

**Università degli Studi di Napoli “Federico II”**



**DOTTORATO DI RICERCA IN  
FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA  
SPERIMENTALE**

*INDIRIZZO IN SCIENZE  
GERONTOLOGICHE*

**XXI Ciclo**

**Coordinatore: Prof. Gianni Marone**

**TESI DI DOTTORATO**

**EFFETTO DELLA COMORBILITÀ SULLA MORTALITÀ A  
LUNGO TERMINE IN SOGGETTI ANZIANI CON  
INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA**

**Tutor**

Ch. mo Prof.  
Pasquale Abete

**Candidato**

Dott.ssa  
Luisa Viati

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>Pag. 3</b>
<b>2. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>Pag. 6</b>
<b>3. RISULTATI.....</b>	<b>Pag. 14</b>
<b>4. DISCUSSIONE.....</b>	<b>Pag. 20</b>
<b>5. CONCLUSIONI.....</b>	<b>Pag. 29</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>Pag. 30</b>
<b>8. TABELLE.....</b>	<b>Pag. 38</b>
<b>9. FIGURE.....</b>	<b>Pag. 41</b>

## 1. INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca cronica rappresenta il principale problema di salute pubblica nei paesi occidentali, essendo diagnosticata in circa 5 milioni di individui e causando più di 300.000 morti all'anno, solo negli Stati Uniti [1-3].

I dati disponibili indicano un progressivo aumento della prevalenza e dell'incidenza nella popolazione anziana: più dell'80% dei pazienti con insufficienza cardiaca hanno un'età  $\geq$  65anni. Nonostante i progressi nella terapia e nella gestione di questi pazienti, infatti, l'insufficienza cardiaca cronica rende ancora ragione del 30% delle cause di ospedalizzazione nell'anziano [2].

Il problema è più rilevante perché i grandi trials clinici spesso escludono pazienti con una o più patologie concomitanti con la conseguente scarsa rappresentatività dell'attuale popolazione anziana, spesso caratterizzata da un'elevata comorbilità cardiaca e non. La comorbilità, infatti, è una delle

caratteristiche più importanti del paziente anziano: la stragrande maggioranza delle persone con un'età  $\geq 65$  anni hanno una o più patologie croniche [5-7]. Diversi autori ritengono che l'elevata mortalità per insufficienza cardiaca cronica nei pazienti anziani sia dovuta almeno in parte alla presenza di comorbilità [8-10].

A tal proposito occorre sottolineare che sono stati validati diversi indici di comorbilità, correntemente usati nella pratica geriatrica. L'indice più studiato è l'indice di Charlson (comorbidity Charlson Index) [11] in quanto si ritiene sia attendibile ed in grado di fornire una buona correlazione con la mortalità e la sopravvivenza anche in presenza della variabile età. Tuttavia, allo stato attuale non sono riportati studi in letteratura che dimostrino il potere predittivo dell'indice di comorbilità di Charlson nei soggetti anziani con insufficienza cardiaca cronica.

Scopo del nostro studio è stato quello di verificare la capacità dell'indice di comorbilità di Charlson o delle patologie, analizzate isolatamente o in

combinazione, di predire la mortalità a lungo termine in un campione randomizzato di soggetti con insufficienza cardiaca cronica.

## 2. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto nell'ambito dello "Osservatorio Geriatrico della Regione Campania", studio trasversale compiuto nel 1992 in Campania. Per garantire un campionamento omogeneo dell'intero territorio è stato usato un progetto di campionamento pluristratificato; come fonte della popolazione sono state usate le liste elettorali del Referendum svoltosi il 9 giugno del 1991 e le prime unità di campionamento sono stati i Comuni all'interno di Distretti ordinati secondo l'estensione definita come numero dei seggi elettorali. I Comuni sono stati scelti sistematicamente e all'interno di ogni Comune, in maniera randomizzata, è stata scelta una coppia di sezioni elettorali, secondo un progetto pianificato di 100 sezioni. A causa del campionamento ripetuto, i due più grandi Comuni avevano più di due seggi elettorali (Salerno ne aveva 4, mentre Napoli 20): nello studio sono stati coinvolti 40 Comuni su un totale di 550. In base a questo campionamento delle sezioni elettorali, le liste dei votanti ultra-sessantacinquenni sono state fornite dai Comuni, allo scopo di

preservare la stessa distribuzione di età e sesso nella popolazione oggetto di studio. Le informazioni sono state raccolte nel 1992 in tutti i soggetti arruolati in un periodo di sei mesi.

Il campione scelto per lo studio consisteva di 1780 soggetti dei quali 756 (42.5%) maschi e 1024 (57.5%) femmine: di questi 448 (25.2%) si sono rifiutati di partecipare allo studio così che il campione finale è stato di 1332 persone con una partecipazione complessiva stimata nello studio del 74.8%.

Alla fine del 2003 risultavano decedute 1297 persone su 1332 (97.4%) arruolate nel 1992; le rimanenti 35 (2.6%) non si sono rese rintracciabili. Su 1297 persone, di 9 non erano disponibili dati sul supporto sociale. Pertanto, il campione finale è stato di 1288 soggetti (554 maschi e 734 femmine); 681 (52.4%) sono deceduti: 324 uomini (58.5%) e 357 donne (48.6%). Tuttavia, mancando una diagnosi certa di insufficienza cardiaca in 20 (1.6%) soggetti, ne abbiamo considerato 1268. Sono stati contattati ed esaminati a casa, negli ospedali o dai medici di base i quali hanno somministrato loro un questionario

che includeva test di valutazione dello stato cognitivo e depressivo. Sono state considerate le seguenti variabili.

### 2.1 Diagnosi di insufficienza cardiaca cronica

La diagnosi di insufficienza cardiaca cronica è stata posta quando i partecipanti allo studio riportavano che (a) un medico aveva detto loro di avere insufficienza cardiaca cronica, e/o (b) avevano ricevuto una specifica terapia con diuretici e digitale o vasodilatatori, e/o (c) avevano segni e sintomi di insufficienza cardiaca cronica, (dispnea e/o rantoli polmonari e/o edema alle caviglie), o (d) quando l’RX torace evidenziava edema polmonare e cardiomegalia, o all’ecocardiografia o alla ventricolografia con contrasto risultava il ventricolo dilatato con disturbi del movimento di parete. La diagnosi veniva poi confermata dalla positività dell’esame obiettivo e delle indagini strumentali [14]. I pazienti con insufficienza cardiaca cronica sono stati classificati secondo la classe funzionale proposta dalla New York Heart Association (NYHA).

### 2.2 Valutazione della disabilità



La disabilità è stata valutata mediante BADL [15] e IADL [16]. La BADL prende in esame le seguenti attività: fare il bagno o la doccia, vestirsi, mangiare, entrare ed uscire dal letto, alzarsi dalla sedia e usare i servizi igienici. Un punteggio viene attribuito a ciascuna risposta (“non ha bisogno di aiuto per compiere la funzione”; “usa un ausilio per svolgere la funzione”; “usa l’assistenza di un’altra persona per compiere la funzione”; “non compie la funzione”). I soggetti che non sono in grado di svolgere nessuna delle suddette attività senza aiuto sono considerati disabili. La IADL, invece, considera le seguenti attività: l’abilità ad usare il telefono, fare la spesa, preparare i pasti, cura della casa, assunzione dei propri farmaci, uso del proprio denaro, spostamenti fuori casa. I soggetti che non possono compiere la funzione senza aiuto sono considerati disabili.

### 2.3 Il supporto sociale

Il supporto sociale include i servizi sociali, le relazioni sociali e il supporto economico. Nel valutare il supporto sociale abbiamo considerato la misura, la densità, la frequenza, la reciprocità, la durata e l’intensità dei contatti mentre

per le relazioni sociali abbiamo valutato l'esistenza, la quantità e il tipo di relazioni [17]. Il punteggio totale variava da 0 a 17 ed al punteggio minore veniva assegnato il supporto sociale più basso e viceversa.

