

Trattamenti farmacologici eccessivi e decessi Covid-19: analisi dei dati di comorbilità sulla popolazione anziana in Italia

Dott. Mirco Bindi, Ricercatore clinico, libero professionista dal 2007

Department of Clinical Oncology, University of Study Siena, General Hospital S. Maria della Scala, Italy

Sommario

Questo articolo invita a sviluppare ulteriori ricerche sui rapporti tra i trattamenti farmacologici eccessivi e i decessi da COVID-19 nella popolazione anziana. Le diete insalubri moderne e l'inquinamento ambientale influenzano negativamente il sistema metabolico determinando disfunzioni croniche cellulari, obesità, ipercolesterolemia, alterazioni gastrointestinale e disbiosi del microbiota. Tali situazioni sono fattori importanti per spiegare la mortalità da COVID-19 nel singolo individuo anziano. Il caso italiano evidenzia che un'altra importante causa che si associa alle malattie preesistenti è il trattamento farmacologico eccessivo. Questo articolo confronta i dati di casistiche cliniche italiane, americane e cinesi sulle comorbilità da COVID-19 pubblicate su riviste scientifiche.

Il sistema gastrointestinale è coinvolto nel COVID -19 per l'elevata presenza di recettori ACE-2 e per le interazioni con il genoma del Microbiota. L'obesità induce un appiattimento delle varietà batteriche intestinali e una rigidità delle membrane lipidiche delle cellule. L'inquinamento ambientale deteriora il sistema minerale del corpo. Negli Stati Uniti, l'obesità negli over 65 è presente nella quasi totalità dei pazienti deceduti. In Cina, i sintomi gastrointestinali sono presenti in oltre il 50% dei pazienti. Gli anziani hanno maggiori probabilità di soffrire di malattie croniche di lunga durata che rompono l'omeostasi cellulare a diversi livelli funzionali. La concomitanza di più patologie porta spesso a un trattamento farmacologico eccessivo che aumenta con l'età. In Italia in particolare, dove la maggior parte dei decessi per COVID-19 è avvenuta tra gli anziani, le comorbilità sono correlate al trattamento farmacologico eccessivo. Le prescrizioni eccessive di farmaci indeboliscono il sistema immunitario e compromettono il sistema gastrointestinale, rafforzando perversamente la dipendenza del paziente da ulteriori prescrizioni di farmaci con le relative iatrogenicità metaboliche.

Questo articolo evidenzia che il trattamento farmacologico eccessivo è un'importante area di indagine per gli studi che valutano le comorbilità nei pazienti deceduti portatori di Ipertensione, Diabete, Cardiopatie, Tumori, BPCO e Obesità per COVID-19 e invita a sviluppare il dubbio sulla tossicità iatrogena silente da prescrizioni mediche nelle sindromi metaboliche degli anziani.

Parole chiave: Trattamenti farmacologici eccessivi, Obesità, disfunzione metabolica cellulare, Microbioma, Alimentazione occidentale, Inquinamento ambientale

