

Prevalenza della comorbidità e rischio di mortalità nella broncopneumopatia cronica ostruttiva dell'anziano.

Prevalence of comorbidity and mortality risk in older persons with chronic obstructive pulmonary disease.

Alessandra Marengoni, Beatrice Petroboni, Annalisa Timpini.

Unità di appartenenza di tutti gli autori:
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Brescia e Unità di Geriatria-I Medicina, Spedali Civili di Brescia

Corrispondenza:

Dott.ssa Alessandra Marengoni
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
I Medicina-Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili 1, 25121 Brescia
Tel. 0302528340; Fax. 030396011
E-mail: Alessandra.Marengoni@ki.se

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, comorbidità, mortalità, anziano
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, mortality, older persons

Riassunto

La sopravvivenza e la qualità della vita del paziente anziano affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono certamente limitate dall'evoluzione e dalle caratteristiche della malattia stessa, ma possono essere nettamente peggiorate dalle frequenti comorbidità associate, quali il tumore al polmone, le malattie cardiovascolari, la depressione, il decadimento cognitivo, l'anemia e i disturbi dell'apparato muscolo-scheletrico. Nei soggetti con BPCO lieve-moderata le cause di morte più frequentemente riportate sono il tumore al polmone e le malattie cardiovascolari, mentre nei pazienti con BPCO grave, l'insufficienza respiratoria è la causa principale di mortalità.

Summary

The survival and quality of life of old patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are linked to the progression and the clinical characteristics of the disease itself, but they could be much worsened by the highly prevalent associated diseases (comorbidity), such as lung cancer, cardiovascular diseases, depression, cognitive impairment, anaemia, and musculo-skeletal disorders. In mild-moderate COPD lung cancer and cardiovascular diseases are the most common causes of death, while in severe COPD respiratory failure is the most common cause of death.

Epidemiologia della BPCO

La prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) varia a seconda dei criteri diagnostici utilizzati (attorno al 6% nella popolazione generale), ma aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età. Inoltre, molti studi suggeriscono che i casi di BPCO diagnosticata siano inferiori a quelli presenti nella popolazione generale e anziana in particolare. Secondo le stime dell'Istituto Nazionale Italiano di Statistica, più della metà dei decessi per malattie respiratorie sono attribuibili a condizioni respiratorie ostruttive croniche, di cui il 70% circa in pazienti ultrasettantacinquenni [1]. Fra tutte le malattie croniche la BPCO rappresenta oggi la quarta causa di morte nel mondo [2]; inoltre, la mortalità e la disabilità causate dalla BPCO sono in aumento nella maggior parte dei paesi [3].

Definizione e prevalenza della comorbidità nella BPCO

La sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti affetti da BPCO sono certamente limitate dall'evoluzione e dalle caratteristiche della malattia stessa, ma possono essere nettamente peggiorate dalle comorbidità associate. Si definisce comorbidità ogni condizione clinica coesistente o che si sviluppa durante il decorso di una malattia indice, in questo caso la BPCO. La comorbidità può essere semplice o casuale, se le patologie comorbide non sono legate da alcuna relazione causale, associativa se le patologie comorbide si aggregano con una frequenza statisticamente maggiore rispetto a quella casuale (per esempio quando condividono gli stessi fattori di rischio), o causale se le patologie comorbide hanno fra loro un legame causale [4]. I pazienti anziani affetti da BPCO possono andare incontro ad ognuna delle tipologie di comorbidità sopra descritte. Pertanto la prevalenza delle malattie comorbide nella BPCO in età geriatrica risulta particolarmente elevata. La

prima, comorbidità semplice, è presente poiché la prevalenza della BPCO così come di molte altre patologie cronicodegenerative aumenta con l'aumentare dell'età. La BPCO ha in comune con altre patologie importanti fattori di rischio, in primis il fumo di sigaretta, che comportano una frequenza elevata del secondo tipo di comorbidità, quella associativa. Infine, sono noti gli effetti sistemici della BPCO che contribuiscono alla comorbidità causale (Tabella 1).

Tabella 1. Comorbidità associativa e causale nella BPCO.

Neoplasie polmonari
Cardiopatía ischemica
Scopenso cardiaco
Depressione
Decadimento cognitivo
Malnutrizione
Osteoporosi
Embolia polmonare
Neuropatia periferica
Anemia

