiche, sebbene la minore numerosità dei sottogruppi imponga prudenza.

Dal punto di vista clinico, i risultati con lag sono coerenti con un modello in cui l'esposizione ambientale non agisce sempre come causa unica e immediata, ma come fattore facilitante o precipitante. In soggetti predisposti, l'esposizione a inquinanti o aeroallergeni può aumentare l'irritazione bronchiale, ridurre la soglia di comparsa dei sintomi e amplificare l'effetto di altri fattori concomitanti, come infezioni respiratorie, variazioni termiche o uno scarso controllo terapeutico.

d) Correlazioni negative

Alcune correlazioni osservate nello studio presentano segno negativo. È importante sottolineare che, in un'analisi osservazionale ed esplorativa di questo tipo, una correlazione negativa non deve essere interpretata automaticamente come effetto protettivo dell'inquinante o del polline. Più correttamente, essa indica che, nel periodo analizzato, a valori più elevati di una determinata variabile ambientale corrispondevano conteggi inferiori a quello specifico outcome, ma non dimostra una relazione causale inversa.

Una prima spiegazione è la stagionalità. Alcuni inquinanti o pollini raggiungono valori più elevati in periodi dell'anno nei quali certe diagnosi sono meno frequenti. Ad esempio, le broncopolmoniti e molte riacutizzazioni infettive tendono ad aumentare nei mesi freddi, mentre alcuni pollini o spore hanno picchi primaverili o estivi. Se una diagnosi è fortemente

concentrata in inverno, può risultare negativamente correlata con esposizioni tipiche di primavera-estate, anche in assenza di un vero effetto protettivo.

Una seconda spiegazione riguarda il ruolo della meteorologia. Vento, umidità e condizioni atmosferiche influenzano contemporaneamente dispersione degli inquinanti, trasporto dei pollini e comportamento della popolazione. Giornate ventose possono ridurre la concentrazione locale di alcuni inquinanti attraverso dispersione, ma aumentare il trasporto di pollini o frammenti allergenici. Allo stesso modo, pioggia e umidità possono abbassare alcune concentrazioni aerodisperse e al tempo stesso modificare la disponibilità di particelle respirabili. Questi meccanismi possono generare associazioni inverse apparenti[93,97]. Una terza spiegazione è statistica. Le analisi per diagnosi specifica includono sottogruppi numericamente più piccoli rispetto alla casistica totale; di conseguenza, i coefficienti di correlazione sono più instabili e possono cambiare direzione per effetto di pochi giorni con conteggi elevati o concentrazioni ambientali estreme. Inoltre sono state esplorate molte combinazioni tra diagnosi, inquinanti, pollini, meteorologia e lag temporali: ciò aumenta la probabilità di osservare associazioni statisticamente significative ma non necessariamente robuste. Per questo motivo i risultati negativi devono essere letti come segnali esplorativi, utili per generare ipotesi, ma non come dimostrazione di causalità.

Infine, alcune correlazioni negative potrebbero riflettere un fenomeno di competizione temporale tra diagnosi. Nei periodi in cui prevalgono accessi per quadri infettivi, possono diminuire proporzionalmente gli accessi codificati come patologie allergiche o irritative, e viceversa. La diagnosi finale di dimissione dipende infatti dal quadro clinico prevalente, dagli accertamenti disponibili e dalla codifica, non solo dal fattore ambientale che può aver contribuito alla riacutizzazione.

e) Ruolo del vento come fattore confondente

Il vento è stato considerato un potenziale confondente perché può influenzare contemporaneamente esposizione ambientale e outcome sanitario. Da un lato può disperdere o diluire gli inquinanti urbani; dall'altro può trasportare pollini e spore anche a distanza, aumentare la frammentazione di particelle biologiche e modificare l'esposizione reale dei soggetti sensibili. L'aggiustamento statistico per vento ha mostrato che alcune associazioni si attenuano o perdono significatività, mentre altre rimangono confermate.

Il mantenimento dell'associazione tra Nocciolo/Corylus e accessi/ricoveri anche dopo aggiustamento suggerisce che questo segnale sia relativamente indipendente dall'intensità

media del vento. Al contrario, le associazioni che cambiano dopo il controllo per vento devono essere interpretate con maggiore prudenza, poiché potrebbero dipendere almeno in parte da condizioni meteorologiche favorevoli alla dispersione, al trasporto o all'accumulo degli agenti ambientali.

f) Punti di forza e limiti dello studio.