Introduzione

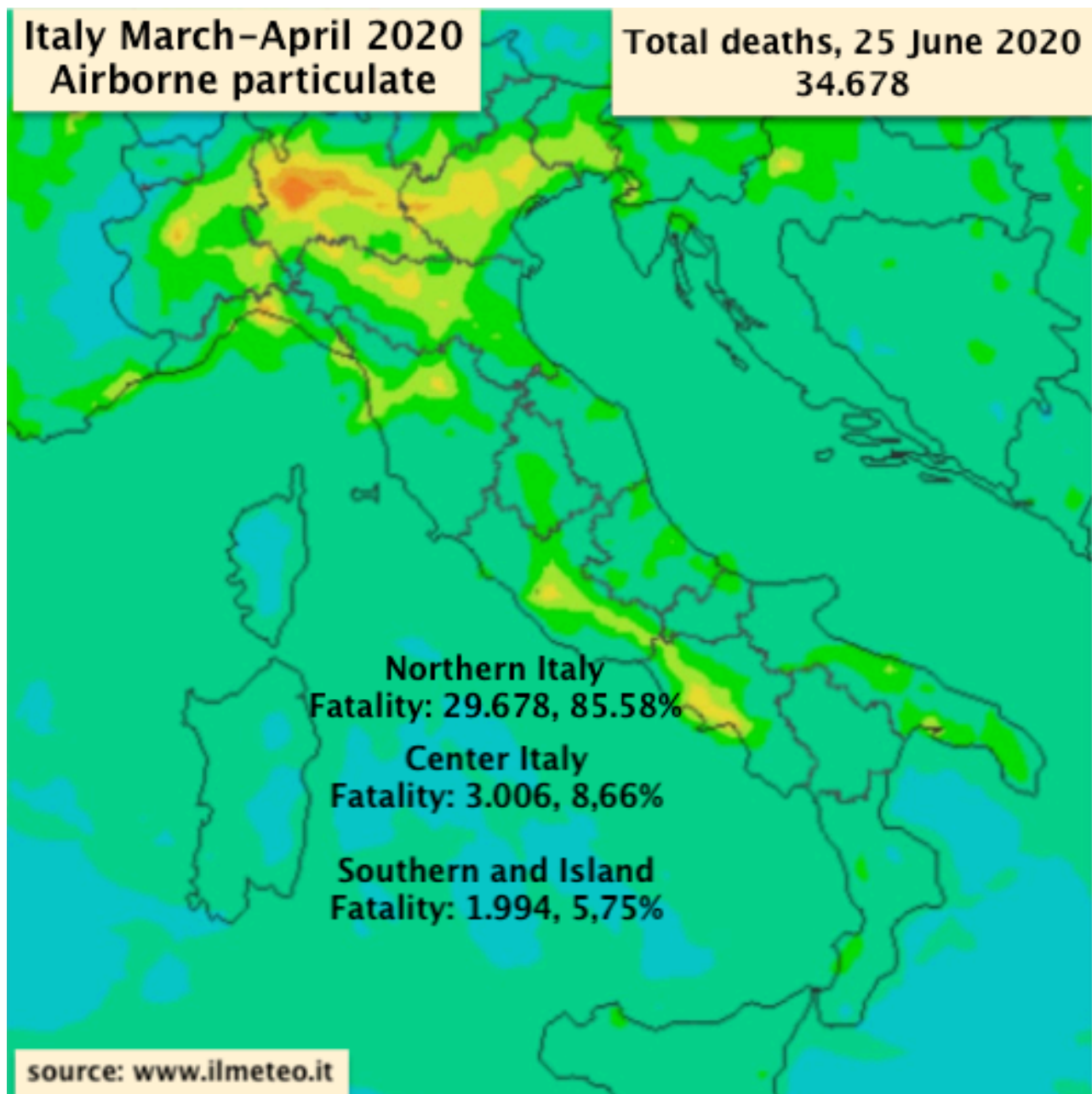
La ricerca sul COVID-19 inizialmente si è basata su prove aneddotiche, poi sempre più su analisi statistiche man mano che i dati hanno iniziato a fluire gradualmente. Mancando elementi patogenetici certi e sotto la pressione dell'urgenza della crisi, gli sforzi di ricerca per affrontare il COVID-19 sono stati caratterizzati da scenari contrastanti, soprattutto durante le prime fasi della crisi. Il ribaltamento concettuale sul COVID -19 è stata una scoperta italiana nell'aprile 2020. Un gruppo di medici a Bergamo e Milano ha eseguito 38 autopsie dimostrando la coagulopatia intravascolare disseminata (CID) e la trombosi diffusa dei vasi periferici (1). La scoperta è stata confermata in Germania nel maggio 2020 da uno studio prospettico di coorte su 12 autopsie (2). La terapia della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con il suo trattamento con ossigeno era quindi sbagliata poiché la sintomatologia polmonare era secondaria ai trombi e non andava curata con l'ossigeno. Da allora, le terapie in tutto il mondo hanno adottato protocolli a base di eparina con risultati positivi in termini di pazienti guariti (3-4).

