



Analisi dei fattori correlati alla mortalità di una coorte di pazienti con ictus ischemico acuto

Chiara Caldarola Gadaleta¹, Alessandra Martignoni¹, Elisa Benedicti¹, Francesco Falaschi¹, Luca Lanzarini², Paola Stefania Preti¹, Gabriele Savioli¹, Maria Francesca Sarnelli¹, Carmine Tinelli⁴, Bruno Carugno⁴, Cesare Fratti⁴

¹Clinica Medica II e ²Clinica Cardiologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia, ³Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia ⁴Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo (PAC), ASL di Pavia, Pavia, Italia

Abstract

Analisi dei fattori correlati alla mortalità di una coorte di pazienti con ictus ischemico acuto

Obiettivo dello studio. Valutare i fattori associati alla mortalità a breve termine (30 giorni) e a medio-lungo termine (mortalità condizionata a 30 giorni, cioè la mortalità a fine *follow-up* esclusi i deceduti entro 30 giorni) di una coorte di pazienti affetti da ictus ischemico acuto.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi i 331 pazienti con ictus ischemico acuto e residenti nel territorio dell'ASL di Pavia, afferiti alla *Stroke Unit* tra l'1/10/2004 e il 31/12/2008. Per ogni paziente sono stati valutati fattori di rischio, dati strumentali e di laboratorio, comorbidità e complicanze, terapia, diagnosi patogenetica ed esito clinico. Il deficit neurologico è stato misurato con la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) e la disabilità con la scala di Rankin (mRS). La mortalità è stata ricavata in modo completo dai dati dell'ASL di Pavia.

Risultati. La degenza media è di 12±6 giorni (mediana 12). La mortalità intraospedaliera della coorte è del 7%; entro 30 giorni dall'evento la mortalità è del 10%, a tre mesi del 18% e ad un anno del 27%. Al termine del *follow-up* (30/06/2009) sono deceduti in totale 119 pazienti (36%).

All'analisi univariata sono risultati predittori di mortalità a 30 giorni: età, NIHSS, febbre, presenza di infezione delle vie aeree, sia presente al ricovero sia nosocomiale, l'esser portatori di catetere vescicale, qualunque tipo di fibrillazione atriale (FA) e la patogenesi cardioembolica. La terapia antiaggregante e antiipertensiva alla dimissione determinano una riduzione del rischio di morte.

A medio-lungo termine risultano predittori di mortalità: età, durata del ricovero, NIHSS, febbre patogenesi cardioembolica, infezione delle vie aeree, il maggior grado di disabilità, l'esser portatori di catetere vescicale, avere anamnesi di FA. Antiaggreganti e statine hanno invece valore protettivo.

L'analisi multivariata ha evidenziato come fattori indipendenti del rischio di morte a breve termine età e massimo valore di NIHSS. A medio-lungo termine risultano predittori indipendenti di mortalità età, durata del ricovero, grado di invalidità alla dimissione ed infezione delle basse vie aeree.

Conclusioni. I fattori che incidono negativamente sulla sopravvivenza a 30 giorni e a medio-lungo termine sono età, NIHSS, anamnesi di FA, infezione delle basse vie aeree, febbre e patogenesi cardioembolica. Antiaggreganti e statine si associano a miglior prognosi.

Analysis of factors related to mortality in a patient cohort with acute ischemic stroke

Aim of the study. To evaluate the factors associated with mortality in the short term (30 days) or medium-long term (30 days conditional mortality as mortality at the end of follow-up, excluding deaths occurring within 30 days) in a patient cohort with acute ischemic stroke.

Materials and methods. This study includes 331 patients with acute ischemic stroke, living in the area of the Local Health Authority of Pavia, admitted to the Stroke Unit between 1/10/2004 and 31/12/2008. Risk factors were assessed for each patient along with instrumental and laboratory data, co morbidities and complications, therapy, stroke subtype and clinical outcome. The neurological deficit was measured using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS); the disability was measured with the Rankin scale (mRS). Mortality data were derived completely from data of Pavia Local Health Authority.