Sono numerosi gli studi che riportano la prevalenza delle malattie comorbide nella BPCO [5]. Un recente studio europeo basato su dati della medicina di base ha mostrato che il 60% dei pazienti con BPCO avevano una o più malattie croniche comorbide [6] e che l'età più avanzata e lo stato socioeconomico più basso si associavano ad una maggior comorbidità. Per quanto riguarda la ricerca italiana, lo studio Sa.R.A. (Salute Respiratoria nell'Anziano) ha fornito dati importanti sulla comorbidità nell'anziano con BPCO. Le patologie che sono risultate più comunemente associate alla BPCO sono: l'ipertensione (23%), l'artrosi (21%), la cardiopatía ischemica (19%), il diabete mellito (11%) e lo scopenso cardiaco (11%) [7]. Tuttavia, queste prevalenze sono probabilmente sottostimate se consideriamo che i pazienti in condizioni

cliniche più gravi non afferivano agli ambulatori per controlli e non sono stati pertanto inclusi nello studio Sa.R.A. Il confronto con altri paesi è reso difficile perché la maggior parte degli studi sulla comorbidità nella BPCO non sono stati condotti specificamente nella popolazione geriatrica. Uno studio recente sulla quantificazione della comorbidità nei pazienti di qualsiasi età con BPCO di nuovo riscontro ha mostrato che angina, cataratta, osteoporosi, fratture, polmoniti e altre infezioni respiratorie avevano un'incidenza >1% ad un anno dalla diagnosi di BPCO (l'incidenza più elevata era rappresentata dall'angina con un 4%) e che pazienti con BPCO avevano un rischio aumentato di eventi avversi rispetto ai controlli [8]. Mapel e colleghi hanno valutato la comorbidità in un campione di pazienti con BPCO riscontrando una maggiore prevalenza di coronaropatie, scompenso cardiaco, neoplasie, problemi neurologici e gastroenterici rispetto ai controlli. I pazienti con BPCO erano affetti da una media di 3.7 patologie contro 1.8 dei controlli e utilizzavano circa il doppio delle risorse sanitarie [9]. In uno studio su pazienti italiani ricoverati per BPCO riacutizzata, gli autori riportavano che le comorbidità più frequentemente riscontrate erano l'ipertensione (28%), il diabete mellito (14%), e la cardiopatia ischemica (10%) [10].

Comorbidità specifiche

BPCO e infiammazione

Il concetto di BPCO come malattia infiammatoria è ormai largamente accettato. La BPCO, infatti, si caratterizza per un'inadeguata, eccessiva risposta infiammatoria al fumo di sigaretta e non solo, che non si limita al polmone ma che diventa sistemica. Un paradigma biologico accettato è che il fumo di sigaretta causi una diffusa infiammazione neutrofila delle vie aeree che favorisce lo sviluppo della BPCO con conseguente riduzione della funzione respiratoria. Inoltre, il fumo di

sigaretta di per sé è un'importante causa di infiammazione sistemica, mediante la stimolazione del sistema ematopoietico con il rilascio di polimorfonucleati, la generazione di stress ossidativo, la stimolazione della cascata della coagulazione e un danno endoteliale diretto [11]. L'infiammazione sistemica spiega perché pazienti affetti da BPCO spesso abbiano altre patologie croniche come quelle cardiovascolari o metaboliche con o senza altri fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, iperlipidemia e obesità [11]. L'infiammazione sistemica è stata studiata come fattore favorente il processo aterosclerotico che potrebbe contribuire alla elevata prevalenza delle malattie cardiovascolari associate alla BPCO. Nonostante la patogenesi dell'aterosclerosi sia molto complessa e multifattoriale, l'infiammazione di basso grado sistemica è uno dei potenziali fattori scatenanti la formazione della placca [12]. Inoltre, l'infiammazione sistemica potrebbe collegare la BPCO anche ad altre patologie quali l'osteoporosi, il diabete e la sarcopenia [13]. Durante uno stato infiammatorio sistemico come quello che si riscontra nella BPCO, l'endotelio sovra-esprime molecole di adesione superficiali che permettono ai globuli bianchi di aderire alla superficie, danneggiare l'endotelio e causare una serie di reazioni infiammatorie. Tali reazioni a loro volta sono amplificate da molecole quali la proteina C reattiva. I livelli sierici di proteina C sono un fattore di rischio indipendente per morbilità e mortalità cardiovascolare [14]. Il processo infiammatorio attivo nella BPCO è confermato da studi che mostrano proprio un aumento della proteina C reattiva e di fibrinogeno nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli [15]. Diversi lavori hanno dimostrato che i livelli circolanti di proteina C e altri marker di infiammazione sistemica sono risultati predittivi di mortalità per ogni causa e per cause cardiovascolari nei pazienti con BPCO. Uno studio recente ha

dimostrato un effetto additivo di un ridotto FEV1 e dell'essere attivi fumatori sui livelli di proteina C [16].