La elevata portata di ricoveri con sintomatologie gravi nel primo trimestre del 2020 ha spostato rapidamente l'attenzione lontano dall'intervento precoce ai primi sintomi. Le pubblicazioni provenienti da Asia (5) e Francia (6) sull'efficacia dei trattamenti con cloroquina sono passate in secondo ordine nonostante le potenzialità della riduzione della gravità della malattia se applicati all'inizio della malattia. Ciò si è verificato anche nella mia esperienza personale nel marzo 2020 con la cloroquina in combinazione con lo zinco (7). In contemporanea sono stati testati anche antivirali e anticorpi monoclonali per aiutare a prevenire un'evoluzione più grave. I trattamenti con cloroquina sono stati limitati per i controversi risultati dello studio revisionale di Surgisphere. Nel giugno 2020 l'OMS ha smentito la pubblicazione che illustrava gravi tossicità in quanto risultava essere un falso orchestrato da una "minuscola" organizzazione US (8). L'intervento precoce ai primi sintomi è particolarmente cruciale per i pazienti anziani affetti da comorbidità. Fin dalle prime segnalazioni è emerso un alto tasso di mortalità associato alla presenza di comorbidità. I pazienti con Ipertensione, Diabete, Cardiopatie, Tumori, BPCO e Obesità sono portatori di una sindrome metabolica cellulare cronica. La quasi totalità dei decessi sono stati registrati tra gli over 65 portatori di multiple patologie preesistenti. Gli over 65 con comorbidità sono stati identificati quasi immediatamente come il gruppo più vulnerabile tra i pazienti COVID-19, soprattutto oltre gli 80 anni.

Materiale

Le comorbidità sono una con-causa strutturale nella maggior parte dei decessi correlati a COVID-19. I dati sulla mortalità provenienti da Cina, Stati Uniti e Italia mostrano che tali comorbidità sono collegate e associate a disfunzioni metaboliche cellulari e evidenziando la centralità del sistema gastrointestinale nella risposta del paziente alla malattia. Il tratto gastrointestinale è rilevante in particolare per la presenza dei recettori ACE-2. Questi recettori agiscono come porte di ingresso al COVID-19 per entrare nelle cellule dell'organismo. Le proteine della struttura esterna del COVID-19 si connettono a quei recettori, specialmente nei polmoni e nell'intestino. L'inquinamento ambientale e le disfunzioni metaboliche collegate a alimentazioni insalubri sono stati rapidamente identificati come principali fattori aggravanti la prognosi del COVID-19. L'inquinamento ambientale inoltre produce interferenti endocrini che alterano l'omeostasi cellulare e concorrono alle malattie metaboliche e alle degenerazioni cellulari (9). La maggiore incidenza di morti per COVID-19 nell'Italia del Nord Italia rispetto alle regioni meno inquinate del Sud sembra confermare l'inquinamento ambientale come un fattore aggravante rilevante (10).

Figura: L'immagine rappresenta la distribuzione geografica dell'inquinamento atmosferico nella penisola italiana. È evidente una correlazione tra livelli di inquinamento atmosferico e differenti tassi di mortalità. Su 34.678 decessi, l'85,58% si è verificato nel nord, l'8,66% nel centro e il 5,75% nel sud del Paese.



1) Nella regione cinese di Hubei, lo studio descrittivo multicentrico trasversale su 204 pazienti ha riportato che il 21,6% dei pazienti (età media: 53 anni) aveva malattie cardiovascolari, l'11,8% malattie del sistema endocrino, il 4,4% malattie respiratorie, il 6,3%, tumori maligni. Il 50,5% dei pazienti presentava sintomi Gastro intestinali (GI): perdita del gusto o dell'olfatto, nausea, vomito, diarrea, mancanza di appetito, dolore addominale, eruzione cutanea, scolorimento delle dita delle mani o dei piedi. Stanchezza, debolezza e mancanza di appetito erano costantemente presenti. Seguivano i sintomi polmonari: tosse secca, mal di gola, difficoltà respiratorie, mancanza di respiro, dolore al petto, perdita della parola o movimento e poi quelli di una sindrome influenzale generica: febbre, mal di testa, congiuntivite, brividi e dolori muscolari (11).