Results. The in-hospital mortality of the whole cohort was 7% (average in hospital stay 12 ± 6 days, median 12); within 30 days of the event the mortality was 10%, at three months it was 18% and after one year it was 27%. At the end of follow-up (30/06/2009) a total of 119 patients had died (36%). Predictors of 30-day mortality in the univariate analysis are: age, NIHSS, fever, presence of lower respiratory tract infection, detectable on admission to hospital or hospital-acquired, bladder catheterization and any kind of atrial fibrillation (FA). Antihypertensive and antiplatelet therapies at discharge correlate with a reduction of the risk of death. Predictors of mortality in the medium-long term are: age, length of hospitalization, NIHSS, fever, bladder catheterization, lower respiratory tract infection, history of FA and an increased degree of disability. However, antiplatelet and statin therapies play a protective role. Multivariate analysis showed that age and maximum value of NIHSS are independent factors of the risk of short-term death. In the medium-long term independent predictors of mortality are: age, length of hospitalization, degree of disability at discharge, and lower respiratory tract infections.

Conclusions. Survival at 30 days and in the medium-long term were conditioned by: age, NIHSS, history of FA, lower respiratory tract infections, fever and cardio-embolic stroke subtype. Antiplatelet and statin therapies are associated with a better prognosis.

Introduzione

La mortalità è il più importante parametro di valutazione della gravità di una patologia ed al contempo della qualità delle cure. Nel caso dell'ictus lo studio della mortalità permette di stimare anche l'efficacia dell'assistenza prestata nella fase acuta e l'evoluzione della malattia nel tempo. Tale parametro consente inoltre di confrontarsi con altre realtà assistenziali, in modo da evidenziare eventuali punti carenti e strategie di miglioramento. Conoscere i fattori predittivi di morte potrebbe aiutare ad individuare i pazienti a maggior rischio ed a programmare interventi di pianificazione sanitaria ed allocazione di risorse, fornendo indicazioni per la prevenzione primaria e secondaria. Ad oggi sono disponibili solo pochi studi sui fattori che influiscono sulla mortalità dei pazienti affetti da ictus, soprattutto a medio-lungo termine.

Lo scopo di questo studio è di valutare l'esito clinico e i fattori associati alla mortalità a breve termine (30 giorni) e a medio-lungo termine (mortalità condizionata a 30 giorni, cioè la mortalità a fine *follow-up* esclusi i deceduti entro 30 giorni) di una coorte di pazienti affetti da ictus ischemico acuto.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato svolto nella *Stroke Unit* del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica - Sezione di Medicina Interna, Malattie Vascolari e Metaboliche dell'IRCCS Policlinico San Matteo di

Pavia. Si tratta di uno studio osservazionale di coorte che include pazienti ricoverati dal 1/10/2004 al 31/12/2008, con diagnosi certa di ictus ischemico acuto, aventi almeno una neuroimmagine dell'encefalo all'ingresso in reparto e residenti all'interno del territorio di competenza dell'ASL di Pavia. Ciò per poter ricavare da un'unica fonte (Osservatorio Epidemiologico del Dipartimento Programmazione Acquisto e Controllo, PAC dell'ASL di Pavia) le informazioni su causa e data del decesso.

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano recidiva di ictus già ricoverati nella stessa *Stroke Unit* al primo evento ed i pazienti con diagnosi alternative (attacco ischemico transitorio, ischemia retinica, emorragia cerebrale primitiva).

La coorte in studio è costituita da 331 soggetti.

Il termine del *follow up* è stato posto al 30/6/2009, in modo tale che anche i pazienti entrati nella coorte nel dicembre 2008 potessero raggiungere almeno sei mesi di *follow-up*. Trattandosi di uno studio di coorte il periodo di *follow up* non è uguale per ogni soggetto: la media è di 26 mesi (\pm DS 20 mesi), la mediana di 23 mesi (*range* interquartile 8-45 mesi).