### 2.3 Patologie croniche e comorbidità

La presenza di patologie croniche è stata acquisita mediante anamnesi e visita eseguite dal medico curante. La comorbidità veniva misurata con l'indice di Comorbidità Charlson [18], che considera 19 patologie quali l'infarto del miocardio, l'angina pectoris, patologie cardiovascolari, la demenza, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le connettiviti, patologie gastrointestinali, epatopatie lievi o severe, il diabete mellito complicato o meno, lo stroke, il tumore, la leucemia, il linfoma, metastasi secondarie e l'AIDS. Ad ogni patologia veniva attribuito un punteggio compreso tra 0 e 6, il punteggio totale esprimeva l'indice di severità della comorbidità ed i soggetti sono stati stratificati per comorbidità secondo la Charlson Comorbidity Index in 1-3 e  $\geq 4$ . La versione italiana del Mini-Mental State Examination (MMSE) validata da Measso e coll [19] è stata

utilizzata come misura della funzione cognitiva ed il punteggio al MMSE  $\leq 24$  era considerato indice di declino delle funzioni cognitive. Per indagare la presenza di disturbi depressivi è stato utilizzato il Geriatric Depression Scale (GDS) [20]. Sono stati inclusi, infine, dati inerenti al consumo di farmaci (classe e somministrazione).

#### 2.4 Analisi statistica

I dati venivano raccolti e analizzati con l'ausilio del software SPSS 13.0 ed espressi come media  $\pm$  deviazione standard. Le differenze del punteggio al BADL (una o più funzioni perse), insufficienza cardiaca cronica, BPCO, patologie neurologiche e morte sono state comparate con l'analisi del  $\chi^2$ . Le differenze in età, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, diastolica e media, supporto sociale, numero di farmaci, punteggio al MMSE, NYHA e indice di comorbidità secondo Charlson sono stati valutati con il test ANOVA a una via. L'effetto dell'indice di comorbidità secondo Charlson sulla mortalità a lungo termine indipendentemente dall'età, sesso (femmina), frequenza cardiaca (bpm), pressione arteriosa sistolica e diastolica, supporto sociale,

numero di farmaci, punteggio al MMSE, BADL (>1 funzione persa), NYHA, BPCO, patologie neurologiche, insufficienza cardiaca cronica veniva valutato applicando un modello di regressione secondo Cox; in tale analisi veniva valutata, inoltre, l'eventuale interazione tra indice di comorbilità secondo Charlson ed insufficienza cardiaca cronica. Al fine di meglio valutare il ruolo dell'indice di comorbilità secondo Charlson sulla mortalità in relazione alla severità delle condizioni morbose, la regressione secondo Cox veniva condotta in soggetti con valori di comorbilità di 1-3 e  $\geq 4$  con e senza insufficienza cardiaca cronica, con e senza BPCO e con e senza patologie neurologiche. Il rischio di mortalità a 12 anni per singola malattia è stato valutato secondo il modello di Cox corretto per età, sesso, punteggio del MMSE, livello di disabilità nello svolgimento delle attività di base della vita quotidiana, farmaci, cardiopatia ischemica, diabete, pressione arteriosa sistolica, diastolica, media e differenziale. Il modello successivo prevedeva l'analisi dell'interazione fra le singole patologie croniche, inserendo nel modello precedente le patologie che presentavano un rischio significativo di mortalità

nel modello utilizzato per la valutazione delle patologie singole. Il valore di  $p$   
 $< 0.05$  veniva considerato significativo.

### 3. RISULTATI

Dall'analisi dei dati considerati emerge che i soggetti con insufficienza cardiaca cronica erano più vecchi di quelli che non presentavano questa patologia, avevano un supporto sociale più basso, senza differenza tra i sessi. Come atteso, la frequenza cardiaca, il numero dei farmaci, la classe funzionale NYHA erano più alti nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica come pure l'uso dei diuretici, ACE-inibitori, digitale, nitrati e il numero di BADL perse. In questi soggetti, essendo presenti altre condizioni croniche concomitanti, come la BPCO e le patologie neurologiche, ne consegue che l'indice di comorbilità secondo Charlson ed il tasso di mortalità erano significativamente più alti che nei soggetti senza insufficienza cardiaca cronica. Il MMSE, al contrario, era significativamente più basso ( tabella 1).

La figura 1A mostra la prevalenza in soggetti anziani senza (no CHF) e con (CHF) insufficienza cardiaca cronica stratificati per indice di comorbilità secondo Charlson 1-3 e  $\geq 4$  (88.6% vs 11.4%,  $p < 0.001$ ). Nei soggetti anziani senza insufficienza cardiaca cronica la tabella 1, che riporta le caratteristiche

di base dei soggetti, mostra un significativo aumento di prevalenza di un basso supporto sociale, numero dei farmaci, classe NYHA, uso di digossina e prevalenza di BADL perse con l'aumentare dell'indice di comorbilità secondo Charlson. Nella stessa tabella, all'incrementarsi dell'indice di comorbilità secondo Charlson, si osservava un incremento della prevalenza di BPCO e di patologie neurologiche mentre il punteggio MMSE si riduceva. In assenza di insufficienza cardiaca cronica, la prevalenza di mortalità era più alta nei soggetti con indice di comorbilità secondo Charlson  $\geq 4$  che in quelli con indice di comorbilità secondo Charlson di 1-3 (52.4% vs 70%,  $p < 0.002$ ) (Figura 1B).

Nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica stratificati per indice di comorbilità secondo Charlson 1-3 e  $\geq 4$  (44.6% vs 55.4%,  $p = 0.345$ , NS) (Figura 1A), la tabella 1 mostra un incremento statisticamente significativo di prevalenza di basso supporto sociale, di BPCO e di malattie neurologiche ed una riduzione significativa del punteggio del MMSE nei soggetti con un indice di comorbilità secondo Charlson più elevato. La figura 1B mostra come

la prevalenza di morte sia simile in soggetti con indice di comorbilità secondo Charlson  $\geq 4$  e 1-3 (75.9% vs 77.6%,  $p=0.498$ ) (Fig.1B).

La tabella 2 mostra la probabilità di sopravvivenza nei soggetti anziani con e senza insufficienza cardiaca cronica stratificati per età, sesso ed indice di comorbilità secondo Charlson. L'analisi indica una progressiva riduzione della sopravvivenza con l'aumento dell'età e con l'incremento dell'indice di comorbilità secondo Charlson nei pazienti senza insufficienza cardiaca cronica a 12 anni di follow-up. Al contrario, nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica la sopravvivenza decresce progressivamente con l'età ma non con l'aumento dell'indice di comorbilità secondo Charlson (tabella 2).

Applicando un modello di regressione secondo Cox, l'analisi della mortalità a 12 anni evidenzia che sia l'indice di comorbilità secondo Charlson (Hazard ratio=1.15; 95% intervallo di confidenza=1.01-1.31;  $p=0.035$ ) che l'insufficienza cardiaca cronica (Hazard ratio=1.27; 95% intervallo di confidenza=1.04-8.83;  $p=0.003$ ) sono predittivi della mortalità indipendentemente dall'età, sesso e numerose altre variabili con



un'interazione tra indice di comorbilità secondo Charlson ed insufficienza cardiaca cronica non significativa (Hazard ratio=0.81; 95% intervallo di confidenza=0.61- 1.06; p=0.131) ( tabella 3).

La figura 2A mostra la sopravvivenza secondo Cox in soggetti anziani con e senza insufficienza cardiaca cronica: l'indice di comorbilità secondo Charlson è predittivo di mortalità in assenza ma non in presenza di insufficienza cardiaca cronica mentre nelle figure 2B e 2C si osserva come l'indice di comorbilità secondo Charlson sia predittivo sia in assenza che in presenza di BPCO e di malattie neurologiche.