BPCO e malattie cardiovascolari

La comorbidità cardiovascolare nell'anziano con BPCO è elevata non solo a causa dell'infiammazione sistemica, ma anche per il comune fattore di rischio rappresentato dal tabagismo. Pazienti con BPCO hanno un rischio maggiore di ammalarsi di scompenso cardiaco congestizio, aritmie e infarto del miocardio [17]. Individui con ostruzione moderata-severa delle vie aeree hanno una prevalenza maggiore di alterazioni ischemiche all'elettrocardiogramma [15]. Sebbene la relazione fra le due malattie non sia stata ancora del tutto chiarita, studi sui biomarkers aiutano; la troponina può aumentare durante riacutizzazioni di BPCO e si correla con la mortalità a breve e a lungo termine. All'inizio si pensava ad una comorbidità semplice; il lungo periodo di malattia preclinica ha spesso confuso la relazione fra le due patologie. In realtà, il fumo è sempre stato un fattore confondente. È stato inoltre suggerito un possibile ruolo additivo dell'infiammazione sistemica e dell'ostruzione delle vie aeree sul rischio di eventi cardiovascolari [15]. Uno studio condotto su pazienti ultrasessantacinquenni affetti da BPCO, ha messo in luce una importante sottostima delle malattie cardiovascolari associate a BPCO: circa il 20% dei pazienti avevano, infatti, uno scompenso cardiaco non diagnosticato [18]. D'altro canto la prevalenza di BPCO in pazienti con scompenso cardiaco con riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è stata valutata attorno al 39% [19]. Oltre ai possibili meccanismi infiammatori già descritti i pazienti con BPCO hanno comunemente ipertensione polmonare che può portare a scompenso cardiaco destro prima e sinistro poi. Nella pratica clinica dovrebbe essere sempre ricercato uno scompenso cardiaco quando i sintomi del paziente persistono nonostante una terapia

ottimale per la BPCO [20]. Infatti, nel paziente anziano in cui spesso è già difficile distinguere sintomi e segni delle molteplici malattie da cui sono affetti, il problema della sottostima di alcune patologie comorbide potrebbe essere particolarmente rilevante.

In pazienti anziani le malattie cardiovascolari associate alla BPCO comportano non pochi problemi, soprattutto per quanto riguarda le decisioni terapeutiche. Infatti, una cardiopatia ischemica innalza il livello di PaO₂ considerato sufficiente per la prescrizione dell'ossigeno-terapia [21] e farmaci come la digitale, i teofillinici e i beta2-agonisti possono causare eventi avversi in soggetti con una cardiopatia di base associata a BPCO. Inoltre, sembra che la comorbidità cardiovascolare rappresenti più del 40% delle cause di ospedalizzazione, mentre i problemi respiratori solo il 14%[22].

BPCO e tumore al polmone

Considerando che il tumore al polmone rappresenta una delle cause di morte più frequenti nei pazienti affetti da BPCO e che l'età media della diagnosi di tumore al polmone è circa 70 anni, è facile rendersi conto della rilevanza di tale patologia nell'anziano. La BPCO è un fattore di rischio indipendente per il carcinoma broncogeno; la bronchite cronica e l'enfisema aumentano di circa 2-5 volte il rischio di sviluppare un tumore al polmone rispetto ai fumatori senza BPCO [23]. Una chiara correlazione inversa tra entità della broncoostruzione e rischio di carcinoma broncogeno è stata dimostrata da uno studio con follow-up ultraventennale condotto su un'ampia popolazione statunitense [23]. Una parziale spiegazione del legame fra BPCO e tumore al polmone è fatta risalire alla comune esposizione al fumo di sigaretta. Tuttavia, per ogni livello di esposizione al fumo, i pazienti con BPCO hanno un rischio maggiore di tumore al polmone rispetto ai fumatori con funzione respiratoria normale [24]. Inoltre, anche

dopo aver smesso di fumare il rischio di tumore al polmone rimane elevato in pazienti con BPCO, sebbene inferiore rispetto a quello dei fumatori. Poiché il fumo di tabacco induce uno stato infiammatorio cronico, è stato suggerito un possibile ruolo dell'infiammazione come meccanismo causale sia per l'insorgenza della BPCO che del tumore al polmone [25]. Tale ipotesi era già stata suggerita da Virchow nel lontano 1860. Esistono molteplici esempi in altri organi del corpo riguardo gli effetti dell'infiammazione cronica sullo sviluppo di tumore: rettocolite ulcerosa e tumore al colon, epatite cronica e epatocarcinoma, pancreatite cronica e carcinoma al pancreas. Studi sperimentali suggeriscono che il fumo aumenta la produzione di alcune citochine che a loro volta aumentano l'attività enzimatica della cicloossigenasi COX-2. I prodotti della COX-2 possono promuovere l'attività infiammatoria attivando una iperproduzione di alcune citochine (IL-6, IL-8, IL-10) che interferiscono con le attività cellulari riparative e promuovono l'angiogenesi [26]. A livello molecolare, l'attivazione del fattore nucleare (NF)-kB potrebbe essere importante sia per l'insorgenza di tumore al polmone che di BPCO [27]. Infatti l'attivazione del (NF)-kB nei macrofagi e nelle cellule epiteliali è stata correlata sia con l'infiammazione cronica delle vie aeree che con la resistenza alla chemioterapia e al tumore non a piccole cellule. Un'altra interessante ipotesi riguarda una possibile comune suscettibilità genetica che si basa sull'osservazione che il tumore al polmone e la BPCO tendono ad avere una aggregazione familiare indipendentemente dal fumo di sigaretta [28].