Per ogni paziente sono stati raccolti in un database i dati anagrafici, i parametri clinici, i fattori di rischio cardiovascolare e le informazioni sull'esito clinico. In particolare i dati raccolti comprendono:

- età e sesso,
- presenza di fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipoproteinemia, fibrillazione atriale, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio, pregressa coronaropatia, terapia estroprogestinica, obesità, fumo, familiarità per vasculopatia cerebrale, stenosi carotidea significativa, *potus*);
- presenza di comorbidità, definite dall'indice sintetico di Charlson, che consta di 19 *items* ognuno corrispondente ad una malattia comorbosa e pesato in base alla gravità della stessa; [1-2];
- la registrazione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica all'ingresso in *Stroke Unit*;
- test di valutazione neurologica, quale la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS, categorizzata in tre fasce di gravità crescente: 0-6=ictus lieve; 7-14=ictus moderato; \geq 15=ictus grave), registrata all'ingresso in *Stroke Unit*, alla dimissione e nel momento dell'eventuale massimo peggioramento clinico (NIHSS max);
- test di valutazione della disabilità, quali la scala di Rankin, rilevata al termine del ricovero e durante il *follow-up* (tale scala consente di valutare, attraverso semplici domande, la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana, assegnando un punteggio a gravità crescente di disabilità da 0 a 5) [3];
- eventuali complicanze sistemiche o neurologiche insorte nel corso del ricovero;
- esami strumentali (TC encefalo, RMN encefalo, ecografia vascolare e cardiaca transtoracica e transesofagea, ECG dinamico secondo Holter);
- esami bioumorali (*screening* trombofilico);
- terapia somministrata all'ingresso in reparto e durante il ricovero.

Per ogni soggetto è stata definita una diagnosi patogenetica, formulata servendosi dei criteri dello studio TOAST [4] modificati secondo la classificazione del German Data Bank [5] in modo da definire l'appartenenza ad uno dei seguenti sottotipi patogenetici:

- cardioembolismo, dovuto ad aritmie cardiache maggiori, anomalie della cinesisi ventricolare primitive o secondarie a cardiopatia ischemica, valvulopatie, presenza di comunicazione interatriale con o senza evidenza di *shunt*, materiale intracavitario;
- aterosclerosi dei grossi vasi, determinata da occlusione di carotide o vertebrale coerente al lato colpito o stenosi di almeno il 50% del vaso;
- malattia dei piccoli vasi o lacunare, dovuta all'occlusione di arterie perforanti o a microateromatosi che coinvolge l'ostio delle piccole arterie;
- cause rare, tra cui dissecazione carotidea o vertebrale o presenza di condizioni trombofiliche;

- patogenesi non determinata, ovvero pazienti che non hanno ricevuto gli accertamenti sufficienti a stabilire una diagnosi patogenetica o pazienti in cui il procedimento diagnostico, pur accurato non ha condotto alla definizione della patogenesi dell'ictus;
- patogenesi concomitante, cioè qualora vengano identificati due o più meccanismi patogenetici che possono spiegare l'ictus;
- inoltre è stato scorporato dal gruppo a patogenesi non determinata il sottotipo patogenetico da ateromasia complicata dell'arco aortico a massimo rischio emboligeno (spessore >4mm e complicata da apposizione trombotica ed altre complicanze di placca) localizzata prima dell'emergenza della succlavia, in quanto fonte emboligena ormai ben documentata [6].

Le informazioni sull'esito clinico comprendono:

- alla dimissione: stato in vita, NIHSS e scala di Rankin;
- a 30 giorni dalla dimissione: stato in vita e scala di Rankin;
- a medio termine (in media 3 mesi dell'evento): stato in vita e scala di Rankin.

L'analisi della mortalità (sia univariata che multivariata) a breve termine è stata attuata con metodi di regressione logistica; la descrizione della sopravvivenza a medio termine è stata effettuata con il metodo di Kaplan-Meier e l'associazione (sia univariata che multivariata) di ciascun fattore alla sopravvivenza è stata valutata con il metodo semi-parametrico di Cox. I modelli multivariati sono stati implementati scegliendo, tra i gruppi di fattori quelli con significatività inferiore a 0.10 e aventi una percentuale di dati mancanti inferiore al 10%. Tutti i test sono a due code e il limite di significatività scelto è stato quello usuale del 5% ($p < 0.05$).

Risultati

La coorte in studio presenta un'età media di 73 ± 5 anni e risulta portatrice di multipli fattori di rischio, tra cui ipertensione arteriosa (76%), dislipoproteinemia (34%), fumo (29%), diabete mellito (25%) e fibrillazione atriale documentata attuale o pregressa (24%).