Quando le patologie venivano analizzate singolarmente, l'ipertensione (76.3%) e l'artrosi (68.0%) rappresentavano le condizioni morbose croniche più frequenti, mentre l'insufficienza cardiaca cronica era presente nel 9.3% (Fig. 3). La mortalità a 12 anni nel soggetto geriatrico era più elevata quando era presente l'insufficienza cardiaca cronica (76.7%) (Fig. 4). La comorbilità con 2 malattie presentava la più alta mortalità nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica e malattie neurologiche (82.8%) (Fig. 5), la comorbilità con 3

malattie presentava la più alta mortalità quando all'insufficienza cardiaca cronica si associavano le malattie neurologiche e la BPCO (84.0%) (Fig. 6) ed infine, la comorbilità con 4 malattie presentava la più alta mortalità quando all'insufficienza cardiaca cronica si associano le malattie neurologiche, la BPCO ed il diabete (85.70%) (Fig. 7) .

L'analisi secondo Cox indicava come l'insufficienza cardiaca cronica fosse la patologia con il più alto rischio di mortalità (Hazard ratio 1.54; CI 95% 1.24-1.90), seguita dal diabete (Hazard ratio 1.50; CI 95% 1.14-1.96), dalle malattie neurologiche (Hazard ratio 1.31; CI 95% 1.05-1.63) e dalla broncopneumopatia cronica (Hazard ratio 1.28; CI 95% 1.08-1.52) (fig. 8). Quando nell'analisi secondo Cox veniva inclusa l'interazione delle patologie croniche che avevano presentato un rischio di mortalità significativo, si osservava un progressivo incremento del rischio di mortalità partendo da un'interazione dell'insufficienza cardiaca cronica con le malattie neurologiche (Hazard ratio 1.82; CI 95% 1.06-3.10), con un ulteriore incremento del rischio

quando si aggiungeva la BPCO (Hazard ratio 2.36; CI 95% 1.35-4.11) ed il diabete (Hazard ratio 2.90; CI 95% 1.15-16.4) (Fig. 9).

#### 4. DISCUSSIONE

I nostri dati dimostrano che nei soggetti senza insufficienza cardiaca cronica, a 12 anni di follow-up, la sopravvivenza decresce progressivamente all'aumentare dell'età e dell'indice di comorbilità secondo Charlson. Al contrario, nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica il tasso di sopravvivenza si riduce con l'aumento dell'età ma non con l'aumento dell'indice di comorbilità secondo Charlson. L'analisi multivariata evidenzia come sia l'indice di comorbilità secondo Charlson che l'insufficienza cardiaca cronica siano predittivi della mortalità a 12 anni ma, molto interessante, l'interazione tra di esse non è significativa. Inoltre ed ancor più importante, la regressione di Cox condotta considerando la presenza e l'assenza di una patologia specifica ha confermato che l'indice di comorbilità secondo Charlson è predittivo di mortalità in assenza ma non in presenza di insufficienza cardiaca cronica mentre è predittivo di mortalità indipendentemente dalla presenza o assenza di patologie quale la BPCO o le malattie neurologiche. Analizzando isolatamente le patologie, l'insufficienza cardiaca cronica rappresenta la patologia con il più alto rischio di mortalità a

lungo termine nel paziente geriatrico. In un modello virtuale di comorbidità, la concomitante presenza di BPCO, diabete e malattie neurologiche, interagendo con l'insufficienza cardiaca cronica, rappresenta la condizione di comorbidità con il più alto rischio di mortalità a lungo termine nel paziente geriatrico.

#### **4.1 Insufficienza cardiaca cronica nell'anziano**

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come l'insufficienza cardiaca cronica sia diventata negli ultimi dieci anni un problema sociale di enorme rilevanza [1,21]. Studi recenti condotti in diversi paesi europei riportano un incremento della prevalenza 10 volte maggiore nelle persone di età compresa tra 65-74 anni e 20 volte maggiore in quelli di età  $\geq$  85 rispetto alla popolazione generale [21,22]. In accordo a questi studi, la prevalenza di insufficienza cardiaca nel nostro campione era  $\approx$ 10%, l'età media compresa tra  $74.2 \pm 6.3$  e la mortalità a 12 anni  $\approx$ 80%. Questi dati confermano che l'insufficienza cardiaca cronica è una patologia prevalentemente geriatrica [4].

L'invecchiamento si accompagna a modificazioni strutturali dell'apparato cardiovascolare che possono influire significativamente sui fattori che regolano la portata cardiaca [23,24]. Questa riduzione della riserva cardiovascolare compromette la capacità del cuore senile di rispondere a condizioni cliniche (per es. infezioni e tachicardia) che sono, invece, generalmente ben tollerate in individui giovani e che frequentemente fanno precipitare l'insufficienza cardiaca cronica nelle persone anziane [4,23,24]. Il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica è migliorato negli ultimi dieci anni con il Framingham Heart Study che ha dimostrato, infatti, un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica [25]. Il tasso di mortalità, purtroppo, rimane ancora elevato soprattutto nella popolazione anziana poiché la maggioranza degli studi condotti sull'insufficienza cardiaca cronica è poca rappresentativa della popolazione anziana attuale, caratterizzata da una funzione del ventricolo sinistro conservata e, molto più importante, dalla presenza di elevata comorbilità [25-28].

#### **4.2 La comorbilità nell'anziano**

La comorbilità è una delle principali caratteristiche della popolazione anziana.

Gli studi condotti negli ultimi dieci anni evidenziano un incremento del tasso di comorbilità nei paesi occidentali [5,6,29]. Wolff e coll. [5] hanno riportato che nel 1999 l'82% di coloro che beneficiavano di assistenza di età  $\geq$  65 anni soffriva di una o più patologie croniche e che più della metà dei partecipanti allo studio soffriva di patologie cardiovascolari seguite da patologie metaboliche, endocrinopatie e disturbi nutrizionali. Lo studio condotto da Van den Akker e coll. [6] ha evidenziato che tra i pazienti che si rivolgono ai medici generici nel sud dell'Olanda, i soggetti maschi di età compresa tra 60-79 anni  $\geq$  80 anni hanno un numero medio di patologie che oscillano tra 2.5 e 3. In accordo a quanto riportato, i soggetti del nostro campione con il più alto indice di comorbilità secondo Charlson sono caratterizzati da un incremento significativo nella prevalenza di BADL perse, di BPCO, di malattie neurologiche, da un incremento della classe funzionale NYHA, da una significativa riduzione del punteggio MMSE, e molto importante, da un'elevata mortalità.

#### **4.3 La comorbidità e l'insufficienza cardiaca cronica nell'anziano**

Nella stragrande maggioranza dei pazienti anziani l'insufficienza cardiaca cronica non costituisce una condizione isolata [7]. Brown e Cleland hanno riportato che in circa il 12% dei casi l'insufficienza cardiaca cronica si associava alla BPCO, nel 9% all'insufficienza renale cronica e nel 6% agli accidenti cerebrovascolari [9]. Il National Heart Failure Project ha evidenziato come la BPCO, lo stroke e la demenza siano prevalentemente presenti tra gli anziani con insufficienza cardiaca cronica [30] così come la presenza di patologie croniche concomitanti comporta implicazioni nella terapia dei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica ed influenza negativamente i risultati clinici, incrementando specialmente il tasso di ri-ospedalizzazione [4,10]. Recentemente Braunstein e coll. hanno studiato l'effetto della comorbidità non cardiaca sull'ospedalizzazione ad un anno e sulla mortalità nei soggetti anziani con insufficienza cardiaca cronica. Essi hanno osservato che su circa 122.000 pazienti solo il 4% aveva solo lo scompenso e che il 40% soffriva di 5 o più condizioni non cardiache. Nel loro studio Braunstein e coll. [10] descrivono la relazione tra il



numero di comorbilità non cardiache e la probabilità di ospedalizzazione dimostrando che la presenza concomitante di più condizioni cliniche faceva aumentare drammaticamente la probabilità di ri-ospedalizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica.