Recentemente è stato ipotizzato che corticosteroidi somministrati per via inalatoria potrebbero diminuire il rischio di tumore al polmone in modalità dose-dipendente. Parimon e colleghi hanno valutato più di 10474 pazienti con COPD in terapia con corticosteroidi inalatori e hanno

dimostrato una correlazione fra dose di corticosteroidi inalati e riduzione del rischio di tumore al polmone [29], ma tale osservazione richiede ulteriori conferme.

BPCO e depressione

La prevalenza di depressione nell'anziano è più elevata rispetto al giovane adulto, con variazioni fra l'8 e il 23% negli anziani residenti in comunità [30]; inoltre, sia il disturbo depressivo sia quello ansioso tendono ad accompagnare spesso una malattia cronica. Per tali motivi, gli anziani affetti da BPCO sono particolarmente a rischio di sviluppare depressione e ansia. Nella nostra Unità di Geriatria i pazienti ospedalizzati con BPCO avevano una comorbidità ansioso-depressiva nel 23% dei casi. Tuttavia, uno studio recente condotto su un'ampia popolazione di BPCO con età media di circa 65 anni ha rivelato che sintomi di deflessione del tono dell'umore o di ansia erano presenti, in base agli strumenti diagnostici utilizzati, in una percentuale fra il 65 e l'80% di soggetti con BPCO e che solo il 31% di essi riceveva un trattamento adeguato [31]. Sebbene l'origine della depressione nella BPCO sia ancora poco chiara, sono state formulate varie ipotesi. La prima si basa sulla considerazione che adolescenti con predisposizione genetica alla depressione siano più inclini a iniziare a fumare e ad essere affetti da BPCO e depressione in comorbidità. Un'ipotesi recente suggerisce che sia proprio la BPCO a causare direttamente la depressione, in particolare nell'anziano, tramite una ridotta saturazione arteriosa di ossigeno che associata a ipoperfusione cerebrale causa alterazioni della sostanza bianca cerebrale che potrebbero essere causa a loro volta della depressione [32].

Considerando che in età geriatrica la depressione è già di per sé spesso sottodiagnosticata e sottotrattata, risulta facile immaginare che l'anziano con BPCO sia soggetto a rischio e che debba essere attentamente e costantemente valutato dal

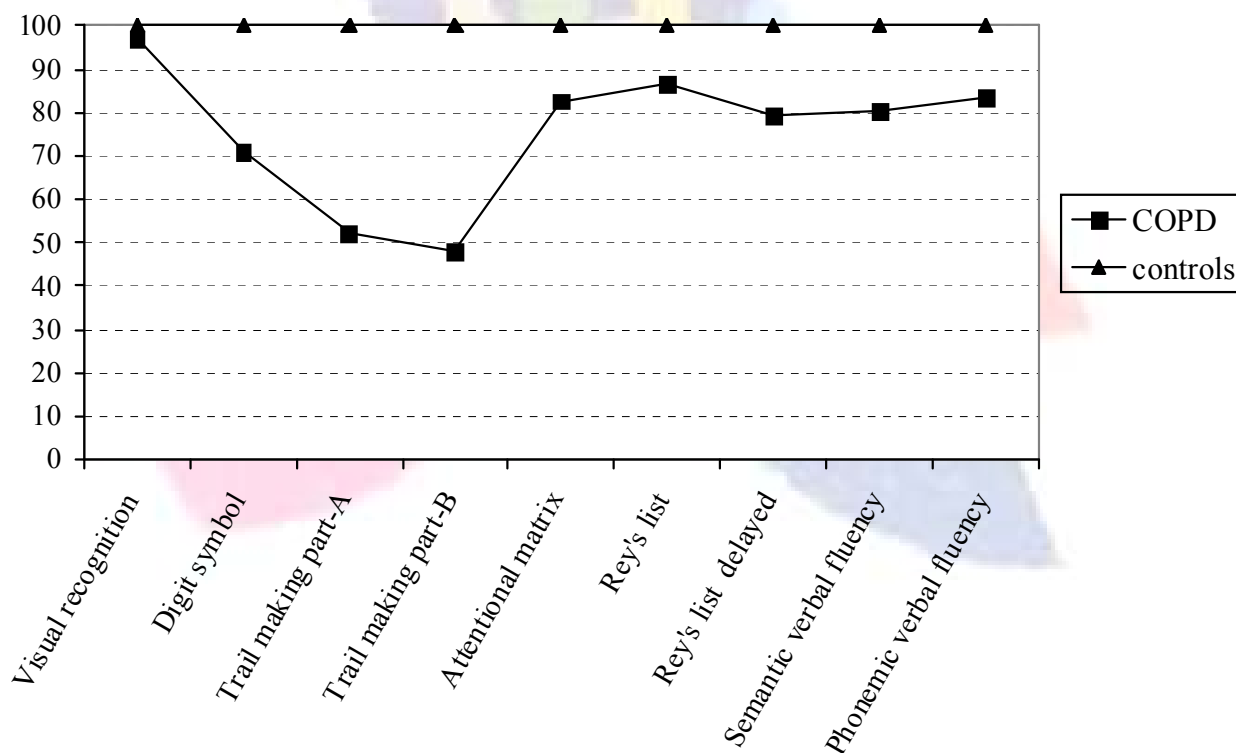
punto di vista neuropsichiatrico. La depressione nell'anziano con BPCO può contribuire a percepire peggiore la qualità della vita, ad avere una ridotta tolleranza allo sforzo, alla disabilità, ad avvertire di più la dispnea e l'astenia, a diminuire la compliance alla terapia e aumentare il rischio di eventi avversi. Inoltre, è stato stimato che i costi per il trattamento medico dei pazienti con BPCO e depressione sono dal 50 al 100% più elevati rispetto a quelli dei pazienti con BPCO ma senza depressione [33].

