

RESPONSABILE SCIENTIFICO:  
Dr Sergio Harari



# Non solo polmone: le comorbidità

Davide Elia

# Introduzione

Tutti gli studi condotti finora sui pazienti con BPCO sono concordi nell'affermare che sia la mortalità che la morbidità in tale patologia sia in incremento.

Dal 2020 si pensa che la BPCO causerà oltre 6 milioni di morti annui nel mondo divenendo in tal modo la III causa di morte.

Per un maschio con età > 50aa, non affetto da BPCO, si stima che il rischio di svilupparla nei 40 aa successivi sia del 40%

L'IPF è una patologia progressiva con una prognosi sfavorevole che colpisce in media popolazione di età > 60 aa e pertanto spesso si associa ha diverse comorbidità

Ad oggi è difficile comprendere bene l'effettiva frequenza di comorbidità in corso di IPF e una conoscenza più approfondita potrebbe standardizzare le cure per questi pazienti

# Cosa vuol dire Comorbidità?

Il termine comorbidità, negli anni 70, è stato definito come «*qualsiasi entità clinicamente distinta che si verifica nel corso della patologia in studio (malattia indice)*».

Il problema è come individuare quale delle multiple condizioni cliniche possa essere individuata come la *malattia indice* con cui tutte le altre possono interagire o se piuttosto tutte queste malattie coincidono solo casualmente.

Starfield ha quindi ha definito la comorbidità come «*la simultanea presenza di multiple condizioni patologiche quando ci sia una malattia indice associata ad altre patologie non correlate ad essa*».

Tuttavia il concetto di patologia non associata a quella indice non risulta utile per quelle patologie come la BPCO poiché molte delle malattie che le si associano possono riconoscere una certa correlazione (es. l'infiammazione cronica)

# Multi-morbidità

Recentemente una visione più ampia abbia evidenziato come un paziente possa essere affetto da più malattie, introducendo il concetto di multi-morbidità:

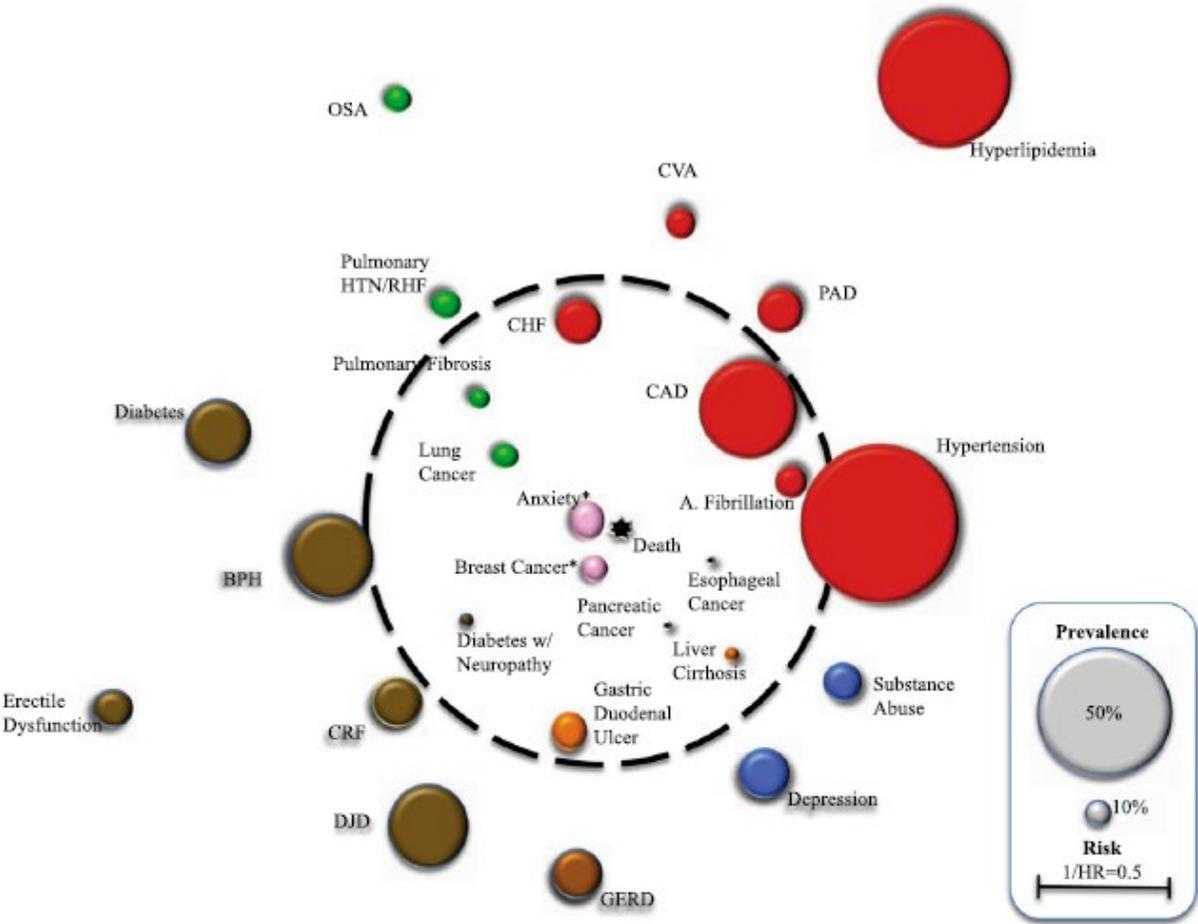
*«co-esistenza di diverse malattie in una stessa persona»*