#### **4.4 Indice di comorbilità secondo Charlson e mortalità nei soggetti anziani con insufficienza cardiaca cronica**

Da quando l'indice di comorbilità secondo Charlson è stato validato, sono stati condotti diversi studi al fine di verificare il suo potere predittivo sulla mortalità. In alcuni di questi studi l'indice di comorbilità secondo Charlson si è dimostrato predittivo della mortalità a 3 anni per cause respiratorie in pazienti con BPCO [31], a 5 anni in pazienti non chirurgici ricoverati presso il dipartimento di emergenze [32] e 18 mesi in pazienti anziani con polmoniti acquisite in comunità [33]. Nell'area chirurgica è stato recentemente dimostrato che l'indice di comorbilità secondo Charlson poteva essere un buon indice predittivo della sopravvivenza a 5 anni nei pazienti sottoposti a resezione per carcinoma del polmone non a piccole cellule [34]. Nel nostro studio l'indice di Charlson risulta

predittivo di mortalità in pazienti anziani sia in presenza che in assenza di patologie prevalentemente geriatriche come la BPCO e le malattie neurologiche ma non in presenza di insufficienza cardiaca cronica. Recentemente Jong e coll., usando il database del Canadian Institute for Health Information, hanno condotto uno studio retrospettivo su circa 40.000 pazienti cui veniva diagnosticato per la prima volta l'insufficienza cardiaca osservando che la presenza di comorbidità si associava, in maniera indipendente, ad un anno di sopravvivenza [35]: le osservazioni derivate dallo studio, tuttavia, non erano applicabili alla popolazione anziana. Il nostro studio, invece, non ha mostrato nessun incremento significativo del tasso di mortalità in soggetti anziani con insufficienza cardiaca cronica stratificati per livelli di indice di comorbidità secondo Charlson; comportamento opposto, invece, è stato osservato nei soggetti anziani senza insufficienza cardiaca cronica. I nostri dati, inoltre, evidenziano che, sebbene l'indice di comorbidità secondo Charlson e l'insufficienza cardiaca cronica, siano entrambi predittivi di mortalità, la loro interazione non è significativa. In altre parole, in presenza di insufficienza cardiaca cronica l'indice di Charlson perde il suo potere predittivo

sulla mortalità a lungo termine. Questo fenomeno non si osserva se si considerano altre patologie prevalenti nella popolazione anziana come la BPCO e le malattie neurologiche. L'indice di comorbilità secondo Charlson è risultato predittivo quando l'analisi è stata condotta sia in presenza che in assenza di BPCO e malattie neurologiche.

Tali evidenze ci portano ad una serie di considerazioni. L'indice di Charlson è stato sviluppato e validato da Charlson nel 1987 per predire la mortalità ad un anno in pazienti con carcinoma alla mammella [18]; tale indice si misura sommando il punteggio assegnato a ciascuna delle patologie di cui soffre il paziente elencate in una lista di 19 patologie ed è stato testato in varie aree e su differenti tipi di popolazioni di pazienti. Il potere predittivo dell'indice di Charlson non è stato mai indagato in soggetti anziani con insufficienza cardiaca cronica e con un follow-up così protratto: nel nostro studio, infatti, ha mostrato alcune importanti limitazioni. La nostra opinione è che l'indice di Charlson sottostimi alcune patologie prevalentemente geriatriche come l'insufficienza cardiaca cronica e, al contrario, dia peso ad altre di raro riscontro come l'AIDS.

Se tale ipotesi fosse vera appare scontata come una patologia così grave ed invalidante nel soggetto anziano, come l'insufficienza cardiaca cronica, da sola sia in grado di influenzare la mortalità a lungo termine indipendentemente da un indice di comorbilità così poco applicabile nella popolazione geriatrica, come l'indice di Charlson. Numerosi autori, infatti, hanno suggerito che la lista originale delle patologie venga espansa ed il peso di ciascuna di esse venga rivalutata, anche alla luce dei risultati del presente studio [36-39].

#### **4.5 Singole patologie, comorbilità ed insufficienza cardiaca cronica nell'anziano**

Nel nostro campione l'ipertensione, l'artrosi e la BPCO rappresentano le patologie prevalenti. Quando veniva analizzata la mortalità, i risultati ottenuti evidenziavano nell'insufficienza cardiaca cronica la patologia con il maggiore rischio di mortalità a 12 anni, seguita dalle malattie neurologiche, dalla BPCO e dal diabete. Quando si andava ad analizzare la mortalità associando le patologie, si osservava che la mortalità più elevata apparteneva all'associazione insufficienza cardiaca cronica - malattie neurologiche; quando venivano

considerate 3 comorbilità, la più alta mortalità si osservava associando insufficienza cardiaca cronica, malattie neurologiche e BPCO; infine, quando venivano considerate 4 comorbilità, la più alta mortalità si osservava associando insufficienza cardiaca cronica, malattie neurologiche, BPCO e diabete.

Applicando un modello di regressione secondo Cox, l'analisi della mortalità a 12 anni evidenziava come, correggendo il modello per età e sesso, il diabete e l'insufficienza cardiaca cronica, analizzate isolatamente, fossero le patologie più potenti nel predire la mortalità a 12 anni. Ancor più interessante è stata l'analisi del ruolo delle patologie sulla mortalità a 12 anni associandole in un' interazione progressivamente crescente nel numero di patologie che alla precedente analisi erano risultate significative, e cioè: insufficienza cardiaca cronica, malattie neurologiche, BPCO e diabete. L'interazione di queste 4 patologie determinava un incremento del rischio di mortalità a 12 anni di circa 3 volte, raddoppiando il rischio di mortalità a 12 anni osservato per la sola insufficienza cardiaca cronica (1.54).

## **Conclusioni**

I nostri risultati confermano il potere predittivo dell'indice di comorbilità secondo Charlson sulla mortalità a lungo termine nei soggetti anziani ma mostrano che tale indice non è in grado di predire la mortalità a lungo termine in quelli con insufficienza cardiaca cronica. Questa patologia è molto probabilmente sottostimata in tale indice che, in ultima analisi, o non dovrebbe essere utilizzato in età geriatrica o dovrebbe essere presa in considerazione una revisione età-correlata dei punteggi delle varie patologie in esso comprese. Quando l'insufficienza cardiaca cronica veniva analizzata, infatti, in associazione con altre patologie, anch'esse predittive in modo significativo di mortalità, il rischio aumentava in maniera sensibile sino a 3 volte quello osservata nell'insufficienza cardiaca cronica isolata.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics – 2004 update. Dallas, Tx: American Heart Association.
2. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, Schulman, KA. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. Arch Intern Med 2008;168:418-24.
3. Ahmed A. American College of Cardiology/American Heart Association Chronic Heart Failure Evaluation and Management guidelines: relevance to the geriatric practice. J Am Geriatr Soc 2003;51:123-6.
4. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M88-96.
5. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. Arch Intern Med 2002;162:2269-76.

6. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51:367-75.
7. van der Wel MC, Jansen RW, Bakx JC, Bor HH, Olderikkert MG, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. *Eur J Heart Fail* 2007;9:709-15.
8. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart* 2007;93:665-71.
9. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-9.
10. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226-33.



11. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
12. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, and Gold J. Validation of a combined comorbidity index *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245–1251.
13. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens* 1997;15:135–42.
14. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1343–8.
15. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of BADL; a standardized measure of biological and psychological functions. *JAMA* 1963;185:94–9.
16. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.

17. Cohen S. Psychosocial models of the role of social support in the aetiology of physical disease. *Health Psychol* 1988;7:269-297.
18. 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;40:373-83.
19. Measso G, Cavarzeran F, Zappalà G, et al. The Mini-Mental State examination: normative study of an Italian random sample. *Developmental Neuropsychol* 1993;9:77-85.
20. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation for geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res* 1983;17:37-49.
21. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-9.

22. Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA, et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart* 2004;90(10):1129-36.
23. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139–46.
24. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346–54.
25. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–402.
26. Feinglass J, Martin GJ, Lin E, Johnson MR, Gheorghide M. Is heart failure survival improving? Evidence from 2323 elderly patients hospitalized between 1989–2000. *Am Heart J* 2003;146:111–4.

27. Heiat A, Gross PC, Krumholtz HM. Representation of the elderly, women and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682–8.
28. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:968–74.
29. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001;54:680-6.
30. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002;143:412-7.
31. Marti S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-96.