2) Nell'area metropolitana di New York City, le comorbidità più comuni in 5700 pazienti ospedalizzati (età media: 63 anni) erano ipertensione (56,6%), obesità (41,7%) e diabete (33,8%). Questo articolo enfatizza l'obesità come una nuova comorbidità: il 41,7% dei pazienti aveva un'obesità di grado 1° e 2° ($BMI \geq 30$) mentre il 19% avevano un'obesità patologica ($BMI \geq 35$). I dati ufficiali americani aggiungono un altro 31% di persone in sovrappeso (BMI inferiore a 29). La

somma di questi dati mostra un accumulo eccessivo di grasso nel 91% della popolazione anziana americana (12).

3) Lo studio italiano su 1.591 pazienti (età media: 63 anni) effettuato nella regione Lombardia mostra il 68% dei pazienti portatori di più di una patologia al ricovero in terapia intensiva: ipertensione 49%, malattie cardiovascolari 21%, ipercolesterolemia 18%. e solo il 4% aveva una bronco pneumopatia cronica ostruttiva - BPCO. L'obesità è presente nell'11% dei pazienti ma questo dato è sottostimato (13).

Tabella: Le patologie croniche preesistenti, Ipertensione, Diabete, Cardiopatie, Tumori e BPCO, presentano una "sindrome da disfunzione metabolica" uniforme nei continenti asiatico, americano ed europeo.

| ITALIA* | | STATI UNITI, NY** | CINA, HUBEI | |
|-----------------------------|---|----------------------------------|--------------|-----------|
| Età media | 63 | 63 | 52,91 | |
| Sesso m/f | 82%/18% | 60,3%/39,7% | 52,45%/47,45 | |
| CFR§ | 13,97% | 6,01% | 5,52% | |
| AI | | | Without GI§§ | With GI§§ |
| Ipertensione 67.9% | Ipertensione 56.6% | Patologie cardiovascolari 21,57% | 20,79% | 22,3% |
| Cardiopatia ischemica 22.1% | Obesità BMI≥30 41% | Patologie endocrine 11,76% | 13,86% | 9,71% |
| Fibrillazione atriale 21.6% | Obesità Patologica BMI≥35 19% | Tumori 6,37% | 4,95 | 7,77 |
| Diabete 30% | Diabete 33.8% | Patologie respiratorie 4,41% | 1,98% | 6,8% |
| Tumori 15.8% | Asma 9% | Patologie Digestive 3,34% | 2,97% | 3,88% |
| BPCO 18% | Coronaropatia 11,1% | Patologie nervose 2,45% | 3,98% | 0,97% |
| Diarrea 6% | Insufficienza cardiaca congestizia 6,9% | | | |
| Obesità 11% | BPCO 5,4% | | | |

Legenda: * ISS - Ministero della Salute Italia. Altre malattie: insufficienza cardiaca, ictus, demenza, malattie epatiche e renali croniche, dialisi, insufficienza respiratoria, HIV e malattie autoimmuni. L'ipercolesterolemia non è segnalata. Il 16% dei pazienti ha seguito un ACE-inibitore. ** Gli Stati Uniti hanno riportato anche HIV, apnea ostruttiva del sonno, cirrosi, epatite C e B. §Case Fatality Rate. §§ Sintomi gastrointestinali

Le diete sbilanciate producono effetti negativi sul metabolismo dei pazienti, sul sistema immunitario, sullo stato cognitivo e sulla protezione contro i patogeni (14). La composizione del microbiota intestinale è fortemente influenzata dai modelli alimentari. La dieta raffinata occidentale - ricca di grassi e zuccheri ma povera di fibre grezze - aumenta i Firmicutes a scapito dei Bacterioids. Il microbiota fecale dei bambini che vivono in Burkina Faso, in Africa, rispetto a quello dei bambini di Firenze, in Italia, mostra che le feci africane contengono quantità maggiori di Bacterioids e quantità inferiori di Firmicutes (15). Le disfunzioni metaboliche e immunitarie sono frequentemente correlate con l'abuso di farmaci, reazioni avverse tossiche e errori medici nella prescrizione. Il ruolo dei farmaci eccesso come fattore aggravante riceve minore attenzione rispetto all'inquinamento ambientale e alle diete malsane, ma sembra essere particolarmente

rilevante nel caso italiano. Gli italiani sono la popolazione più anziana d'Europa, ma il consumo di farmaci che aumenta ogni anno li classifica come persone "imbottite di farmaci".