BPCO e decadimento cognitivo

Un' associazione fra BPCO, ipossiemia e decadimento cognitivo negli anziani è stata ipotizzata in vari studi. Sono stati riportati

deficit nel pensiero astratto, nelle funzioni verbali, nella memoria [34]. In particolare, è stato evidenziato un pattern specifico di decadimento cognitivo caratterizzato da compromissione delle funzioni mnesiche e verbali [35]. Un nostro studio condotto su pazienti anziani con BPCO, ma altrimenti sani, ha dimostrato una lieve riduzione del punteggio nei tests neuropsicologici in quasi tutte le aree cognitive esplorate rispetto a controlli non BPCO, e che un maggior numero di sintomi depressivi correlava con un punteggio inferiore alla maggior parte dei tests (Figura 1) [36].

Figura 1. Profilo neuropsicologico dei pazienti con BPCO. Il grafico è stato disegnato assumendo il punteggio mediano di ciascun test eseguito dai controlli uguale a 100, e quello dei pazienti con BPCO come sua frazione.



Nonostante lo studio sia stato condotto su un campione ridotto di pazienti, questo risultato suggerisce che il decadimento cognitivo lieve e i sintomi depressivi nell'anziano con BPCO potrebbero essere

espressione dello stesso processo patologico.

Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare il riscontro di declino cognitivo in pazienti con BPCO. Alcuni autori hanno suggerito che i deficit neuropsicologici

potrebbero essere dovuti ad un meccanismo deficitario funzionale ipossico, piuttosto che ad un danno strutturale cerebrale [37]. Studi diversi non concordano su livelli di ipossiemia e alterazioni cognitive, ma una review recente suggerisce che i disturbi cognitivi siano lievi in pazienti senza ipossiemia rispetto all'incidenza degli stessi in pazienti con ipossiemia [38]. Altri autori hanno chiamato in causa la sintesi di monoamine cerebrali e acetilcolina che sono molto sensibili alle variazioni di PaO₂ cerebrale e che sono coinvolti nella regolazione delle funzioni cognitive. Usando la risonanza magnetica e la SPECT è possibile dimostrare tali anomalie metaboliche cerebrali in individui con BPCO [37, 39]. Altri ancora hanno specificato come l'ipossiemia, l'ipercapnia, il fumo, le malattie comorbide associate, in particolare quelle cardiovascolari, non possano spiegare completamente il decadimento cognitivo nel paziente affetto da BPCO [38] che necessita quindi di ulteriori studi.

BPCO e osteoporosi

Il sistema muscolo-scheletrico è fra i sistemi extra-polmonari quello più frequentemente colpito dalla BPCO. Inizialmente, lo studio degli effetti della BPCO sul sistema muscolare e scheletrico è stato indagato separatamente e reso complesso a causa dagli effetti sull'osso della terapia corticosteroidica. La prevalenza di osteoporosi è elevata nei BPCO e si associa ad una maggiore incidenza di fratture vertebrali e femorali [40]. La sarcopenia è un reperto frequente nella BPCO moderata-grave; è dovuta allo stato infiammatorio sistemico, alla inattività fisica, allo stress ossidativo, all'ipossiemia e ipercapnia, alla malnutrizione e ai farmaci stessi assunti per il trattamento della malattia polmonare. Inoltre, il metabolismo proteico è significativamente alterato nella BPCO con un aumento della degradazione delle proteine muscolari. Un aumento nel spesa energetica a riposo è presente nei pazienti

con BPCO non accompagnato da un adeguato aumento dell'introito calorico.