Il valore mediano dell'NIHSS all'ingresso in reparto risulta pari a 7 (*range* interquartile 3-15), nel momento del peggioramento massimo del deficit neurologico pari a 8 (*range* interquartile 4-18).

L'82% dei pazienti è stato sottoposto ad un controllo neuroradiologico di immagine nel corso del ricovero, l'85% ha effettuato l'ecocolorDoppler dei TSA, il 69% dei pazienti è stato sottoposto ad ecografia cardiaca transtoracica, ed il 54% ad ecografia cardiaca transesofagea. L'utilizzo dell'ecoDoppler transcranico è andato incrementandosi negli anni e globalmente è stato effettuato nel 33% dei pazienti; l'ECG Holter è stato effettuato nel 31% nei pazienti.

La coorte in studio presenta la seguente distribuzione delle diagnosi patogenetiche: 39% cardioembolismo, 17% patogenesi non determinata, 16% patogenesi concomitante, 12% aterotrombosi dei grossi vasi, 11% malattia dei piccoli vasi, e 1% cause rare.

Sebbene l'ateromasia complicata dell'arco aortico sia rappresentata nel 27% dei casi, solo nel 3% il reperto costituisce l'unica ipotesi patogenetica.

La degenza media della coorte è di 12 ± 6 giorni (mediana 12).

La mortalità intraospedaliera della coorte è del 7%, entro 30 giorni dall'evento sono deceduti 33 pazienti (10%), a tre mesi la mortalità è del 18%, e ad un anno del 27%.

Al termine del *follow-up* (30/06/2009) sono deceduti in totale 119 pazienti (36%). L'andamento della sopravvivenza dell'intera coorte, esclusi i deceduti entro i primi 30 giorni è riportato nella curva di Kaplan-Meier in figura 1; la figura 2 mostra invece la curva di Kaplan Meier relativa ai singoli sottotipi patogenetici.

Il valore della scala di Rankin nei pazienti sopravvissuti a 30 giorni è pari a 2.5 ± 2.2 (mediana 3), mentre nei sopravvissuti a 180 giorni (medio termine) è pari a 2.1 ± 2.0 (mediana 2); purtroppo i dati al termine del *follow-up* per la Rankin non sono disponibili in un numero sufficiente di pazienti.

All'analisi univariata i seguenti fattori sono risultati associati in modo significativo alla probabilità di morte entro 30 giorni dal ricovero (figura 3):

- età: per ogni 10 anni di età in più l'*Odds Ratio* (OR) è 2.59 (IC 1.05-1.15, $p < 0.001$);
- ictus grave (NIHSS ≥ 15) all'ingresso in *Stroke Unit* (OR 17.20; IC 4.95-59.56, $p < 0.001$), nel massimo peggioramento clinico (OR 56.47; IC 7.54-422.56, $p < 0.001$) ed alla dimissione (OR 79.19; IC 18.15-345.43, $p < 0.001$);
- anamnesi documentata di episodi di fibrillazione atriale (FA), parossistica, persistente o permanente (OR 2.4; IC 1.21-5.33, $p = 0.014$);
- il sottotipo patogenetico cardioembolico (OR 11.55; IC 1.52-87.75, $p = 0.018$);
- infezione delle basse vie aeree, acquisita in comunità o nosocomiale (OR 5.98; IC 2.58-13.84, $p < 0.001$);
- febbre, di origine infettiva o meno (OR 9.5; IC 4.29-21.09, $p < 0.001$);
- comparsa di infarcimento emorragico (OR 2.79; IC 1.04-7.46, $p = 0.04$);
- catetere vescicale (OR 8.27; IC 3.31-20.27, $p < 0.001$).

L'analisi univariata della mortalità a breve termine ha evidenziato i seguenti fattori protettivi sul rischio di morte:

- trattamento antipertensivo nel corso del ricovero (OR 0.06; IC 0.02-0.15, $p < 0.001$);
- terapia antiaggregante somministrata all'ingresso in reparto (OR 0.42; IC 0.19-0.89, $p = 0.02$).

Non vi sono stati decessi nei primi 30 giorni tra coloro che assumevano statina; per cui, a breve termine e relativamente a questo parametro, non è stato possibile analizzare la mortalità della popolazione.