Tra i punti di forza dello studio vi sono l'integrazione di dati sanitari reali con dati ambientali giornalieri, l'analisi sia giornaliera sia settimanale, la valutazione per diagnosi specifica e l'esplorazione dei ritardi temporali. Inoltre, l'analisi aggiustata per vento consente una prima valutazione del possibile ruolo confondente delle condizioni meteorologiche.

I limiti principali sono legati al disegno retrospettivo osservazionale e alla natura ecologica dell'analisi. Le concentrazioni ambientali sono state attribuite sulla base della data di accesso e delle misurazioni disponibili nell'area urbana, ma non rappresentano necessariamente l'esposizione individuale reale di ciascun paziente. Non erano inoltre disponibili informazioni su domicilio, tempo trascorso all'aperto, abitudine tabagica, comorbidità, terapia respiratoria, allergie note o infezioni virali concomitanti. La numerosità ridotta di alcune diagnosi impone cautela nell'interpretazione delle analisi per sottogruppo. Infine, poiché sono state testate numerose associazioni, i risultati devono essere considerati esplorativi e non conclusivi.

8. CONCLUSIONI

In conclusione, lo studio evidenzia la presenza di associazioni statisticamente significative tra alcuni fattori ambientali e gli accessi in Pronto Soccorso per patologie respiratorie nel biennio 2024-2025. Le correlazioni più informative emergono soprattutto su base settimanale e nelle analisi per diagnosi specifica, in particolare dopo esclusione della broncopolmonite non specificata.

Il segnale più consistente riguarda Nocciolo/Corylus, associato agli accessi totali, ai ricoveri e agli accessi ad alta priorità di triage, con persistenza dell'associazione anche dopo aggiustamento per vento. Sono inoltre emerse associazioni tra inquinanti atmosferici, pollini/spore e specifiche diagnosi respiratorie, tra cui bronchite acuta, asma e bronchite cronica ostruttiva con esacerbazione acuta. L'analisi con lag suggerisce che alcune esposizioni possano associarsi agli accessi non solo nello stesso giorno, ma anche nei giorni successivi.

Le correlazioni negative osservate non devono essere interpretate come effetti protettivi, ma come risultati verosimilmente influenzati da stagionalità, meteorologia, numerosità dei sottogruppi, codifica diagnostica e natura esplorativa dell'analisi. Nel complesso, i dati supportano l'ipotesi che inquinanti, aeroallergeni e condizioni meteorologiche possano contribuire alla variabilità degli accessi respiratori in Pronto Soccorso, pur non permettendo di stabilire un rapporto causale diretto. Studi futuri, con modelli multivariati più complessi e dati individuali di esposizione e suscettibilità, potrebbero confermare e approfondire tali associazioni.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] 2026 GINA Strategy Report - Global Initiative for Asthma - GINA n.d. <https://ginasthma.org/2026-gina-strategy-report/> (accessed June 4, 2026).
- [2] Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *The Lancet* 2023;401:858–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02125-0).
- [3] Lemanske RF, Busse WW. Asthma: Clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.047>.
- [4] Rowe BH, Sevcik W, Villa-Roel C. Management of severe acute asthma in the emergency department. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:335–41. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bf09>.
- [5] Gayen S, Dachert S, Lashari BH, Gordon M, Desai P, Criner GJ, et al. Critical Care Management of Severe Asthma Exacerbations. *J Clin Med* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/jcm13030859>.
- [6] Yuan L, Tao J, Wang J, She W, Zou Y, Li R, et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine* 2025;80:103051. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>.
- [7] Zhang S, Zhong Y, Teng Y, Tang L, Zhou Y, Li W, et al. Cross-country health inequality in the asthma burden: findings from the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health* 2025;25. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-25149-y>.
- [8] Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
- [9] Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4S-12S. https://doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S.
- [10] Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469–78. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>.

- [11] Gordon BR. Asthma History and Presentation. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:375–85. <https://doi.org/10.1016/J.OTC.2007.11.007>.
- [12] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet* 2018;391:783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
- [13] Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *European Respiratory Journal* 2022;60. <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>.
- [14] Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1012–20. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201804-0682CI>.
- [15] 2026 GOLD Report and Pocket Guide - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD n.d. <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> (accessed May 12, 2026).
- [16] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA032158>.
- [17] Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1488–502. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>.
- [18] Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: Definition, assessment, and prevention. *The Lancet* 2015;385:1778–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60647-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60647-X).
- [19] Zhang J, Wurzel DF, Perret JL, Lodge CJ, Walters EH, Dharmage SC. Chronic Bronchitis in Children and Adults: Definitions, Pathophysiology, Prevalence, Risk Factors, and Consequences. *J Clin Med* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/JCM13082413>.
- [20] Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:1017–25. <https://doi.org/10.2214/AJR.163.5.7976869>.
- [21] de Oca MM, Perez-Padilla R, Celli B, Aaron SD, Wehrmeister FC, Amaral AFS, et al. The global burden of COPD: epidemiology and effect of prevention strategies. *Lancet Respir Med* 2025;13:709–24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00339-4).