Il rapporto OsMed 2018 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rileva che il 98% degli over 65 assume più di 3 dosi di farmaci ogni giorno. Mediamente 6,7 sostanze diverse vengono fornite gratuitamente dal Servizio Sanitario Nazionale con un progressivo aumento dei principi attivi per età. Il 22% degli over 65 assume 10 ingredienti attivi contemporaneamente. Il consumo aumenta ogni anno con l'età che raggiunge un massimo nella fascia di età 80-84 anni. Un trattamento eccessivo di 7 principi attivi/giorno genera reazioni avverse al farmaco nei pazienti anziani, con effetti indesiderati spesso sottovalutati dai medici (16). Nel 2015 lo studio OREDIA ha osservato su 3.700 pazienti diabetici un trattamento eccessivo nelle popolazioni vulnerabili. L'età media era 81 anni, l'indice di massa corporea era ≥ 29 , il 96% dei pazienti presentava ipertensione e il 78% dislipidemia con fattore di rischio cardiovascolare associato. La maggior parte dei pazienti era in terapia concomitante multipla, rappresentata principalmente da agenti antipertensivi (95,5%: uno/due bloccanti RAAS nel 74,2%), ipolipemizzanti (74,5%) e antiaggreganti piastrinici (64,8%). Il numero medio di co-farmaci era $5,5 \pm 2,8$ (17). Tuttavia, una indagine sulle caratteristiche sociodemografiche, sull'abitudine al fumo e il consumo di alcol, ha confermato in 1376 pazienti italiani l'importanza dei fattori di rischio di ipertensione, diabete e obesità (18).

Il Ministero della Salute italiano nel giugno 2020 ha indicato il numero medio 3,3 comorbilità sul numero totale di pazienti deceduti nei primi quattro mesi del 2020: il 59,5% aveva tre o più malattie sottostanti, il 21,5% aveva due malattie, il 14,9% aveva una singola malattia e solo il 4,1% non aveva malattie. Nel 92,3% dei pazienti ospedalizzati i sintomi più comuni erano febbre, dispnea, tosse, emottisi e diarrea; erano presenti anche colecistite, perforazione intestinale, ostruzione intestinale, cirrosi, ma meno comunemente osservati. I decessi sotto i 50 anni rappresentano solo l'1,1% su 32.938 decessi. Tale 1,1% era costituito da 366 pazienti di cui 62 presentavano gravi patologie preesistenti (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità) e solo 14 non presentavano patologie maggiori (19).

Discussione

Il trattamento farmacologico eccessivo è una caratteristica specifica del caso italiano. Soprattutto gli over 80-85 sono destinatari di più prescrizioni di farmaci con diversi principi attivi che influenzano il sistema metabolico. La fornitura gratuita da parte del Servizio Sanitario trasforma il paziente, anello finale della catena farmaceutica, in un consumatore accanito. L'editoriale "Migliorare la qualità facendo di meno" evidenzia che le disfunzioni metaboliche legate a COVID-19 sono in cima alla lista dei trattamenti eccessivi (20). Il ruolo svolto dalle interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia e dagli errori medici nelle prescrizioni di farmaci nei pazienti COVID-19 è un'area di ricerca che deve essere ulteriormente esplorata. L'attenzione va posta sulle interazioni iatrogene che originano dall'esposizione a più principi attivi. La iatrogena incrociata dei trattamenti eccessivi farmacologici può influenzare i recettori ACE-2 - cioè le porte di COVID-19 nelle cellule - è una questione rilevante su cui può vertere la prevenzione dei decessi.