32. Olsson T, Terent A, Lind L. Charlson Comorbidity Index can add prognostic information to Rapid Emergency Medicine Score as a predictor of long-term mortality. *Eur J Emerg Med* 2005 Oct;12:220-4.
33. Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1603-9.
34. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:759-62.
35. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002 12-26;162:1689-94.
36. Bravo G, Dubois MF, Hébert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson Comorbidity Index for use in long-term care patients. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:740-5.

37. Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, Ash AS, Moskowitz MA. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol* 1996;49:273-8.
38. Cleves MA, Sanchez N, Draheim M. Evaluation of two competing methods for calculating Charlson's comorbidity index when analyzing short-term mortality using administrative data. *J Clin Epidemiol* 1997;50:903-8.
39. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1075-9.

**Tabella 1** Caratteristiche cliniche di 1268 soggetti senza e con insufficienza cardiaca cronica stratificati per comorbidità.

Variabili	Totale (1268)	CHF			no CHF (n=789)			CHF (n=125)		
		No (n=1143)	Si (n=125)	P	CCI			CCI		
					1-3 (n=699)	≥4 (n=90)	P	1-3 (n=58)	≥4 (n=67)	P
Sesso femminile (%)	57.0	56.3	60.8	0.343	55.1	62.2	0.216	53.7	65.7	0.125
Età,anni (media±DS)	74.2±6.3	74.0±6.3	75.8±6.9	0.002	74.1±6.3	75.4±5.9	0.057	75.7±7.2	76.1±6.3	0.705
Frequenza cardiaca (bpm)	75.3±10.2	75.0±9.6	78.9±12.6	0.000	75.5±10.0	75.8±9.6	0.763	78.5±13.5	79.8±12.2	0.577
PA sistolica (mmHg)	145.6±19.3	145.4±19.1	148.2±20.8	0.118	145.7±19.0	149.0±19.2	0.130	148.5±20.7	147.7±21.4	0.821
PA diastolica (mmHg)	82.3±9.4	82.2±9.2	82.8±10.6	0.470	82.4±9.1	84.3±11.0	0.069	83.1±10.2	82.6±11.2	0.781
PA differenziale (mmHg)	63.3±16.1	63.2±16.0	65.3±17.7	0.145	63.3±16.1	64.3±16.9	0.593	64.5±18.1	65.9±17.4	0.661
PA media (mmHg)	118.2±17.7	118.0±17.5	120.5±19.2	0.114	118.3±17.6	120.5±17.7	0.255	119.9±19.8	120.1±18.9	0.756
Supporto sociale	13.0±2.7	13.1±2.6	14.5±2.5	0.000	13.1±2.6	14.4±2.4	0.000	13.8±2.3	15.0±2.4	0.006
Numero di farmaci	2.2±2.0	2.0±1.9	4.7±2.1	0.000	2.1±1.8	3.7±2.6	0.000	4.3±1.9	5.1±2.2	0.036
MMSE (media ± DS)	25.3±4.8	25.6±4.6	23.4±5.5	0.000	25.3±4.8	23.7±5.9	0.005	25.4±4.6	21.7±5.8	0.000
BADL (>1 funzione persa %)	6.4	5.1	18.5	0.000	5.8	10.3	0.005	11.8	25.0	0.086
NYHA	1.2±0.5	1.1±0.4	2.2±1.0	0.000	1.15±0.4	1.4±0.7	0.000	2.1±1.0	2.3±0.9	0.179
CHF, prevalenza (%)	9.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BPCO, prevalenza (%)	38.2	34.6	71.2	0.000	48.5	65.6	0.002	60.3	80.6	0.017
Malattie neurologiche	13.0	11.8	24.0	0.000	12.5	53.3	0.000	1.7	43.3	0.000
CCI	1.6±1.6	1.3±1.3	4.0±2.0	0.000	-	-	-	-	-	-
Tasso di mortalità (%)	52.9	50.1	77.6	0.000	52.4	70.0	0.002	75.9	77.6	0.498

CHF= insufficienza cardiaca cronica; CCI= indice di comorbidità di Charlson; BP= pressione arteriosa; MMSE= Mini Mental State Examination; BADL=Basic Activity Daily Living; CAD= arteriopatia coronarica.

**Tabella 2:** Tabelle vita con probabilità di sopravvivenza di soggetti anziani senza e con insufficienza cardiaca cronica stratificati per età, sesso e per indice di comorbidità di Charlson (CCI)

anno	no CHF							CHF						
	Età			Sesso		CCI		Età			Sesso		CCI	
	65-75	75-85	≥85	M	F	1-3	≥4	65-75	75-85	≥85	M	F	1-3	≥4
1	0.97	0.93	0.89	0.96	0.96	0.94	0.90	0.96	0.85	0.92	0.90	0.92	0.96	0.86
2	0.94	0.87	0.73	0.94	0.96	0.89	0.84	0.80	0.74	0.83	0.77	0.78	0.83	0.73
3	0.91	0.80	0.66	0.94	0.96	0.84	0.76	0.76	0.62	0.67	0.67	0.71	0.74	0.65
4	0.88	0.72	0.51	0.94	0.93	0.78	0.69	0.69	0.53	0.42	0.54	0.63	0.63	0.56
5	0.85	0.64	0.41	0.91	0.95	0.72	0.58	0.64	0.40	0.42	0.40	0.58	0.57	0.45
6	0.81	0.58	0.39	0.93	0.95	0.69	0.52	0.51	0.32	0.33	0.23	0.53	0.44	0.38
7	0.78	0.49	0.27	0.89	0.93	0.62	0.49	0.47	0.28	0.33	0.19	0.50	0.40	0.35
8	0.75	0.45	0.26	0.94	0.96	0.59	0.43	0.43	0.25	0.33	0.19	0.44	0.37	0.32
9	0.70	0.38	0.22	0.89	0.92	0.53	0.38	0.36	0.19	0.25	0.19	0.33	0.31	0.24
10	0.65	0.32	0.16	0.91	0.92	0.49	0.32	0.30	0.19	0.17	0.13	0.31	0.25	0.23
11	0.62	0.27	0.08	0.91	0.93	0.46	0.27	0.28	0.19	0.17	0.13	0.30	0.23	0.23
12	0.61	0.25	0.08	0.98	0.97	0.44	0.27	0.25	0.19	0.1	0.13	0.27	0.23	0.20



**Tabella 3:** Analisi secondo regressione di Cox a 12 anni di mortalità

Variabili	B	Exp B	95% CI	P
Età	0.139	1.149	1.11-1.17	0.000
Sesso (femmina)	-0.921	0.398	0.29-0.53	0.000
Frequenza cardiaca (bpm)	0.002	1.002	0.98-1.01	0.820
PA sistolica	0.005	1.005	0.99-1.01	0.290
PA diastolica	-0.001	0.999	0.98-1.01	0.951
Supporto sociale	0.400	1.491	1.18-1.87	0.001
Numero di farmaci	0.087	1.091	1.01-1.17	0.027
MMSE	-0.024	0.977	0.94-1.00	0.150
BADL (>1 persa)	1.231	3.424	1.40-8.34	0.007
NYHA	0.209	1.232	0.93-1.61	0.132
CAD	0.265	1.303	0.68-2.47	0.417
BPCO	-0.081	0.922	0.66-1.27	0.626
Malattie neurologiche	-0.399	0.671	0.41-1.09	0.113
CHF	0.328	1.276	1.04-8.83	0.003
CCI	0.143	1.153	1.01-1.31	0.035
CCI*CHF	-0.210	0.811	0.61-1.06	0.131

Legenda: MMSE=Mini Mental State Examination; BADL=Basic Activity Daily Living; CAD=Arteriopatia coronarica; BPCO= broncopneumoptia cronica ostruttiva; CHF=Insufficienza cardiaca cronica; CCI= indice di comorbilità Charlson.