Tra i fattori associati alla probabilità di morte a medio-lungo termine (fine *follow-up* condizionata a 30 giorni), sono risultati significativi predittori di mortalità (figura 3):

- età: per ogni 10 anni di età in più l'*Hazard Ratio* (HR) è 1.79 (IC 1.03-1.08, $p < 0.001$);
- ictus grave (NIHSS ≥ 15) all'ingresso in *Stroke Unit* (HR 3.46; IC 2.12-5.64, $p < 0.001$), nel massimo peggioramento clinico (HR 3.53; IC 2.15-5.80, $p < 0.001$) ed alla dimissione (HR 5.51; IC 3.38-8.98, $p < 0.001$);
- durata del ricovero (per ogni giorno aggiuntivo di degenza HR 1.09; IC 1.06-1.12, $p < 0.001$);
- anamnesi documentata di FA (HR 2.35; IC 1.51-3.66, $p < 0.001$);
- presenza di lipoproteina (a) > 30 mg/dl (HR 1.60; IC 0.98-2.61, $p = 0.05$);
- patogenesi cardioembolica (HR 2.62; IC 1.17-5.85, $p = 0.02$);
- infezione delle basse vie aeree, acquisita in comunità o nosocomiale (HR 3.77; IC 2.12-6.72, $p < 0.001$);
- febbre, infettiva o meno (HR 2.7 ; IC 1.72-4.23, $p < 0.001$);
- edema cerebrale vasogenico documentato alla neuroimmagine (HR 1.85; IC 1.15-2.98, $p < 0.01$);
- catetere vescicale (HR 3.39; IC 2.20-5.22, $p < 0.001$);
- scala di Rankin alla dimissione dal reparto (per ogni punto in più HR 4.19; IC 1.52-11.53; $p = 0.006$);
- indice di comorbidità di Charlson (per ogni punto in più HR 1.13; IC 0.99-1.28, $p = 0.06$).

All'analisi univariata dei fattori associati alla probabilità di decesso a medio-lungo termine, sono risultati protettivi sul rischio di morte:

- terapia antiaggregante, assunta dall'ingresso in reparto (HR 0.57; IC 0.35-0.90, $p = 0.017$);
- terapia ipolipemizzante, somministrata durante il ricovero (HR 0.44; IC 0.28-0.69, $p < 0.001$).

L'analisi logistica multivariata ha evidenziato come fattori indipendenti del rischio di morte a breve termine l'età (HR 1.06; IC 1.01-1.11, $p=0.01$) ed il valore massimo di NIHSS (HR 1.17; IC 1.11-1.24, $p<0.001$).

L'analisi multivariata di Cox ha mostrato come fattori predittivi indipendenti di mortalità a medio-lungo termine l'età (HR 1.06; IC 1.03-1.08, $p<0.001$); la durata del ricovero (HR 1.08; IC 1.04-1.13, $p<0.001$), il grado di invalidità alla dimissione (HR 1.24; IC 1.02-1.51, $p=0.03$;) e la presenza d'infezione delle basse vie aeree (HR 2.13; IC 1.11-4.07, $p=0.02$;) contratta in comunità o durante il ricovero.

Discussione

Le caratteristiche generali della popolazione in studio rispecchiano le condizioni di progressivo invecchiamento della popolazione generale, con presenza di molteplici e frequenti fattori di rischio cardiovascolare. Il punteggio medio di 3 alla scala di Charlson conferma che si tratta di una popolazione con grado moderato di comorbidità.

La coorte in studio presenta un ictus di grado lieve-moderato (media NIHSS 10 ± 8 , mediana 7) allineandosi alla tendenza riportata di letteratura di presentazioni cliniche di minor gravità nell'ultimo decennio. Si ipotizza che la maggior diffusione ed efficacia dei trattamenti in prevenzione primaria, possano contribuire non tanto alla riduzione dell'incidenza di malattia, quanto alla riduzione della gravità del quadro d'esordio [7].

I dati di mortalità a breve e a medio-lungo termine della coorte in studio si allineano entro i valori più bassi riportati in letteratura [8-9].

In questa casistica la coorte presenta, sia a 30 giorni dall'evento indice che a medio termine, un grado moderato di disabilità, coerentemente con i dati di disabilità residua ed invalidità riportati dalla letteratura [10].

