

# **L'INFARTO MIOCARDICO DOPO LA FASE ACUTA: POCHI SANNO CHE LA MORTALITÀ A DUE MESI DALLA DIMISSIONE RAGGIUNGE IL 6%**

*C. Greco, F. Seccareccia\*, C. Rasile, M. Bianchi*

**Unità Operativa Complessa di Cardiologia III  
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma.**

**\*Istituto Superiore di Sanità, Roma.**

## **Premessa**

Un recente rapporto di un importante istituto di statistica nordamericano sulle malattie cardiovascolari conferma che, malgrado il declino della loro incidenza e, conseguentemente, della loro letalità sia iniziato già negli anni '70, le malattie cardiovascolari rimangono la prima causa di morte negli Stati Uniti; la cardiopatia ischemica, in particolare, causa negli Stati Uniti il 52% delle morti cardiovascolari. Anche in Italia, per quanto la mortalità per infarto miocardico sia di livello inferiore e per quanto anche qui si sia registrata una significativa riduzione delle morti, da 166 per 100.000 abitanti del 1980 alle 65 del 2002 negli uomini e dalle 44 per 100.000 abitanti del 1980 alle 17 del 2002 nelle donne, la mortalità per malattie cardiovascolari rimane la prima tra le cause di morte<sup>1,2</sup>. Negli ultimi decenni ingenti risorse sono state investite da tutti i sistemi sanitari per ottenere una riduzione della mortalità dell'infarto miocardico acuto; su questo obiettivo sono stati concentrati gli sforzi della ricerca farmacologica e clinica e delle stesse società scientifiche, che hanno operato attraverso la stesura di linee guida e l'identificazione di misure di performance delle strutture ospedaliere al fine di un miglioramento dell'assistenza e dell'outcome. In molti Paesi, tra cui il nostro, sono state create reti interospedaliere integrate per l'emergenza coronarica, con l'obiettivo di ridurre i tempi di riperfusione ed assicurare al maggior numero di pazienti l'ottimale trattamento interventistico o, comunque, una terapia ripercussiva farmacologica tempestiva. A tale profusione di energie dovrebbero quindi conseguire risultati lusinghieri nel miglioramento della prognosi immediata ed a distanza: in queste pagine si analizzeranno i dati disponibili e si verificherà l'ipotesi che un'eccessiva concentrazione di risorse dedicate al trattamento della sola fase acuta dell'infarto miocardico possa non essere sufficiente ad ottimizzare la prognosi di questa importante forma clinica della malattia coronarica.

## La mortalità dell'infarto miocardico: esame della letteratura

La mortalità intraospedaliera dell'infarto miocardico è sempre stata estesamente studiata: oltre agli studi clinici randomizzati di grandi dimensioni, sono a nostra disposizione dati da ampi registri; tra questi spicca per dimensioni il National Registry Myocardial Infarction, che è una fonte di dati veramente esaustiva<sup>3</sup>. Qui in una popolazione di 1.950.561 pazienti con infarto miocardico acuto, arruolati dal 1990 al 2006, dopo l'aggiustamento per covariabili di base, la mortalità ospedaliera si riduceva nel periodo in studio tra tutti i pazienti del 23.6% (odds ratio [OR] 0.764, 95% CI 0.744-0.785), in quelli con STEMI del 24.2% (OR 0.758, 0.732-0.784), ed in quelli con NSTEMI del 22.6% (OR 0.774, 0.741-0.809), tutte con  $P < 0.001$ .

Quindi, mentre abbiamo costanti informazioni circa la mortalità intraospedaliera, considerata la mole degli investimenti in questo settore, una prima piccola sorpresa è rappresentata dalla scarsità di dati disponibili in letteratura sull'andamento nel tempo della mortalità successiva ad un infarto miocardico acuto; a riempire questo vuoto, verso la metà dello scorso anno, è arrivata la pubblicazione dei risultati di un'analisi su un numero imponente di pazienti con infarto miocardico ricoverati dal 1995 al 2006 negli ospedali americani: si tratta infatti di ben 2.755.370 pazienti dimessi da ospedali non federali, di cui innanzitutto è stata investigata come end point primario la mortalità globale a 30 giorni per ospedale e, come end point secondario, quella intraospedaliera per ospedale, attraverso l'esame dei files MEDPAR (Medicare Provider Analysis and Review). Analizzando questa enorme casistica<sup>4</sup> gli autori hanno documentato inequivocabilmente una riduzione della mortalità globale a 30 giorni per ospedale standardizzata per rischio: si passa infatti dal 18.9% del 1995 al 16.1% del 2006; analogamente, la mortalità intraospedaliera per ospedale standardizzata per rischio si riduceva dal 14.6% al 10.1%.