Questo concetto ha catturato una crescente attenzione in particolare in relazione alla gestione di malattie croniche nella popolazione che invecchia.

# Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Miguel Divo<sup>1</sup>, Claudia Cote<sup>2†</sup>, Juan P. de Torres<sup>3</sup>, Ciro Casanova<sup>4</sup>, Jose M. Marin<sup>5</sup>, Victor Pinto-Plata<sup>1</sup>, Javier Zulueta<sup>3</sup>, Carlos Cabrera<sup>6</sup>, Jorge Zagaceta<sup>3</sup>, Gary Hunninghake<sup>1</sup>, and Bartolome Celli<sup>1</sup>; for the BODE Collaborative Group

In questo studio volto a valutare il rischio di mortalità in pazienti affetti da BPCO seguiti per 4 anni, ha dimostrato come questo fosse più strettamente correlato a patologie coesistenti come ansia, ulcera gastro intestinale e tumori in diversi organi



# Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease

van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Burtin C, Everaerts S, Verhamme P, Boonen S, Gosselink R, Decramer M, Troosters T et al.

Questo studio cross-section caso-controllo analizzava la prevalenza di fattori di rischio cardio-vascolari, metabolici e comorbidità in pazienti BPCO di nuova diagnosi, non fumatori e fumatori non BPCO.

Una considerevole alta prevalenza di patologie coesistenti e di comuni fattori di rischio è stata riscontrata sia nei pazienti BPCO che nei non fumatori, ma in maniera sorprendente la stessa osservazione è stata evidenziata anche nei fumatori non BPCO, evidenziando come questa patologia non sia solo una delle multiple condizioni risultanti da fattori di rischio comuni.