L'analisi univariata e multivariata delle caratteristiche clinico-demografiche della coorte hanno dimostrato che l'età e la gravità dell'ictus (espressa mediante la NIHSS) si associano alla probabilità di morte a breve e a medio-lungo termine. Si tratta infatti di potenti predittori di esito clinico già riportati in modo univoco dalla letteratura scientifica [11].

Tra i fattori di rischio analizzati il più potente predittore di mortalità sia a breve che a medio-lungo termine risulta l'anamnesi documentata di fibrillazione atriale parossistica, persistente o permanente che aumenta di circa 2.5 volte il rischio di morte.

Dall'analisi univariata non emergono invece come predittori di mortalità alcuni classici fattori di rischio cardiovascolare, quali il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, contrariamente ad alcune segnalazioni, seppur non univoche, riportate in letteratura [12].

Risulta piuttosto interessante e meritevole di ulteriori approfondimenti il rilievo che l'iperlipoproteinemia (a) sarebbe in grado di aumentare il rischio di morte del 60%. Tale dato è coerente con le recenti dimostrazioni riportate in letteratura sull'associazione lipoproteina (a) e rischio cardio-cerebrovascolare [13].

Un punto qualificante della cura dell'ictus nelle unità dedicate delle *Stroke Unit* è rappresentato dal monitoraggio dei parametri vitali e dall'esecuzione sistematica di alcuni accertamenti strumentali. Tali accertamenti contribuiscono nell'insieme a migliorare l'accuratezza diagnostica del meccanismo patogenetico dell'ictus ischemico, consentendo di individuare sottotipi patogenetici che si differenziano per gravità e per trattamento. A conferma di ciò si è evidenziato che nella coorte in studio la diagnosi a patogenesi non determinata è ridotta rispetto al 30-40% riportato in letteratura [14], in particolare tale riduzione avviene grazie all'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea che consente di individuare fonti cardioemboliche nel 56% dei pazienti sottoposti all'esame.

L'analisi univariata dei sottotipi patogenetici ha evidenziato che il gruppo del cardioembolismo presenta maggior probabilità di morte rispetto alle altre categorie, sia a breve che a medio-lungo termine. Tale rilievo risulta peraltro coerente con il valore predittivo sul rischio di morte dell'anamnesi documentata di fibrillazione atriale. Infatti l'analisi della sopravvivenza condizionata a 30 giorni (curva di

Kaplan-Meier riportata in figura 2) dei singoli sottogruppi patogenetici mostra che il cardioembolismo è il sottotipo associato a peggior esito, mentre la patogenesi legata a malattia dei piccoli vasi, come ampiamente noto in letteratura, presenta anche nella coorte la maggior probabilità di sopravvivenza. I soggetti portatori di ateromasia complicata dell'arco aortico risultano avere prognosi intermedia, dato del tutto sovrapponibile a quelli del recente studio WARSS [15].

Tra le complicanze l'infezione delle basse vie aeree, nosocomiale o contratta in comunità, è risultato potente predittore di mortalità a breve e a medio-lungo termine, concordando con le recenti evidenze della letteratura [16]. Si tratta prevalentemente di broncopolmoniti da ipoventilazione delle basi o di precocissime *ab ingestis* instaurate all'insorgere dell'ictus o appena prima del ricovero.

La presenza di febbre, legata o meno a stato infettivo, si associa di per sé ad un aumento di oltre nove volte il rischio di morte a breve termine che si mantiene, seppur ridotto, anche a medio-lungo termine.

L'analisi univariata dimostra anche che l'essere portatore di catetere vescicale si associa ad aumentato rischio di morte sia a breve che a medio-lungo termine, quale probabile marcatore di gravità clinica del paziente.

La durata del ricovero risulta esser un predittore del rischio di morte a medio-lungo termine: per ogni giorno aggiuntivo di degenza la probabilità di morte a medio-lungo termine aumenta del 9%, il parametro si conferma all'analisi multivariata come predittore indipendente. Tale fattore può essere interpretato come un'ulteriore espressione della gravità del quadro clinico o delle comorbidità del paziente.