- [22] Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009;18:213–21. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003609>.
- [23] Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:447–58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7).
- [24] Wang Z, Lin J, Liang L, Huang F, Yao X, Peng K, et al. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Respir Res* 2025;26. <https://doi.org/10.1186/S12931-024-03051-2>.
- [25] Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
- [26] AL Wachami N, Guennouni M, Iderdar Y, Boumendil K, Arraji M, Mourajid Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2024;24. <https://doi.org/10.1186/S12889-024-17686-9>.
- [27] Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev* 2021;11:31. <https://doi.org/10.1186/S13561-021-00329-9>.
- [28] Vlachaki I, Donhauser S, Wise RA, Chen Y, Madoni A, Argentina US, et al. A Systematic Literature Review of the Humanistic, Economic, Sociodemographic, and Environmental Burden Associated with Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025;20:2493. <https://doi.org/10.2147/COPD.S510623>.
- [29] Chen S, Kuhn M, Prettnner K, Yu F, Yang T, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health* 2023;11:e1183–93. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6).

- [30] May SM, Li JTC. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:4–10. <https://doi.org/10.2500/AAP.2015.36.3812>.
- [31] Riley CM, Sciurba FC. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA* 2019;321:745–6. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.0131>.
- [32] Tsiligianni I, Kocks JWH. Daytime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2020;30. <https://doi.org/10.1038/S41533-020-0163-5>.
- [33] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2022;399:2227–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6).
- [34] Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD n.d. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0548-3>.
- [35] Johns DP, Walters JAE, Haydn Walters E. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis* 2014;6:1557–69. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2014.08.18>.
- [36] Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet LP, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1130–9. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201804-0621CI>.
- [37] Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Dtsch Arztebl Int* 2023;120:434–44. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.M2023.027>.
- [38] Koblizek V, Novotna B, Zbozinkova Z, Hejduk K. Diagnosing COPD: advances in training and practice – a systematic review. *Adv Med Educ Pract* 2016;7:219. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S76976>.
- [39] Singh D, Stockley R, Anzueto A, Agusti A, Bourbeau J, Celli BR, et al. GOLD Science Committee recommendations for the use of pre- and post-bronchodilator spirometry for the diagnosis of COPD. *Eur Respir J* 2025;65:2401603. <https://doi.org/10.1183/13993003.01603-2024>.
- [40] Torres-Borrego J, Suárez-Pérez J, Aliaga-Mazas Y, Burgos AMC, Nevot-Falcó S. Allergy to *Alternaria alternata*: Comprehensive review from the origin to the

- therapeutic approach. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2025;53:179–88. <https://doi.org/10.15586/AEI.V53I5.1454>.
- [41] Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergology International* 2015;64:321–31. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2015.05.007>.
- [42] Hernandez-ramirez G, Barber D, Tome-amat J, Garrido-arandia M, Diaz-perales A. *Alternaria* as an Inducer of Allergic Sensitization. *Journal of Fungi* 2021;7:838. <https://doi.org/10.3390/JOF7100838>.
- [43] Frisk CA, Adams-Groom B, Smith M. Isolating the species element in grass pollen allergy: A review. *Science of The Total Environment* 2023;883:163661. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2023.163661>.
- [44] Kitinoja MA, Hugg TT, Siddika N, Rodriguez Yanez D, Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Short-term exposure to pollen and the risk of allergic and asthmatic manifestations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e029069. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2019-029069>.
- [45] Ivaško A-M, Ureche C, Marginean OC, Grama M, Nicola-Varo T. Pollen and Fungal Spore Co-Exposure in Allergic Respiratory Diseases: A Systematic Review. *Aerobiology* 2025, Vol 3, Page 11 2025;3:11. <https://doi.org/10.3390/AEROBIOLOGY3040011>.
- [46] Lommatzsch M, Speer T, Herr C, Jörres RA, Watz H, Müller A, et al. IgE is associated with exacerbations and lung function decline in COPD. *Respiratory Research* 2022 23:1 2022;23:1-. <https://doi.org/10.1186/S12931-021-01847-0>.
- [47] Idrose NS, Lodge CJ, Erbas B, Douglass JA, Bui DS, Dharmage SC. A Review of the Respiratory Health Burden Attributable to Short-Term Exposure to Pollen. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:7541. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19127541/S1>.
- [48] Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B, Chung KF, Clot B, Collaud Coen M, et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? *Allergy* 2023;78:2121–47. <https://doi.org/10.1111/ALL.15724>.
- [49] Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, Katelaris CH, Prendergast LA, Tham R, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2018;73:1632–41. <https://doi.org/10.1111/ALL.13407>.