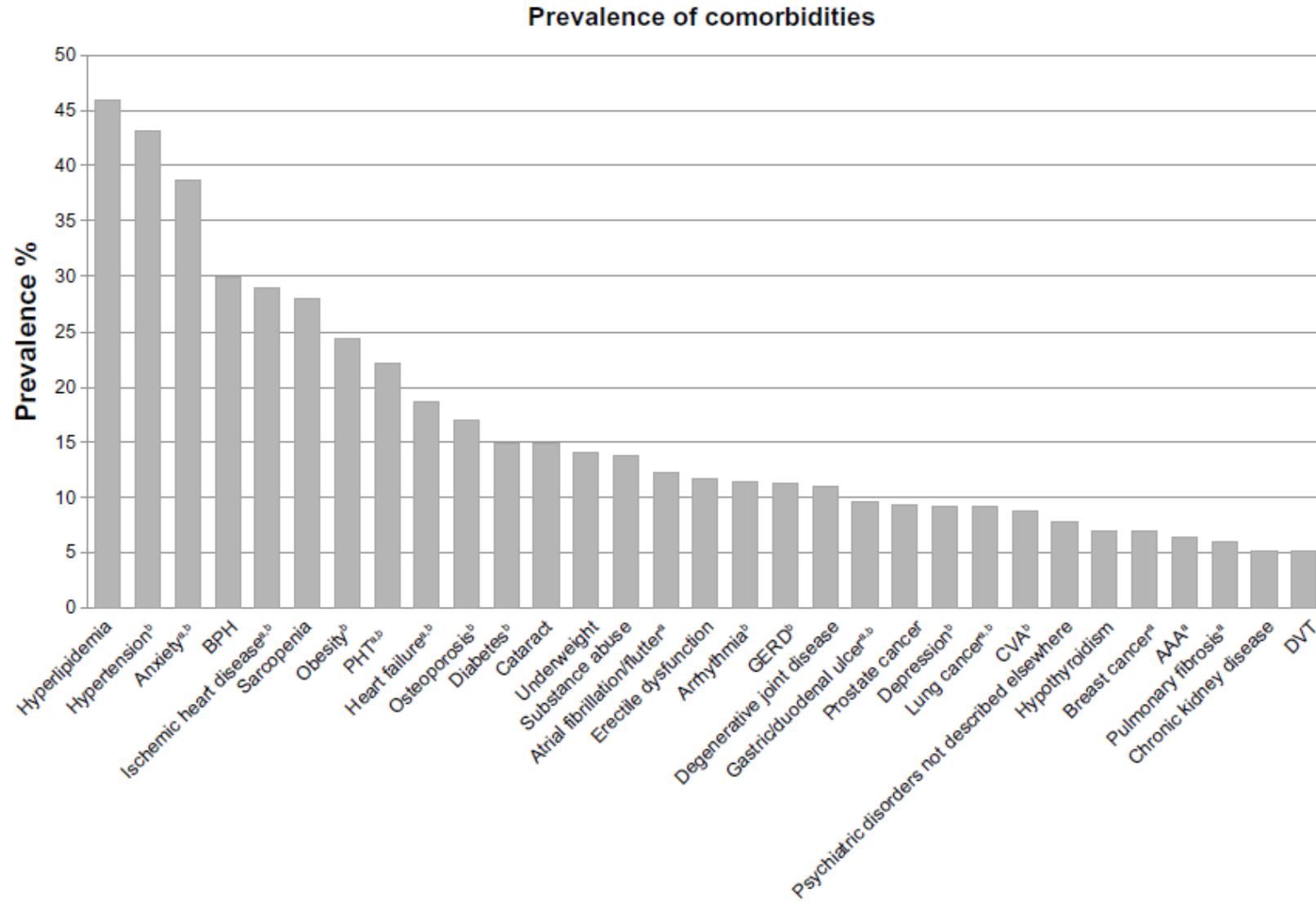
# Quanto sono comuni le comorbidità in BPCO?

In uno studio clinico Vanfleteren et al hanno analizzato le comorbidità di 213 pazienti affetti da BPCO ricoverati in riabilitazione polmonare. Il 97% aveva una almeno una patologia associata e il 53% ne aveva più di 4