Per quanto riguarda la terapia prescritta durante la degenza, l'assunzione di antiaggreganti, cardine storico della terapia antitrombotica dell'ictus, correla favorevolmente con la probabilità di sopravvivenza a breve termine e, più marginalmente anche a medio-lungo termine. In modo ancor più evidente si comporta il trattamento ipolipemizzante, il cui beneficio si esplica sul rischio di morte a medio-lungo termine; a breve termine questo fattore non è stato analizzato perché nessun paziente che assumeva statine è deceduto nei primi 30 giorni dall'evento. L'associazione del trattamento ipolipemizzante con miglior esito si allinea al recentissimo concetto che le statine svolgano un ruolo di neuroprotezione se somministrate entro le prime ore dall'insorgenza dell'ictus [17].

In conclusione si può ipotizzare che le azioni volte a garantire il miglior esito del paziente affetto da ictus ischemico acuto, potrebbero rivolgersi oltre che alla correzione dei fattori di rischio, anche e forse soprattutto, ad interventi che nella fase acuta riducano il volume dell'infarto e la gravità dell'ictus, quali ad esempio i trattamenti trombolitici. Inoltre di fondamentale importanza pare sia un tempestivo trattamento con statine ed antiaggreganti ed una più accurata prevenzione delle complicanze.

Tabelle e Figure

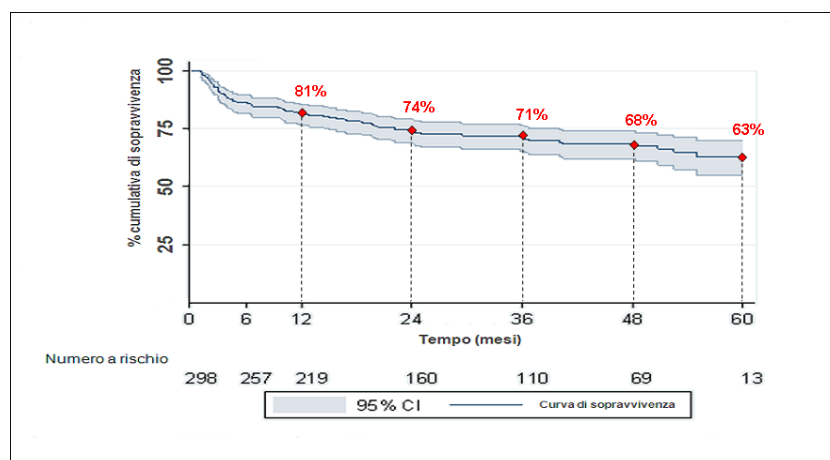


Figura 1. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza condizionata a 30 giorni.

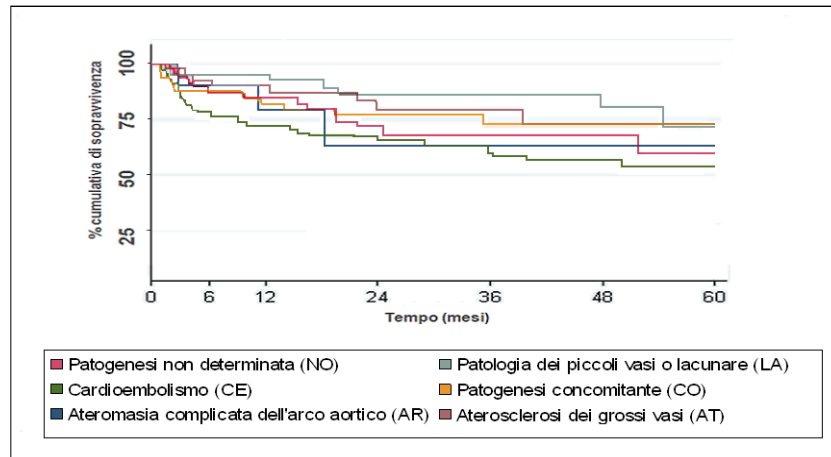


Figura 2. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza condizionata a 30 giorni relativa ai singoli sottotipi patogenetici.