- [50] D'Amato G, Ruffilli A, Sacerdoti G, Bonini S. Parietaria pollinosis: a review. *Allergy* 1992;47:443–9. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1992.TB00661.X>.
- [51] Scichilone N, Scalici V, Arrigo R, Bellia V. Clinical and anti-inflammatory effects of ultra-short preseasonal vaccine to Parietaria in asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:207–15. <https://doi.org/10.1177/1753465813476564>;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:TARA;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.
- [52] Liu A, Sheng W, Tang X. Atmospheric pollen concentrations and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients visits in Beijing: time series analysis using a generalized additive model. *Scientific Reports* 2024 14:1 2024;14:3462-. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54055-3>.
- [53] Ciprandi G, Puccinelli P, Incorvaia C, Masieri S. Parietaria Allergy: An Intriguing Challenge for the Allergist. *Medicina (B Aires)* 2018;54:106. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA54060106>.
- [54] Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet* 2014;383:1581–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6).
- [55] Huang J, Yang X, Fan F, Hu Y, Wang X, Zhu S, et al. Outdoor air pollution and the risk of asthma exacerbations in single lag0 and lag1 exposure patterns: A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2021:2021.02.04.21251113. <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.21251113>.
- [56] Edginton S, O'Sullivan DE, King WD, Lougheed MD. The effect of acute outdoor air pollution on peak expiratory flow in individuals with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021;192:110296. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2020.110296>.
- [57] Duan RR, Hao K, Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med* 2020;6:260. <https://doi.org/10.1016/J.CDTM.2020.05.004>.
- [58] Delavar MA, Jahani M ali, Sepidarkish M, Alidoost S, Mehdinezhad H, Farhadi Z. Relationship between fine particulate matter (PM2.5) concentration and risk of hospitalization due to chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2023;23. <https://doi.org/10.1186/S12889-023-17093-6>.
- [59] Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. COPD 2022;19:243–54. <https://doi.org/10.1080/15412555.2022.2070062>.
- [60] Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM_{2.5} and PM₁₀ with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag₀ to lag₇: A Systematic Review and Meta-Analysis. COPD 2022;19:243–54. <https://doi.org/10.1080/15412555.2022.2070062>.
- [61] Ghio AJ. Mechanism of asthmatic exacerbation by ambient air pollution particles. *Expert Rev Respir Med* 2008;2:109–18. <https://doi.org/10.1586/17476348.2.1.109>.
- [62] Lv JJ, Li XY, Shen YC, You JX, Wen MZ, Wang JB, et al. Assessing volatile organic compounds exposure and chronic obstructive pulmonary diseases in US adults. *Front Public Health* 2023;11:1210136. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2023.1210136>.
- [63] Liu X, Chang Y, Xu C, Li Y, Wang Y, Sun Y, et al. Association of volatile organic compound levels with chronic obstructive pulmonary diseases in NHANES 2013–2016. *Sci Rep* 2024;14. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-67210-7>.
- [64] Zheng X yan, Orellano P, Lin H liang, Jiang M, Guan W jie. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2021;150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106435>.
- [65] Manullang A, Lee YL, Laiman V, Chang JH, Chuang HC. Associations between Ozone and Emphysema: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aerosol Air Qual Res* 2022;22:220027-. <https://doi.org/10.4209/AAQR.220027/METRICS>.
- [66] Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0174050>.
- [67] Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3079. <https://doi.org/10.2147/COPD.S122282>.
- [68] Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0174050>.

- [69] Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:10–9. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000644>.
- [70] Wallbanks S, Griffiths B, Thomas M, Price OJ, Sylvester KP. Impact of environmental air pollution on respiratory health and function. *Physiol Rep* 2024;12. <https://doi.org/10.14814/PHY2.70006>.
- [71] Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017;5:918–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.001>.
- [72] Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:1165–74. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.024>.
- [73] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- [74] Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, Camargo CA. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021;9:2599–610. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.037>.
- [75] Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11 Spec Iss:21–30. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85978>.
- [76] Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00078002>.
- [77] Hawkins PE, Alam J, McDonnell TJ, Kelly E. Defining exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:277–86. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1046438>.
- [78] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med* 2020;41:421. <https://doi.org/10.1016/J.CCM.2020.06.007>.
- [79] Meeraus WH, DeBarmore BM, Mullerova H, Fahy WA, Benson VS. Terms and Definitions Used to Describe Recurrence, Treatment Failure and Recovery of Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review of Observational Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:3487–502. <https://doi.org/10.2147/COPD.S335742>.