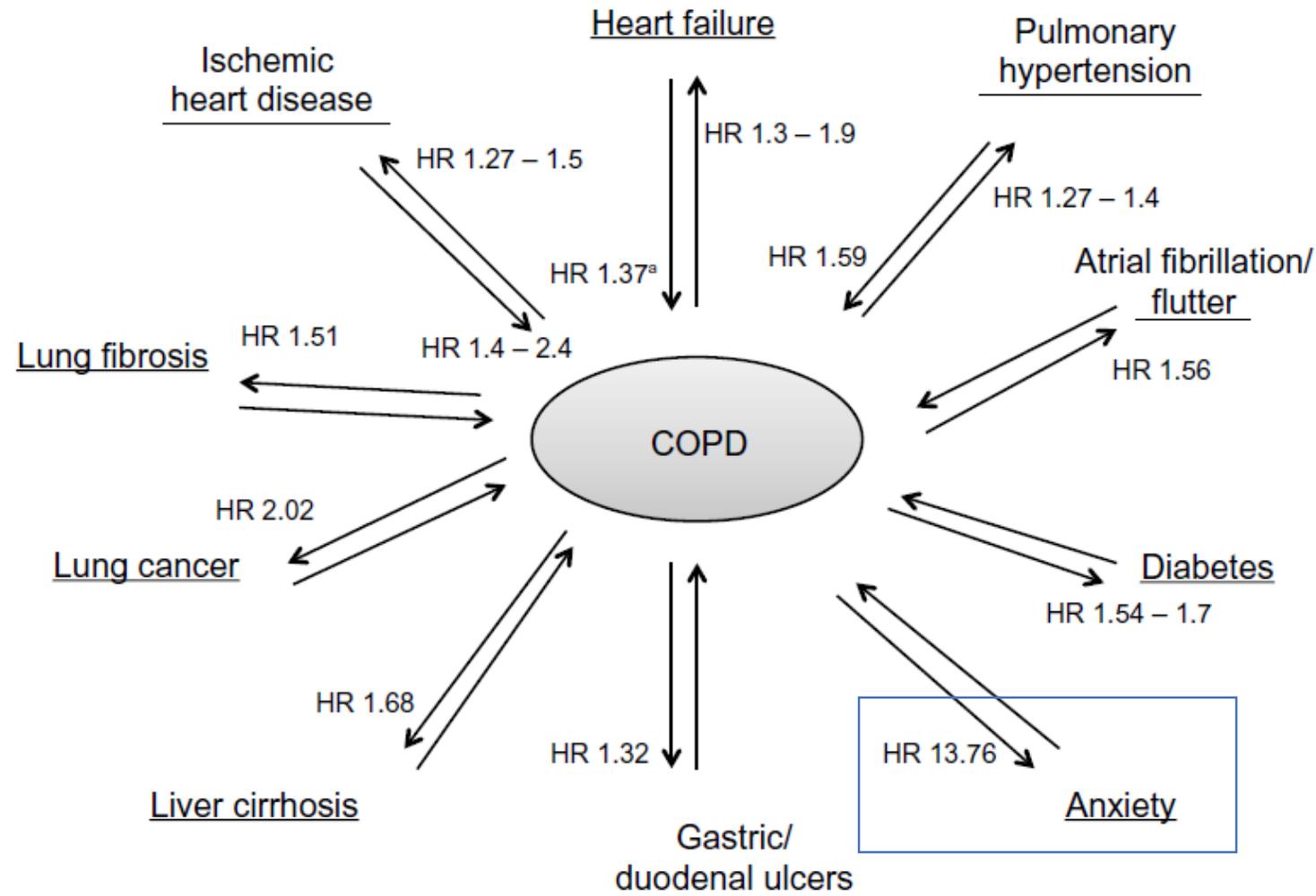
Tuttavia stabilire la vera prevalenza delle comorbidità in pazienti affetti da BPCO è inficiata da diversi fattori confondenti:

- 1)l'esistenza di diversi fattori di rischio associate con altre patologie
- 2)La sottostima dei pazienti affetti da BPCO
- 3)La sotto-diagnosi delle comorbidità

# Prevalenza di comorbidità in BPCO



# Impatto delle comorbidità sulla mortalità in diversi pazienti



# Ansia e depressione

Sono molto comuni in pazienti affetti da BPCO con una prevalenza tra il 6 e il 74% per l'ansia e tra l'8 e l'80% per la depressione.

Una recente meta-analisi ha stabilito una correlazione temporale tra BPCO e diagnosi tardiva di depressione con un rischio aumentato in questi pazienti (RR 1.60, 95%) e maggiormente frequente rispetto ad altre patologie croniche.

I meccanismi patogenetici alla base di questa stretta correlazione non sono del tutto chiari, in particolar modo non è chiaro perché tale rischio sia maggiore in pazienti affetti da BPCO rispetto ad altre malattie croniche

# Ansia e depressione



Ansia e depressione



# Ansia e depressione: terapia



Pochi studi sul trattamento dell'ansia e della depressione in pazienti BPCO

Ad oggi le terapia convenzionali devono essere prese in considerazione nel rispetto delle linee guida locali

Gli antidepressivi triciclici, la mirtazapina e le benzodiazepine vanno evitate soprattutto nei pazienti BPCO più severi poiché inibendo il centro del respiro possono peggiorare l'ipercapnia

La riabilitazione ha dimostrato di ridurre la dispnea e la fatica nel movimento con conseguente riduzione dell'ansia e miglioramento della qualità di vita

# Miocardiotopia ischemica

La prevalenza di miocardiotopia ischemiche in BPCO vanno dal 16 al 53% e includono varie manifestazioni (patologie arteriosa coronariche, angina e infarto miocardico).