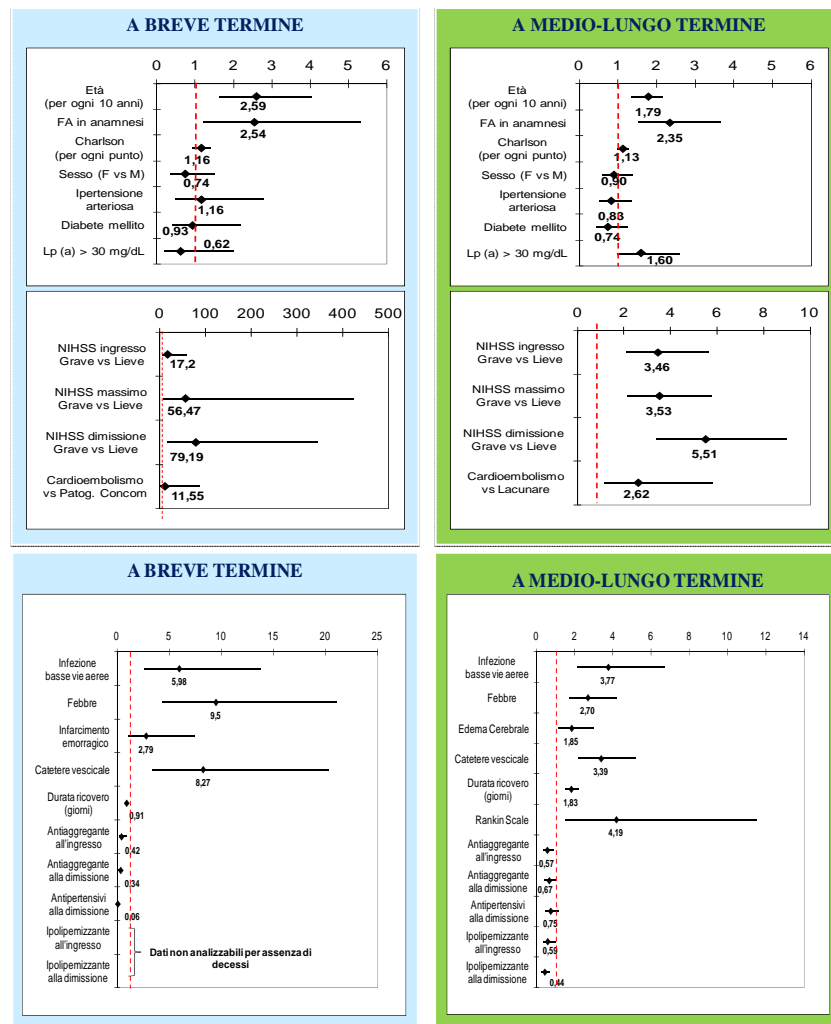


Figura 3. Analisi univariata dei determinanti della mortalità (i valori numerici indicano l'Odds Ratio per il breve termine e l'Hazard Ratio per il medio-lungo termine; il sottotipo patogenetico cardioembolico è stato confrontato con la patogenesi concomitante a breve termine in quanto il sottotipo lacunare, generalmente utilizzato come standard, non presentava alcun decesso nei primi 30 giorni dopo il ricovero).

Bibliografia

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40(5): 373-383.
2. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994, 47(11): 1245-1251.
3. Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Categorizing Stroke Prevention using different stroke scale. *Stroke* 2009; 40.
4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Cappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
5. Grau AJ, Weimar B, Bugge F. Risk Factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic strokes – The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32: 2559-2566.
6. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Eng J Med* 1994; 331: 1474-1479.
7. Feigin VL, Lawes CMM, Bennet D et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 4422(09):70025-70030.
8. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance and modelling. *Lancet Neurology* 2009; 8: 345-354.
9. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24: 796-800.
10. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic disease in older italians: comparing self-reported and clinical diagnosis. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 995-1002.
11. Kazmierski R. Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006; 6(9): 1349-1362.
12. Putaala J, Curtze , Hiltunen S et al. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009; 40: 2698-2703.
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4): 412-423.
14. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low Molecular Weight Heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and Outcome After Acute Ischemic Stroke. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1998; 279: 1265-1272.
15. Di Tullio M, Russo C, Jin Z et al. Aortic plaques and risk of recurrent stroke and Death. *Circulation* 2009; 119: 2376-2382.
16. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008; 7: 341-353.
17. Fuentes B, Martinez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(1): 126-133.