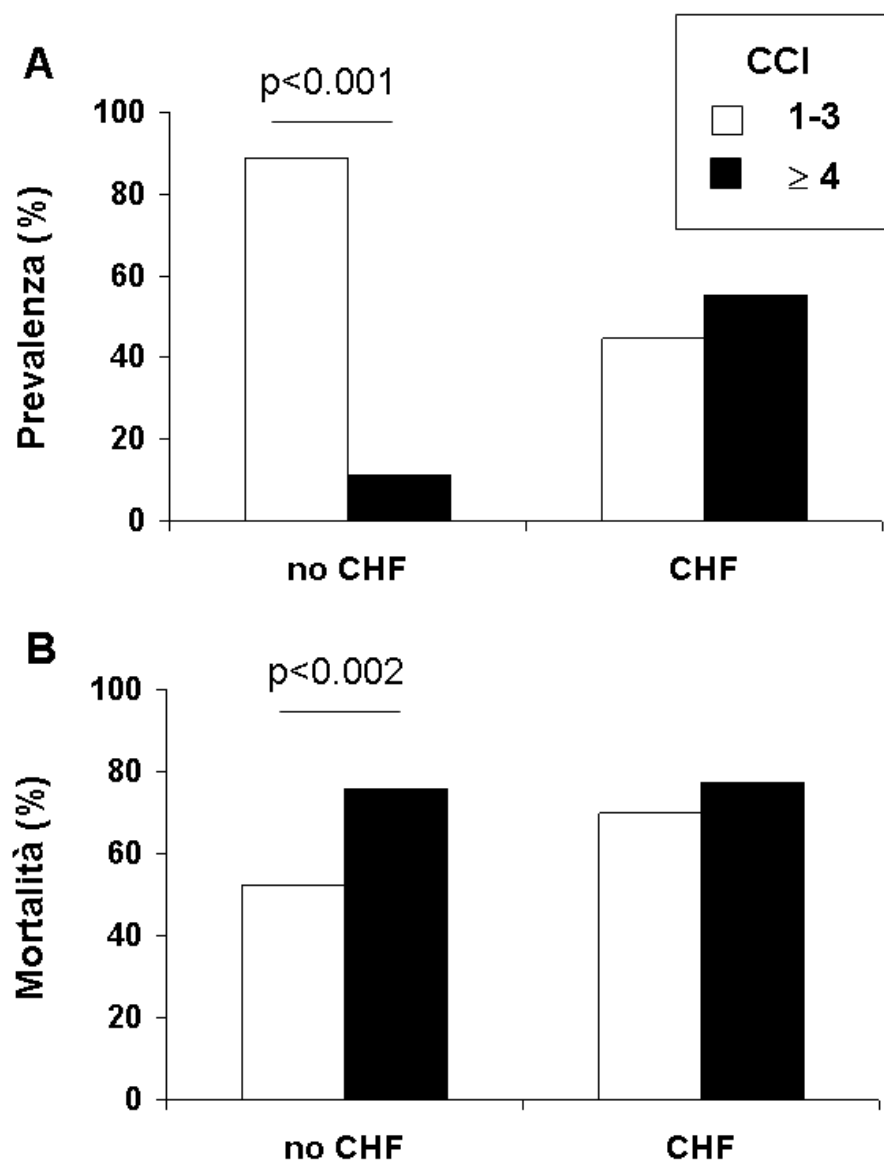


Figura 1: Prevalenza (A) e mortalità (B) in soggetti anziani senza (no CHF) e con (CHF) insufficienza cardiaca cronica stratificati per comorbidità secondo l'indice di comorbidità secondo Charlson (CCI) in 1-3 e  $\geq 4$ .

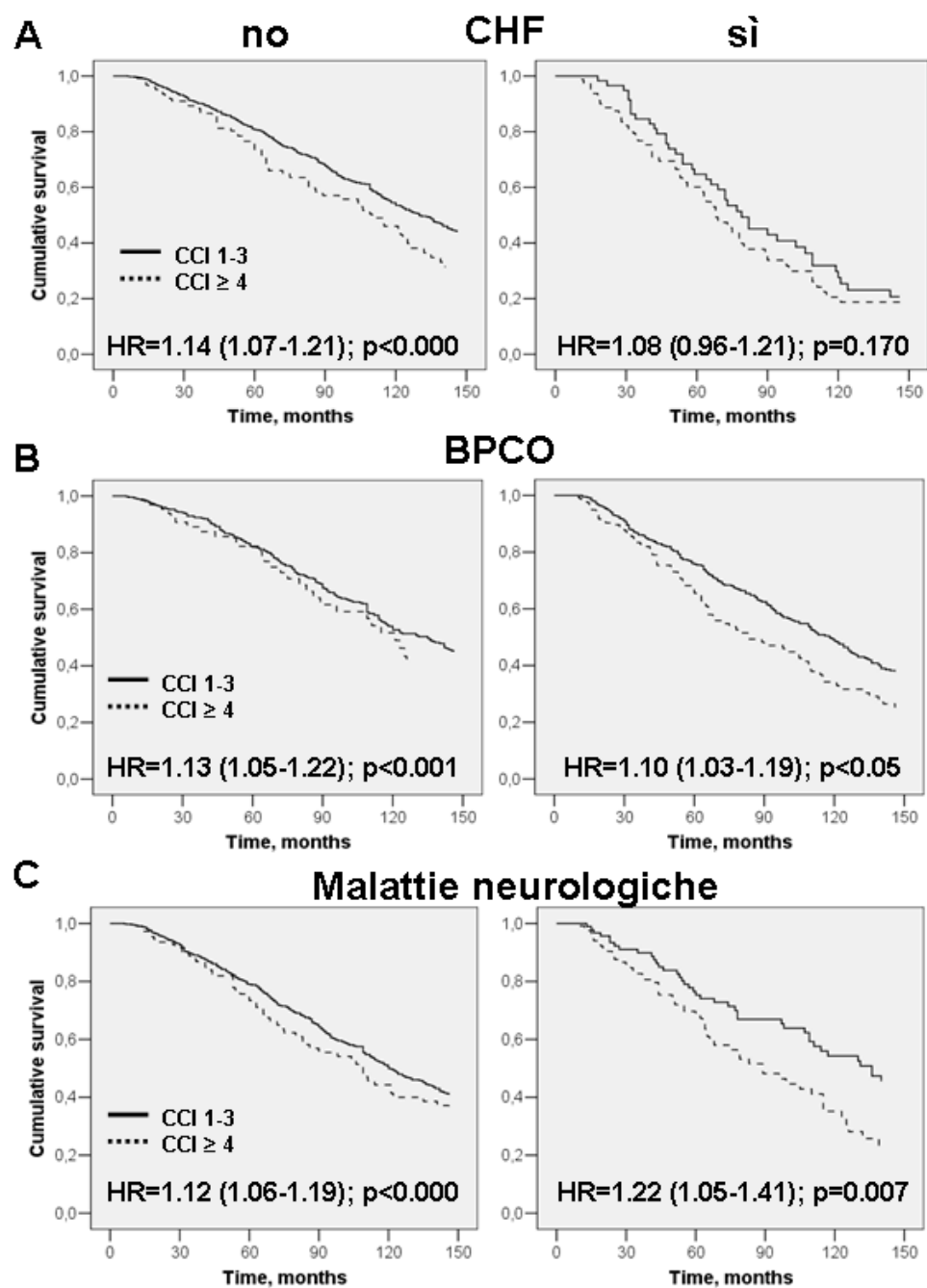


Figura 2: Sopravvivenza secondo Cox in soggetti anziani con e senza insufficienza Cardiaca cronica (CHF, A), con e senza broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO, B) e con e senza Malattie neurologiche (C) stratificati per indice di comorbilità secondo Charlson (1-3 e ≥4).