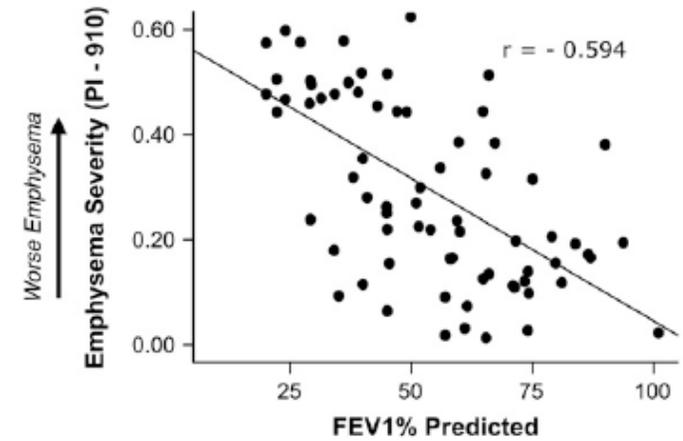
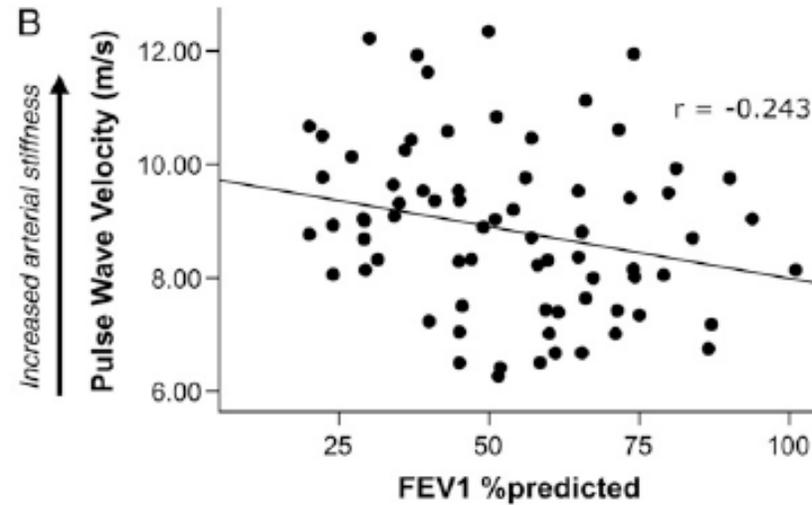
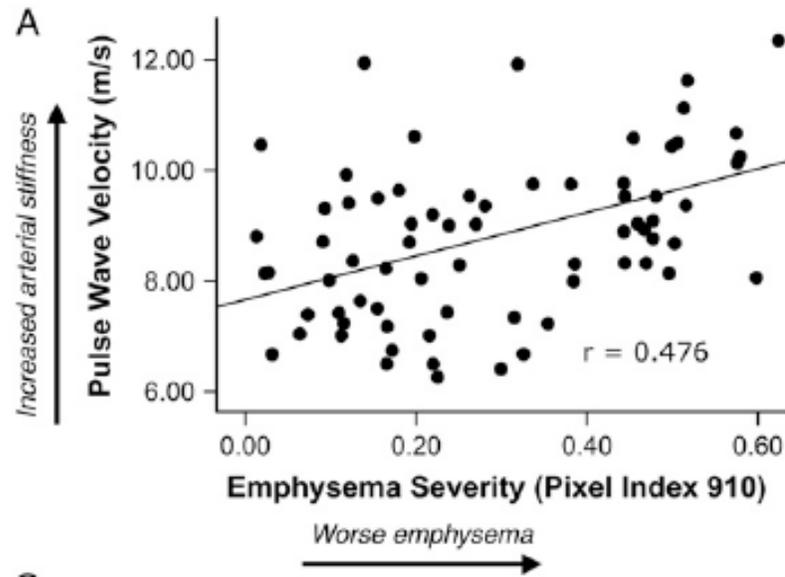
Alcuni studi hanno dimostrato un aumentato rischio di comparsa di miocardiotopie durante e dopo una riacutizzazione di BPCO.

Il meccanismo che giustifichi l'incremento di cardiopatie in BPCO non è del tutto chiaro, ma sicuramente concorre la combinazione di differenti fattori di rischio quali l'infiammazione sistemica, la disfunzione endoteliale arteriosa e l'incremento dell'infiammazione acuta durante e dopo le riacutizzazioni



# Arterial Stiffness Is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

David A. McAllister<sup>1</sup>, John D. Maclay<sup>1</sup>, Nicholas L. Mills<sup>2</sup>, Grant Mair<sup>1</sup>, Joy Miller<sup>1</sup>, David Anderson<sup>1</sup>, David E. Newby<sup>2</sup>, John T. Murchison<sup>3</sup>, and William MacNee<sup>1</sup>



# Terapia

**$\beta$ -bloccanti:** i loro benefici nel trattamento dello scompenso cardiaco e delle cardiopatie ischemiche riducono la mortalità e la morbilità in pazienti BPCO. Quelli cardioselettivi (bisoprololo e metoprololo) sono sicuri da utilizzare in BPCO stabili, tuttavia in pazienti in cui ne è stato prescritto un utilizzo in cronico non è necessaria la sospensione durante le riacutizzazioni.