Un contributo importante deriva dallo studio di Bolton e colleghi che hanno dimostrato che la perdita di densità ossea e di massa magra sono correlati e spesso misconosciuti nei BPCO con normale indice di massa corporea (IMC) [41]. In questo studio il 41% dei pazienti con BPCO aveva una diminuzione della massa magra dei quali la metà con IMC normale e il 32% osteoporosi. Tramite la misurazione di tre indici: - markers dell'infiammazione (IL-6 e TNF- α), - markers di degradazione di proteine cellulari (pseudo-uridina urinaria), e - markers di scissione del collagene osseo (N-telepeptide del collagene I), gli autori concludono che nei pazienti con BPCO vi è una stretta correlazione fra perdita di massa magra e di densità ossea, che potrebbero essere dovuti a meccanismi comuni di proteolisi. L'ipotesi è supportata dalla correlazione fra markers urinari di degradazione cellulare e ossea.

BPCO e anemia

L'attenzione sull'anemia nella BPCO ha richiamato attenzione solo negli ultimi anni, forse poiché tradizionalmente la BPCO viene associata alla poliglobulia. La prevalenza di anemia nella BPCO è elevata, interessa mediamente il 10-15% dei pazienti (con range negli studi fra 8-23%) e si associa ad un aumento dei livelli di eritropoietina. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere in una resistenza all'eritropoietina mediata da meccanismi infiammatori [42]. Inoltre, uno studio condotto in Francia su oltre 2500 pazienti con BPCO al momento della prescrizione di ossigenoterapia a lungo termine, ha evidenziato che l'ematokrito è un predittore indipendente di sopravvivenza, di tasso e durata delle ospedalizzazioni [43]. In uno studio statunitense su oltre 132000 pazienti con BPCO, in cui la prevalenza di anemia è risultata del 21%, i BPCO con anemia sono risultati più anziani, affetti da maggiore comorbidità e utilizzatori di più risorse

sanitarie rispetto ai BPCO senza anemia [44]. Infine in pazienti con BPCO stabile e anemia avevano un valore più elevato di MRC dyspnoea score, una ridotta performance al 6-MWT (six minutes walking test) e una ridotta sopravvivenza mediana, indicativi di anemia come fattore di rischio indipendente per ridotta capacità funzionale [45].

BPCO, comorbidità e mortalità.

E' stato stimato che la BPCO sia stata la quarta causa di morte nel 2000 [46] e che sarà la terza nel 2020 [47]. L'evidenza che la BPCO sia malattia complessa che implica molto di più che l'ostruzione delle vie aeree, ha modificato i fattori prognostici della malattia. Fino a poco tempo fa il rischio di morte era valutato sulla base del FEV₁. Celli e colleghi hanno valutato diverse variabili predittive di mortalità a un anno in pazienti BPCO, riscontrando che oltre il FEV₁ anche l'Indice di Massa Corporea e la distanza percorsa in 6 minuti avevano la relazione più forte [48]. Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) sull'effetto di salmeterolo e fluticasone sulla sopravvivenza nella BPCO. Gli autori hanno studiato gli effetti su più di 6000 pazienti della somministrazione del solo salmeterolo, solo fluticasone, la loro associazione, o placebo durante i tre anni del trial clinico. I risultati indicano una significativa diminuzione nel numero di riacutizzazioni annuali e un miglioramento dei valori spirometrici nel sottogruppo di pazienti trattati con l'associazione rispetto al placebo, ma non si raggiunge la significatività nella diminuzione del rischio di mortalità [49]. Quindi, il trial fallisce il suo obiettivo primario: la terapia di associazione non offre benefici addizionali in termini di sopravvivenza. Molto attesi sono i risultati dello studio UPLIFT su terapia con tiotropio e sopravvivenza nella BPCO.

Per quanto riguarda il rapporto fra comorbidità e prognosi, l'analisi è differente

se si considera la prognosi della BPCO riacutizzata o quella a lungo termine della BPCO stabile.

La riacutizzazione della BPCO gioca un ruolo importante nella progressione e mortalità per questa malattia cronica. Pazienti con più ridotta funzione respiratoria sono soggetti a più riacutizzazioni e frequenti riacutizzazioni diminuiscono a loro volta la funzione respiratoria. Molti episodi di riacutizzazione non hanno una causa evidente, e il campo di ricerca sul ruolo delle patologie comorbide nello sviluppo delle riacutizzazioni è ancora aperto. Uno studio che ha studiato la correlazione fra comorbidità e durata della degenza ospedaliera per BPCO riacutizzata ha evidenziato che la presenza di 3+ malattie comorbide è un fattore di rischio per un lungo periodo di ospedalizzazione [50]. Alcuni studi hanno utilizzato l'Indice di Charlson [51] per definire la comorbidità. Uno studio di 135 pazienti ospedalizzati per BPCO riacutizzata ha identificato nella comorbidità un fattore indipendente predittivo di mortalità. Lo scompenso cardiaco era la patologia più frequentemente associata alla BPCO nei pazienti deceduti [52]. In particolare, i pazienti con un Indice di Charlson ≥ 3 avevano un rischio di mortalità doppio rispetto ai pazienti con comorbidità inferiore. In un altro studio che valutava fattori correlati alla mortalità intraospedaliera in un ampio campione di pazienti ricoverati per BPCO riacutizzata, una versione modificata dell'Indice di Charlson indicativa della presenza di almeno quattro patologie comorbide è risultata associata ad un rischio cinque volte maggiore di mortalità rispetto ai BPCO senza alcuna comorbidità [53]. Una valutazione interessante condotta su circa 47 milioni di diagnosi di dimissione ospedaliera degli Stati Uniti dal 1979 al 2001 ha messo in luce che la mortalità intraospedaliera di molte malattie era maggiore in pazienti affetti da BPCO rispetto a chi non