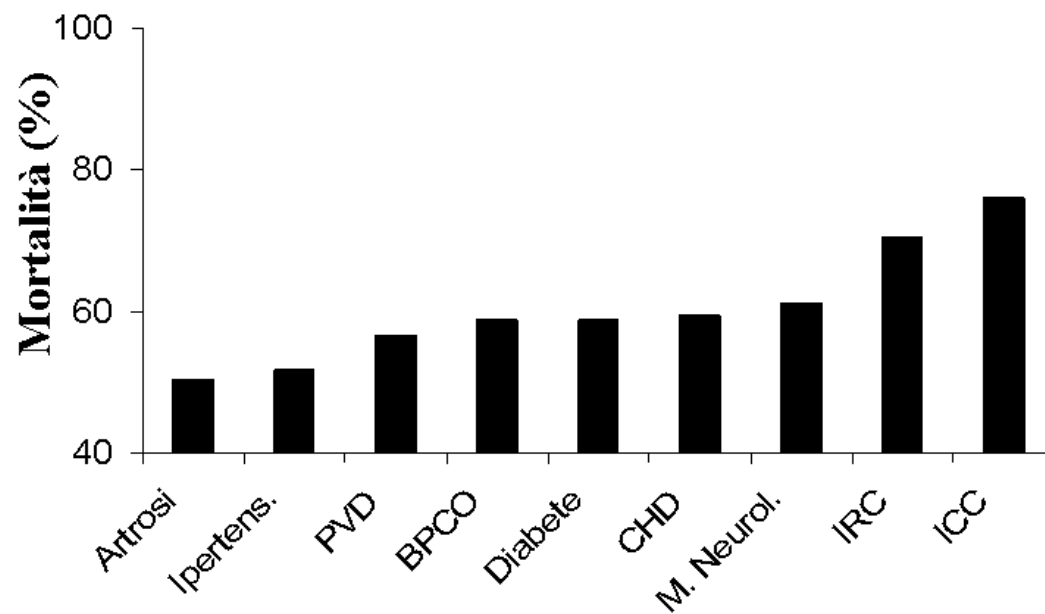


Fig. 4: Mortalità di singole patologie in soggetti ultra65enni arruolati nello studio "Osservatorio Geriatrico Regione Campania".

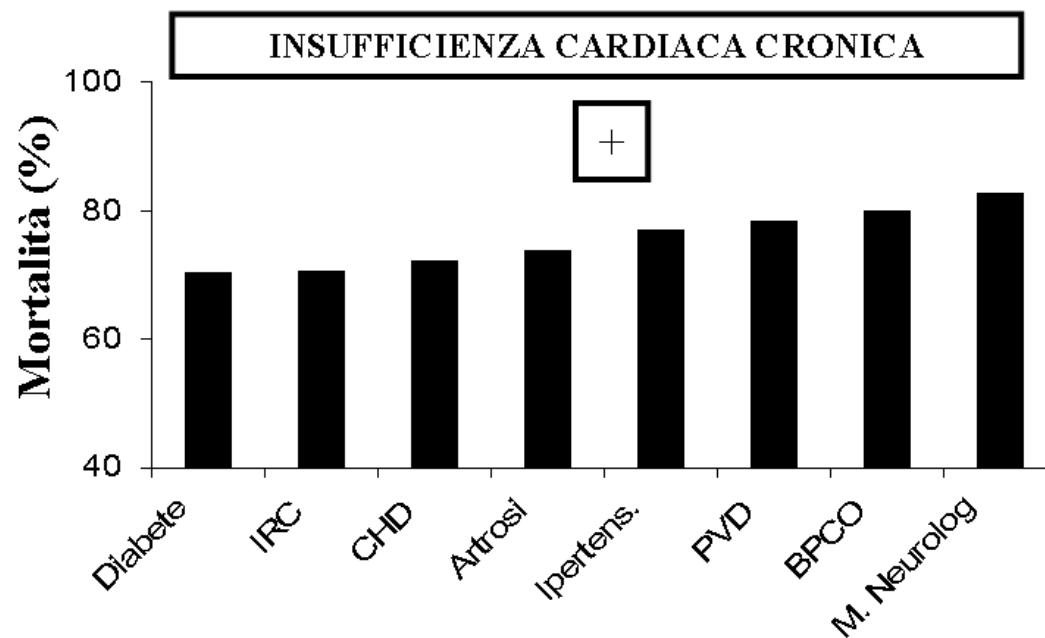


Fig. 5: Mortalità correlata alla insufficienza cardiaca cronica associata ad una singola patologia in soggetti ultra65enni arruolati nello studio "Osservatorio Geriatrico Regione Campania".

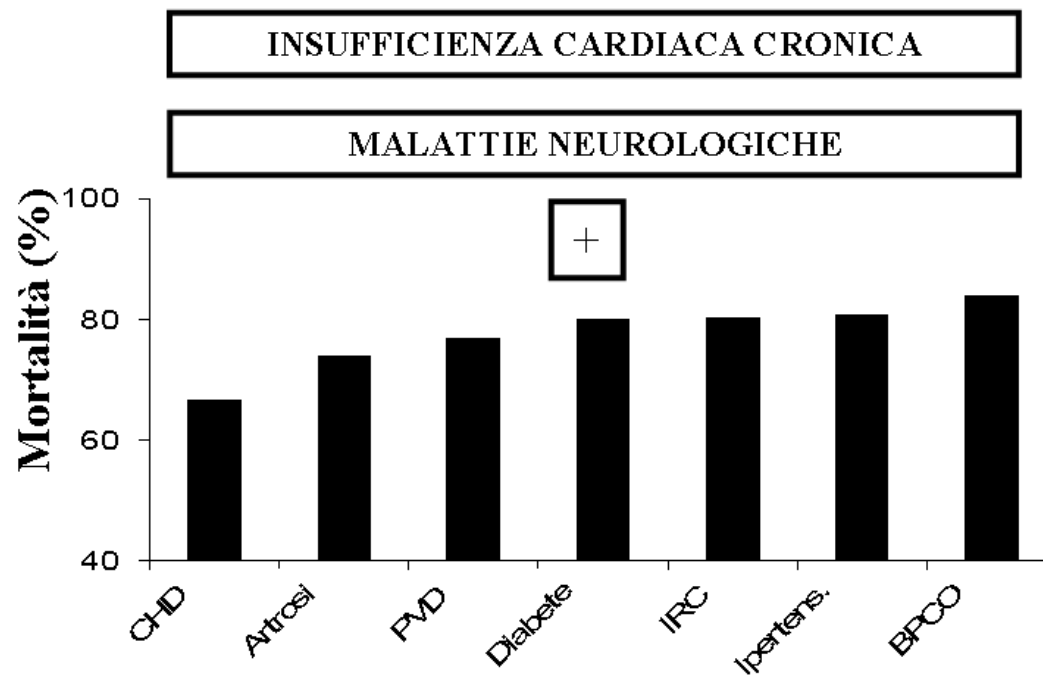


Fig. 6: Mortalità correlata alla insufficienza cardiaca cronica ed alle malattie neurologiche associata ad una singola patologia in soggetti ultra65enni arruolati nello studio "Osservatorio Geriatrico Regione Campania".