Bisogna introdurli in terapia con prudenza in pazienti già affetti da grave BPCO

**ACE inibitori:** il loro utilizzo è associato ad una riduzione delle riacutizzazioni e della mortalità. Si pensa che la loro efficacia possa essere secondaria a l'azione antinfiammatoria legata alla riduzione dell'ACE e il conseguente incremento della funzionalità dei muscoli respiratori.

# BPCO-PH: Epidemiologia

La prevalenza dipende dalla severità della patologia di base, ma anche dalla definizione di PH utilizzata e dal metodo diagnostico scelto

Hoffmann et al. hanno dimostrato la presenza di caratteristiche genetiche specifiche correlate allo sviluppo di PH in BPCO.

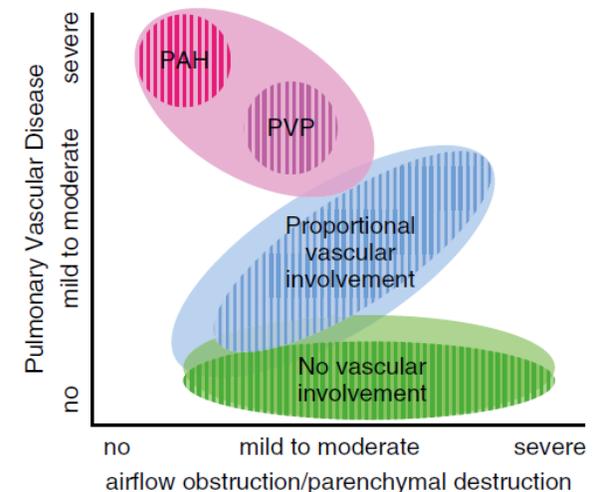
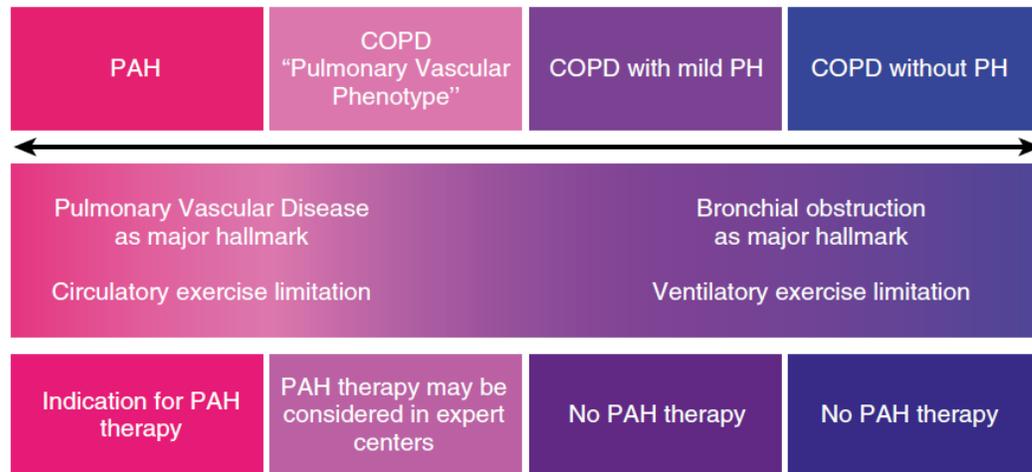
Diversi studi in pazienti Gruppo GOLD IV hanno mostrato la presenza di mPAP >20 mmHg fino al 90% dei pazienti, ma solo 1-5% di essi presentava valori di PAPm > 35-40%.

Durante lo svolgimento di esercizio fisico moderato in pazienti con BPCO si evidenziava un rapido incremento della PAPm, suggerendo una perdita della vascolatura polmonare, della distensibilità vascolare e/o del reclutamento capillare.