- [80] Hill J, Arrotta N, Villa-Roel C, Dennett L, Rowe BH. Factors associated with relapse in adult patients discharged from the emergency department following acute asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir Res* 2017;4:4–8. <https://doi.org/10.1136/BMJRESP-2016-000169>.
- [81] Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, Camargo CA. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021;9:2599–610. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.037>.
- [82] Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: A review. *Chest* 2004;125:1081–102. <https://doi.org/10.1378/chest.125.3.1081>.
- [83] Dougherty RH, Fahy J V. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clinical and Experimental Allergy* 2009;39:193. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2222.2008.03157.X>.
- [84] Liew CQ, Hsu SH, Ko CH, Chou EH, Herrala J, Lu TC, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in United States emergency departments, 2010–2018. *BMC Pulmonary Medicine* 2023 23:1 2023;23:217-. <https://doi.org/10.1186/S12890-023-02518-0>.
- [85] Halpin DMG, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2891. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>.
- [86] Sneath E, Bunting D, Hazell W, Tippet V, Yang IA. Pre-hospital and emergency department pathways of care for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2019;11:S2221. <https://doi.org/10.21037/JTD.2019.10.37>.
- [87] EU air quality standards - Environment - European Commission n.d. https://environment.ec.europa.eu/topics/air/air-quality/eu-air-quality-standards_en (accessed June 24, 2026).
- [88] Renzi M, Scortichini M, Forastiere F, de' Donato F, Michelozzi P, Davoli M, et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci Total Environ* 2022;807. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2021.151034>.
- [89] Agache I, Canelo-Aybar C, Annesi-Maesano I, Cecchi L, Rigau D, Rodríguez-Tanta LY, et al. The impact of outdoor pollution and extreme temperatures on asthma-related outcomes: A systematic review for the EAACI guidelines on environmental

- science for allergic diseases and asthma. *Allergy* 2024;79:1725–60. <https://doi.org/10.1111/ALL.16041>.
- [90] Zheng X yan, Orellano P, Lin H liang, Jiang M, Guan W jie. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2021;150. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106435>.
- [91] Zhang Z, Wang J, Lu W. Exposure to nitrogen dioxide and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018;25:15133–45. <https://doi.org/10.1007/S11356-018-1629-7>.
- [92] DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD* 2017;14:113–21. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1216956>.
- [93] Brake DR, Yaman RN, Camargo AR, Marks LA, Maddux JT, Ochkur SI, et al. Meteorological and environmental factors that impact pollen counts, allergenicity, and thresholds: A scoping review. *Allergy Asthma Proc* 2023;44:229–36. <https://doi.org/10.2500/AAP.2023.44.230022>.
- [94] Lei DK, Grammer LC. An overview of allergens. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:362–5. <https://doi.org/10.2500/AAP.2019.40.4247>.
- [95] Simunovic M, Boyle J, Erbas B, Baker P, Davies JM. Airborne grass pollen and thunderstorms influence emergency department asthma presentations in a subtropical climate. *Environ Res* 2023;236. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2023.116754>.
- [96] Katz DSW, Zigler CM, Bhavnani D, Balcer-Whaley S, Matsui EC. Pollen and viruses contribute to spatio-temporal variation in asthma-related emergency department visits. *Environ Res* 2024;257. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2024.119346>.
- [97] Emmerson KM, Silver JD, Thatcher M, Wain A, Jones PJ, Dowdy A, et al. Atmospheric modelling of grass pollen rupturing mechanisms for thunderstorm asthma prediction. *PLoS One* 2021;16:e0249488. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0249488>.

- [98] Smith ML, Maclehose RF, Chandler JW, Berman JD. Thunderstorms, Pollen, and Severe Asthma in a Midwestern, USA, Urban Environment, 2007-2018. *Epidemiology* 2022;33:624–32. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001506>.

10. RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine al mio Relatore, il Professore Diego Bagnasco per la disponibilità, la guida e il prezioso supporto forniti durante tutto il percorso di ricerca e stesura di questo elaborato.

Un sentito ringraziamento va inoltre alle Correlatrici, la Dott.ssa Eleonora Arboscello e la Dott.ssa Benedetta Bondi, per la competenza, i suggerimenti e l'attenzione dedicata al mio lavoro. Il loro contributo è stato fondamentale per la realizzazione di questa tesi.

A tutti loro rivolgo la mia profonda riconoscenza per l'incoraggiamento, la professionalità e il tempo che mi hanno generosamente dedicato.