Conclusioni

Le connessioni tra le comorbilità non sono state studiate in modo approfondito. Le disfunzioni metaboliche cellulari innescate dalla alimentazione e dalle interazioni delle sostanze chimiche ambientali peggiorano nel tempo, accumulano tossicità causate dalla medicina. Il progredire dell'età dei pazienti indebolisce l'equilibrio dell'omeostasi e il COVID-19 gioca un ruolo chiave nel decidere tra la vita e la morte nell'individuo arrivato allo stadio "terminale" (21-22).

La protezione della salute della popolazione anziana potrebbe essere migliorata imponendo le raccomandazioni dell'OMS sulla riduzione delle tossine dagli alimenti trasformati e la contaminazione ambientale del suolo, dell'acqua, dell'aria e della dieta da parte del sistema agroalimentare-farmaceutico. Oltre a queste sfide, la tossicità farmacologica è un altro grosso

problema che deve essere affrontato contemporaneamente per la tutela della salute delle popolazioni.

Bibliografia

1. Carsana L, Sonzogni A et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. MedRxiv 2020.04.19 <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
2. Wichmann D, Sperhake JP et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. 2020 May 6. Ann Intern Med. 2020; M20-2003
3. Marietta M, Vandelli P et al. Randomized controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. Trials. 2020;21(1):574. Published 2020 Jun 26. doi:10.1186/s13063-020-04475-z
4. Tang N, Bai H et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
5. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert Consensus on Chloroquine Phosphate for the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. 2020 Mar 12; doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009
6. Philippe GAUTRET, Jean Christophe LAGIER et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial. ScienceDirect 2020.03.16 doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)
7. Xue J, Moyer A et al. Chloroquine Is a Zinc Ionophore. PLoS ONE October 1, 2014 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109180>
8. The Guardian. Surgisphere: government and WHO change COVID-19 policy based on suspect data from tiny US company. 3 Jun 2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/03/Covid-19-surgisphere-who-world-health-organization-hydroxychloroquine>
9. Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. Diabetes. 2011 Jul. doi: 10.2337/db11-0153.
10. Setti L, Passarini F. Position paper interuniversitario: Effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. SIMA. 20/03/2020 http://www.simaonlus.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_Position-Paper_Relazione-circa-l'effetto-dell'inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf
11. Pan L, Mu M et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. Am J Gastroenterol. 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
12. Richardson S, Hirsch JS et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
13. Grasselli G, Zangrillo A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. April 6 2020 JAMA. 2020;323(16):1574–1581.
14. Toor D, Wsson MK et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. Int J Mol Sci 2019 May 16. doi:10.3390/ijms20102432
15. DeFilippo C, DiPaola M et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. Frontiers in Microbiology Oct 13 2017 doi: 10.3389/fmicb.2017.01979
16. Rapporto OsMed 2018: l'uso dei farmaci nelle popolazioni fragili. AIFA. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporto-osmed-2018-l'uso-dei-farmaci-nelle-popolazioni-fragili>

17. Penfornis A, Fiquet B et al. Potential glycemc overtreatment in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes mellitus and renal disease: experience from the observational OREDIA study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Jul 3. doi:10.2147/DMSO.S83897
18. Altobelli E, Petrocelli R et al. Risk Factors of Hypertension, Diabetes and Obesity in Italian Psoriasis Patients: A Survey on Socio-Demographic Characteristics, Smoking Habits and Alcohol Consumption. *Eur J Dermatol*, Feb 17 2009. doi: 10.1684/ejd.2009.0644.
19. Graziano Onder. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on June 11 2020.
https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_11_june_2020.pdf
20. Permpongkosol S. Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention. *Clin Interv Aging*. 2011; 6:77-82. doi:10.2147/CIA.S10252
21. Hao Wang, Zixuan Yuan et al. The role of high cholesterol in age-related COVID-19 lethality. *bioRxiv* 2020.05.09; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.086249>
22. Elezkurtaj S, Greuel S et al. Causes of Death and Comorbidities in Patients with COVID-19. *medRxiv* 06 17 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131540>