Inoltre è stato già dimostrato come la presenza di PH sia fortemente associato ad aumentato rischio di mortalità più della variazione di FEV1 o le variazioni degli scambi gassosi. Inoltre un aumento del diametro delle arterie polmonare valutato alla TAC sia un indice predittore di ospedalizzazione secondaria a riacutizzazione di BPCO

# Il paziente BPCO con «fenotipo vascolare polmonare»

- ✓ Ipertensione polmonare precapillare severa
- ✓ Moderate riduzione del flusso delle vie aeree
- ✓ Assenza o lieve ipercapnia
- ✓ DLCO molto ridotta (<45%pred)
- ✓ Limitazione della capacità di esercizio



# BPCO-PH: terapia

La BPCO dovrebbe essere trattata secondo le ultime LG.

Sebbene l'utilizzo di ossigeno sia intuitivamente utile in pazienti ipossiemicici, infatti è stato dimostrato come il suo utilizzo per più di 15 h al giorno produca un lieve decremento della PAPm, in pazienti con moderata desaturazione a riposo (SatO<sub>2</sub> 89-93%) o desaturazione da sforzo (<90% per ≥10 secondi), non consente benefici in termini di sopravvivenza ed ospedalizzazione.

# BPCO-PH: uso di farmaci mirati per la PAH

Effetti benefici sull'emodinamica, valutata con il CCDx, sono stati riscontrati sia con il sildenafil che con il bosentan

Tuttavia gli effetti di tali terapia sulla tolleranza all'esercizio fisico sono controversi: 2 meta analisi hanno dimostrato un miglioramento della 6MWD, mentre una terza ne ha dimostrato la riduzione.

L'insieme di questi studi al momento non fornisce una chiara evidenza di come il miglioramento emodinamico con l'uso di questi farmaci possa essere traslato su un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico e sui sintomi.

La terapia con i vasodilatatori può peggiorare lo scambio dei gas a causa in un'inibizione della vasocostrizione ipossica, incrementato il mismatch VA/Q. Tale peggioramento è stato evidenziato in alcuni studi con il bosentan, mentre non è stata evidenziata alcuna alterazione con l'utilizzo di sildenafil e tadalafil

# BPCO e tumore polmonare

E' stata dimostrata una prevalenza di ca. polmonare nel 9% dei pazienti con BPCO, tuttavia in soggetti con neoplasia polmonare la prevalenza di BPCO era del 50%.

Alla base della correlazione tra BPCO e neoplasie polmonari vi sono predisposizione genetiche, ma anche l'inflammatione cronica indotta dal fumo sembra giocare un ruolo importante, infatti vi è la produzione di diverse citochine proinflammatorie, in particolar modo il *NFKB* è implicata nella patogenesi di entrambe le patologie.

Un altro meccanismo d'azione è guidato dall'attivazione delle metalloproteasi<sup>1</sup>, implicate sia nella degradazione dell'elastina nella patogenesi dell'enfisema ma anche nella distruzione della matrice extra cellulare responsabile della diffusione del tumore

# BPCO e tumore polmonare: terapia

In pazienti affetti da BPCO e neoplasia polmonare la riduzione della funzionalità respiratoria può limitare o impedire l'operabilità qualora possibile.

Paradossalmente dopo l'intervento chirurgico il FEV1 può non risultare diminuito ulteriormente poiché l'intervento chirurgico può provocare una riduzione dell'iperinflazione e del mismatch ventilo/perfusivo.

In questo campo ulteriori studi sarebbero necessari per valutare quali pazienti, nonostante una funzionalità polmonare compromessa, possono beneficiare del trattamento chirurgico.

# BPCO e malattie del metabolismo

La BPCO aumenta il rischio di sviluppo di malattie metaboliche. La prevalenza del DM varia dal 10 al 15%, l'iperlipidemia tra il 36 e il 52% e per l'obesità del 23%

L'esatto meccanismo patogenetico non è chiaro, sicuramente l'infiammazione cronica gioca un ruolo importante, in particolar modo la produzione di TNF $\alpha$  e IL-6, che risultano incrementate sia nell'obesità che nella BPCO e che sono responsabile di un incremento dell'insulino-resistenza.