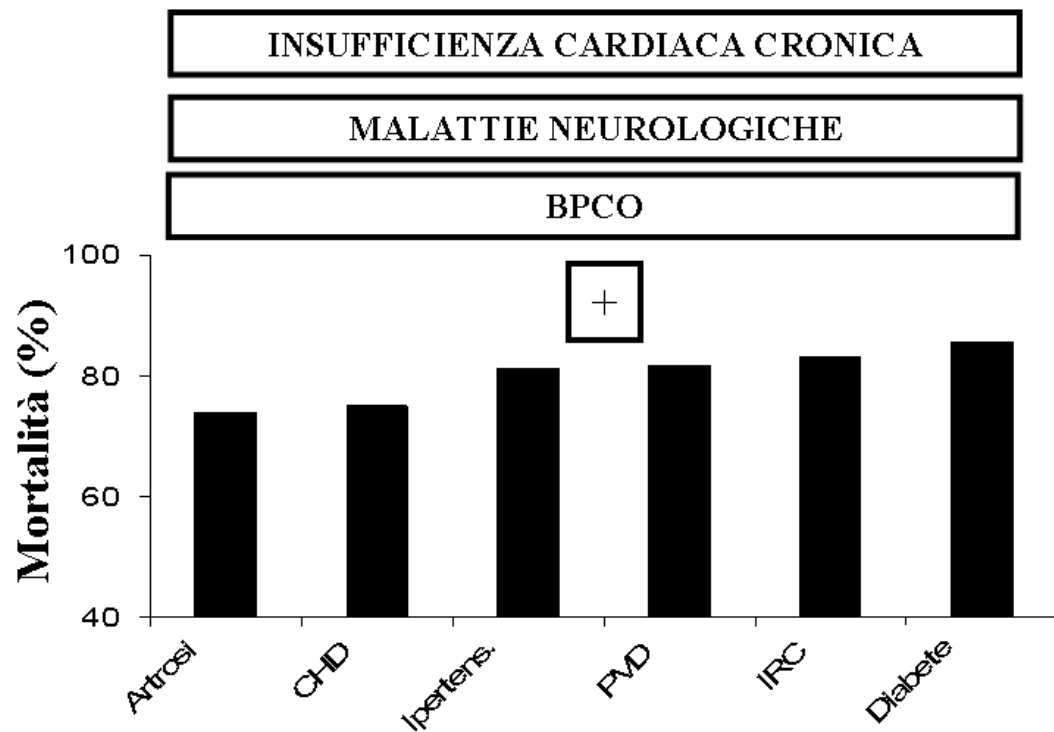


Fig. 7: Mortalità correlata alla insufficienza cardiaca cronica ed alle malattie neurologiche e alla BPCO associata ad una singola patologia in soggetti ultra65enni arruolati nello studio "Osservatorio Geriatrico Regione Campania".

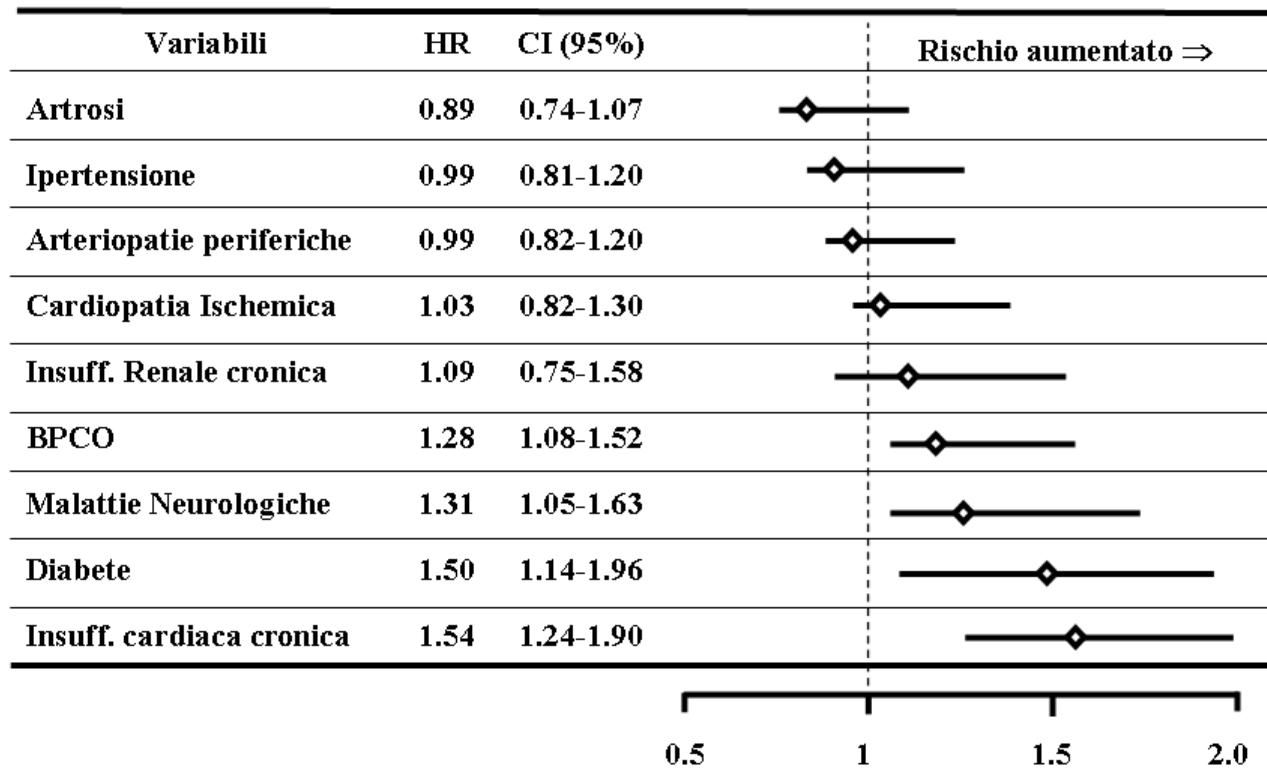


Fig. 8: Regressione secondo COX sulla mortalità per singole patologie croniche in soggetti ultra65enni arruolati nello studio “Osservatorio Geriatrico Regione Campania”.



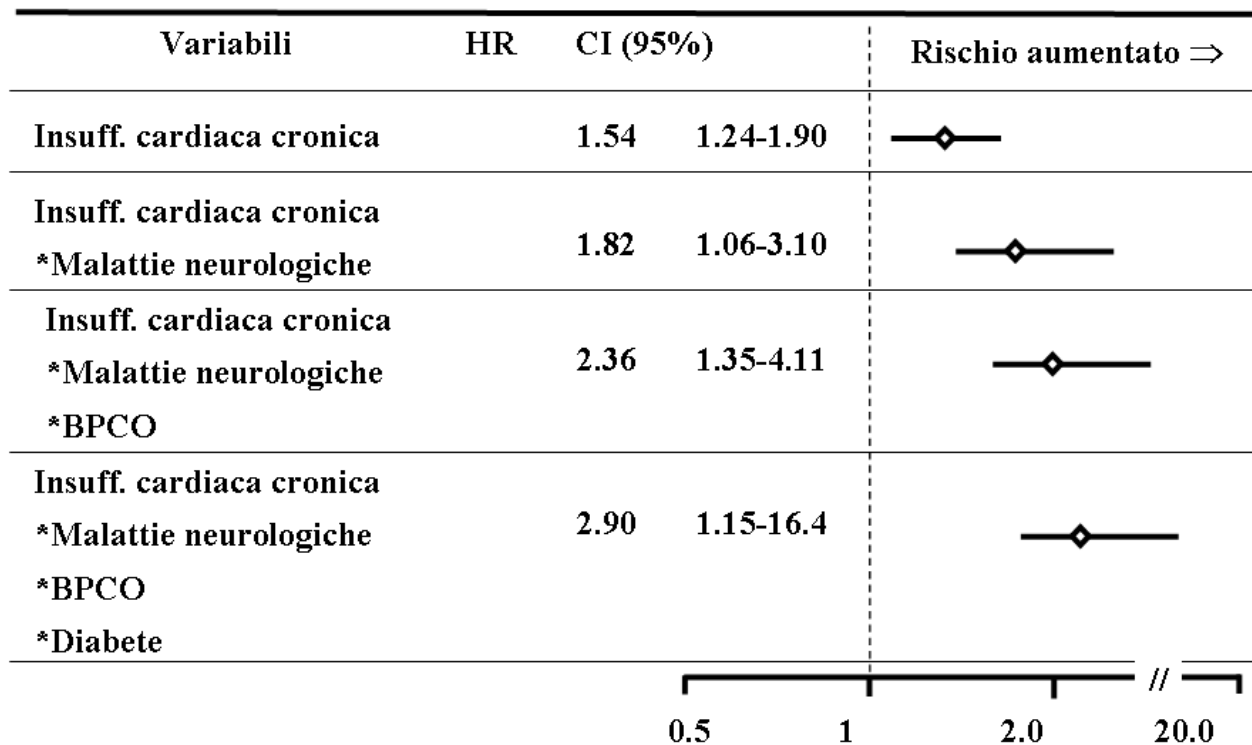


Fig. 9: Regressione secondo COX sulla mortalità in un modello virtuale di interazione progressiva di singole patologie croniche in soggetti ultra65enni arruolati nello studio “Osservatorio Geriatrico Regione Campania”.