ne era affetto [54]. Inoltre, la diagnosi di BPCO era associata ad un rischio maggiore di mortalità per polmonite, scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria e neoplasie polmonari.

Queste stime sono probabilmente inferiori alla realtà. Infatti, la mortalità BPCO-correlata è sottostimata a causa delle difficoltà associate alla identificazione di una precisa causa di morte. Un esempio è fornito dagli studi emergenti su embolia polmonare e BPCO. Sembra che i pazienti ospedalizzati per BPCO riacutizzata di origine sconosciuta abbiano in un discreto numero di casi (25%) una embolia polmonare [55]. L'embolia polmonare potrebbe rappresentare una causa di morte in pazienti con BPCO con una frequenza molto maggiore rispetto a quella riportata fino ad ora in letteratura.

Molta attenzione è stata prestata alla prognosi a lungo termine della BPCO. Quello che è emerso è che le cause di morte nei pazienti con BPCO variano a seconda della gravità dell'ostruzione delle vie aeree. Nei soggetti con BPCO lieve-moderata le cause di morte più frequentemente riportate in letteratura sono il tumore al polmone e le malattie cardiovascolari, mentre nei pazienti con BPCO grave, l'insufficienza respiratoria è la causa principale di mortalità. Tuttavia anche in questo ultimo gruppo di pazienti, la comorbidità gioca un ruolo non minore. L'analisi di un sottogruppo di pazienti con BPCO inclusi nello studio SUPPORT (Study to Understand Prognoses and preferences for Outcomes and Risks of Treatments) mostra come la sopravvivenza sia legata non solo alla severità della malattia di base, ma anche alla presenza di scompenso cardiaco, cuore polmonare cronico, deficit nutrizionale e disabilità funzionale, suggerendo che la comorbidità gioca un ruolo importante anche nelle morti cosiddette "BPCO-specifiche" [56].

Antonelli Incalzi e colleghi hanno mostrato che fattori predittivi di mortalità a 5 anni in

soggetti con età media di 67 anni, oltre al FEV1 e all'età, erano alcune comorbidità specifiche quali insufficienza renale cronica, segni elettrocardiografici di cardiopatia ischemica e ipertrofia ventricolare destra (Tabella 2) [10].

Tabella 2. Comorbidità e rischio di morte a 5 anni dalla dimissione dopo riacutizzazione della BPCO (modificata da Antonelli Incalzi et al.1997) [10].

Variabile	Score
Insufficienza renale cronica	10
Segni ECG-grafici di ipertrofia o sovraccarico ventricolare destro	9.7
FEV1<590mL	6.7
Segni ECG-grafici di cardiopatia ischemica	5.7
Età*	0.62

*per anno

La somma dei punteggi identifica diverse categorie di rischio. Il valore di 48 predice la mortalità con sensibilità del 63.4% e specificità del 76.6%.

Implicazioni cliniche

La presenza di comorbidità nella BPCO non solo ha valore prognostico ma implica una serie di conseguenze sul piano del trattamento medico. Fino ad ora il trattamento si è sempre basato su bronchi e polmoni e sui sintomi primari della malattia. Tuttavia è stato dimostrato che il trattamento delle comorbidità nella BPCO ha effetti positivi sull'andamento della malattia [57]. Questo comporta l'obbligo della ricerca della BPCO in corso di altre malattie croniche, della ricerca di altre malattie in corso di BPCO, della valutazione del peso di ogni morbilità sullo stato di salute globale del malato e infine della integrazione e individualizzazione delle terapie. Infatti i farmaci a disposizione sono solitamente diretti verso organi e malattie specifiche; se si considera che lo spettro delle comorbidità nella BPCO comprende numerose malattie, è facile immaginare come si possa sfociare

in una politerapia. In teoria rimedi contro l'infiammazione potrebbero essere efficaci, come la cessazione del fumo di sigaretta. La cessazione del fumo di sigaretta e l'ossigenoterapia in pazienti con severa ipossiemia si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti con BPCO [58,59], riducendo la mortalità per tumore al polmone, e per malattie cardiovascolari, aritmie e morte improvvisa.