Non vi sono specifici trattamenti per i pazienti BPCO affetti da patologie metaboliche, tuttavia è importante raccomandare uno scrupoloso utilizzo degli steroidi in caso di riacutizzazione

# Come misurare le comorbidità in BPCO?

La complessità e la frequenza delle comorbidità in BPCO richiedono una valutazione che vada oltre le semplici misure pletismografiche

La correlazione tra FEV1 e rischio di morte risale alla metà del 19° secolo, oggi è bene noto come il FEV1 sia scarsamente correlato con la severità di malattia, la tolleranza all'esercizio fisico e la qualità della vita

Per tale motivo sono stati formulati e validati diversi indici: alcuni considerano principalmente le comorbidità, altri si focalizzano sulla BPCO

# Indici per valutare le comorbidità

## Charlson Comorbidity Index:

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm $\geq 6$ cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if $>5$ y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade  $> 40$  years of age, a score of 1 is added to the above score.  
Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

**CO**morbidity **T**est: 12 comorbidità che presentano un alto rischio di mortalità associato a BPCO. Il punteggio per ciascuno patologia varia da 1 a 6 a seconda dell'Hazard risk.

**C**omorbidity, airway **O**bstruction, **D**yspena, **EX**acerbation: valuta i sintomi del paziente negli ultimi 12 mesi e permette di predire oltre alla mortalità anche il rischio di riammissione in ospedale

# Comorbidità in IPF

Poiché le opzioni terapeutiche per l'IPF sono limitate, l'individuazione delle comorbidità e la loro gestione terapeutica possono modificare il decorso della malattia.

Le principali comorbidità in corso di IPF sono sia respiratorie (BPCO, PH, OSA e tumore polmonare) che non respiratorie (GER, patologie metaboliche e cardiovascolari).

# BPCO e IPF

La prevalenza varia nei diversi studi tra il 6 e il 67%.

La presenza di enfisema alla TAC torace è stata associata ad una ridotta sopravvivenza in uno studio Giapponese

Uno studio messicano ha riscontrato una significativa riduzione della sopravvivenza tra pazienti affetti da enfisema e IPF rispetto a soggetti con sola IPF. Tuttavia correggendo i dati per la presenza di PH, l'enfisema non risultava più essere significativamente associata con la mortalità

# IPF e PH

In pazienti affetti da IPF, una mPAP  $\geq 25$  mmHg è stata riportata tra l'8 e il 15% dei pazienti neo diagnosticati, tuttavia tale prevalenza aumenta nelle forme più avanzate (40-50%) e nelle fasi terminali (>60%).

L'ipertensione polmonare si correla con un incrementato rischio di mortalità ma anche di riacutizzazione di IPF

Ad oggi il trattamento con farmaci specifici per PH non è ancora raccomandato.

Riociguat and Ambrisentan sono entrambi controindicati in tale Gruppo di pazienti e non vi sono evidenze significative sul beneficio di altri antagonisti recettoriali.

I dati sull'utilizzo del sildenafil sono contrastanti ed evidenze sull'uso dei prostanoidi sono limitate per essere raccomandati

# IPF e tumore del polmone

La prevalenza di neoplasie polmonari in corso di IPF è variabile (3-6%).

Difficile la stima della mortalità per la presenza di diversi fattori confondenti nei diversi studi legati alla diversa varietà di tumori, o altre caratteristiche dei pazienti e il tipo di trattamento ricevuto.

Uno studio su un'ampia popolazione ha evidenziato come i pazienti con IPF non affetti da tumore polmonare (1571 pts) avessero una sopravvivenza maggiore rispetto a quelli affetti da neoplasia polmonare (114 pts).

# RGE ed IPF

La prevalenza di RGE in pazienti affetti da IPF è variabile fino tra il 74 e il 94%

Nessuno studio abbia riportato il tasso di mortalità per questi pazienti, tuttavia la sopravvivenza è risultata maggiore in pazienti in terapia con PPI o che si sottoponevano ad intervento di *funduplicatio*.

# Conclusioni

Le comorbidità sono frequenti in pazienti affetti da patologie respiratorie e impattano significativamente sulla loro qualità di vita, sulle riacutizzazioni e la sopravvivenza

I medici devono focalizzare la loro attenzione non solo sulla gestione delle patologie respiratorie, ma anche sul trattamento delle comorbidità

Ci sono diversi limiti da considerare quando si valutano i dati relativi alla BPCO e IPF e alle comorbidità:

a) La maggior parte dei dati proviene da studi osservazionali

b) La prevalenza delle patologie è alterata da diversi fattori confondenti quali la sotto diagnosi della patologia respiratoria in comunità, la sottostima delle comorbidità, e la mancanza di uniformità sulla diagnosi nei diversi studi