Conclusioni

Nell'ultimo decennio l'interesse per la BPCO è letteralmente 'esploso': ne è testimonianza, tra le tante [60], il recente *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* di Robert Stockley e collaboratori [61]. La BPCO ha cambiato volto, al punto che si rischia di dimenticare che è una condizione patologica che 'nasce e si sviluppa' dentro il polmone.

Hanno contribuito a questo cambiamento:

- l'ingresso della biologia in clinica (e la conseguente dimostrazione dell'esistenza di una cronica flogosi 'low-grade')
- il crescente interesse per le 'manifestazioni sistemiche' della

malattia e il conseguente tentativo di individuarne il sottile filo conduttore che le lega e di definirne il peso nella sua storia naturale

- la riconosciuta, notevole, rilevanza delle sue riacutizzazioni
- l'interesse, crescente, della medicina respiratoria in età geriatrica che molto ha contribuito ad allargarne i confini

Molta strada è stata percorsa. Ora, tutto ciò che di nuovo è stato evidenziato deve 'sedimentare' prima di diventare informazione certa. Riteniamo che questo possa essere l'obiettivo dei prossimi anni.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il Professor Vittorio Grassi per i preziosi suggerimenti e il quotidiano supporto.

Bibliografia

1. ISTAT. Cause di morte, anno 1994. Edizione 1997.
2. World Health Organization. The World Health Report 2003-Shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
3. World Health Organization. WHO Strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
4. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract.* 1996; 2(2): 65-70.
5. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28(6): 1245-1257.
6. O'Kelly S, Smith SM, Lane S, Teljeur C, O'Dowd T. Chronic respiratory disease and multimorbidity: prevalence and impact in a general practice setting. *Respir Med* 2011;105:236-242.
7. Incalzi RA, Bellia V, Catalano F, et al. Evaluation of health outcomes in elderly

patients with asthma and COPD by using disease-specific and generic instruments: the Salute Respiratoria nell'Anziano (Sa.R.A.) Study. *Chest* 2001; 120(3): 734-742.

8. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in the primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-2107.

9. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, et al. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160(17): 2653-2658.

10. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10(12): 2794-2800.

11. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *CHEST* 2011;139(1):165-173.

12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340(2): 115-126.

13. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010;65:930-936.

14. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-369.

15. Sin DD, Paul Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107(11): 1514-1519.

16. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127(2): 558-564.

17. Curkendall SM, Deluise C, Jones Jk, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16(1): 63-70.

18. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331(7529): 1379.

19. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008;155:521-5.

20. Hannink JDC, van Helvoort HAC, Dekhuijzen PNR, Heijdra YF. Heart failure and COPD: Partners in crime? *Respirology* 2010;15:895-901.

21. Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(2): 81-86.

22. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL. Hospitalization and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-339.

23. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163(12): 1475-1480.

24. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105(4): 503-507.
25. Petty TL. Are COPD and lung cancer two manifestations of the same disease? *Chest* 2005; 128(4): 1895-1897.
26. O'Byrne KJ, Dagleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85(4): 473-483.
27. Wright JG, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2003; 2(3): 211-219.
28. Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1): 16-22.
29. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 712-719.
30. Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J et al. Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52(6): 543-558.
31. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127(4): 1205-1211.
32. Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(2): 113-117.
33. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. ACCP workshop panel on anxiety and depression in COPD. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134: 435-565.
34. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142(8): 1470-1476.
35. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(2): 418-420.
36. Favalli A, Miozzo A, Cossi S, Marengoni A. Differences in neuropsychological profile between healthy and COPD older persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 (article in press)
37. Shim TS, Lee JH, Kim SY, et al. Cerebral metabolic abnormalities in COPD patients detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 2001; 120(5): 1506-1513.
38. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 913-22.
39. Antonelli Incalzi R, Marra C, Giordano A, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease- a neuropsychological and spect study. *J Neurol* 2003; 250(3): 325-332.
40. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94(11): 1079-1088.
41. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive

pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12): 1286-1293.

42. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127(3): 825-829.

43. Chambellan A, Chailleux E, Similowsky T et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128(3): 1201-1208.

44. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc* 2006; 4: 17.

45. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 923-929.

46. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.

47. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-1504.

48. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-1012.

49. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(8): 775-789.

50. Incalzi RA, Pedone C, Onder G, et al. Predicting length of stay of older patients with exacerbated chronic obstructive

pulmonary disease. *Aging (Milano)* 2001; 13(1): 49-57.

51. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.

52. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1441-1448.

53. Patil SP, Krishan JA, Lechtzin N, et al. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(10): 1180-1186.

54. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128(4): 2005-2011.

55. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006; 144(6): 390-6.

56. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 pt 1): 959-967.

57. Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(8): 857-64.

58. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation



intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 233-239.

59. Górecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52(8): 674-679.

60. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.

61. Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B (Eds). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Blackwell Pub 2007