Questi dati voluminosi sembrano quindi confermare quelli di studi precedenti di minori dimensioni, che avevano permesso di osservare, già nei decenni precedenti, i primi risultati dello sforzo organizzativo sanitario, cui sopra si è accennato<sup>5,6</sup>. Furman, ad esempio, già nel 2001<sup>7</sup>, assumendo una prospettiva basata sull'esame della mortalità a breve e lungo termine di coorti di pazienti seguite nel tempo, aveva segnalato come in un gruppo di 5.832 residenti della contea di Worcester colpiti da infarto, il rischio di morire a due anni, aggiustato per variabili di rischio, si fosse ridotto nell'infarto di tipo Q e nel non Q rispettivamente allo 0.46 ed allo 0.65 nel periodo 1993-1995 rispetto al periodo 1975-1978. Nello stesso studio si osservava come la probabilità di morire in ospedale per un infarto miocardico acuto del tipo Q si era ridotta in quel lasso di tempo dal 24% al 14%, mentre, al contrario, era rimasta sostanzialmente invariata la mortalità intraospedaliera dell'infarto non Q.

È però venuto il momento di affermare che, per comprendere meglio gli effetti del miglioramento dell'organizzazione delle cure nel contesto dell'infarto miocardico, è necessario distinguere le varie componenti temporali della mortalità a breve e lunga distanza, oltre che i dati crudi da quelli aggiustati per caratteristiche di base ed in primo luogo per l'età. Nello studio di dimensioni ciclopiche di Krumholtz e colleghi, citato sopra, una lettura più attenta dei dati permette di identificare infatti, insieme ai dati favorevoli sopra segnalati, un inatteso aumento nel tempo della mortalità registrata dal momento del-

la dimissione al trentesimo giorno, che passa dal 4.3% del 1995 al 6% del 2006: si tratta di un dato assolutamente inatteso, che impone una riflessione accurata.

Per la prima volta, nel 2006, uno studio di Masoudi e coll<sup>8</sup> offre la possibilità di analizzare queste distinzioni osservando i dati Medicare di 20.550 pazienti (di 4 stati americani) di età maggiore di 65 anni, con diagnosi principale di infarto miocardico acuto, dimessi nei periodi 1992/1993, 1995, 1998/1999, e 2000/2001.

Nello studio il rischio di mortalità intraospedaliera, a 30 giorni e ad un anno, aggiustato per caratteristiche di base, si riduceva dal primo all'ultimo periodo di osservazione rispettivamente a 0.75, 0.90 e 0.87. Osservando però i dati non corretti per caratteristiche di base, si evidenziava come la mortalità intraospedaliera rimanesse in realtà stabile intorno all'11.6%, mentre quella dalla dimissione a 30 giorni aumentava dal 3.5% al 5.3% e quella dalla dimissione ad un anno dal 16.1% al 18.3%.

Una ragionevole interpretazione di questi dati suggerisce che l'aumento dell'età media osservato nei periodi di tempo esaminati (da 75.7 a 78.3 anni) abbia determinato un incremento del rischio di base della popolazione; questo aumento del rischio di base è risultato essere molto ben contrastato dal miglioramento delle cure nella fase intraospedaliera, mentre lo è stato molto meno nella fase postospedaliera, sia precoce che tardiva, dove anche nei dati aggiustati si verificava un peggioramento dei risultati ottenuti in fase acuta e dove, comunque, era evidente un netto peggioramento della prognosi, in termini assoluti, nei dati grezzi.

L'importanza strategica di queste osservazioni, apparentemente in controtendenza, non sfuggiva ai più acuti analisti europei di sistemi sanitari: nel 2008, infatti, veniva pubblicato uno studio, eseguito da tecnici del Dipartimento della Salute Pubblica e dell'Assistenza dell'Istituto Nazionale olandese per la salute pubblica e l'ambiente, sui dati nazionali di mortalità dell'infarto miocardico e dell'ictus<sup>9</sup>. Qui venivano analizzate tutte le dimissioni con diagnosi di infarto miocardico acuto ed ictus dal 1996 al 2003 e questi dati venivano correlati con i registri di morte, ottenendo in questo modo dati sulla mortalità intraospedaliera e post-ospedaliera globale a 30, 90 e 365 giorni. Tra il 60 ed il 70% delle morti si verificava nei primi 30 giorni; si osservava, nel corso del periodo oggetto di studio, una riduzione di tutti i tipi di mortalità considerati: mentre però, nel caso dell'ictus, la riduzione della mortalità ottenuta in ospedale e nei primi 30 giorni incrementava ancora nel primo anno (dallo 0.9% all'1.5% sotto i 75 anni e dal 3% al 3.8% sopra i 75 anni), nel caso dell'infarto miocardico la riduzione di mortalità osservata era sostanzialmente concentrata nella fase intraospedaliera ed anzi successivamente la riduzione ottenuta andava attenuandosi nel corso del tempo (dall'1.3% all'1.2% sotto i 75 anni e dal 4.1% al 3.7% sopra i 75 anni). Questo andamento suggeriva agli autori la necessità di migliorare l'assistenza all'infarto miocardico nella fase post-ospedaliera, creando in Olanda, per l'infarto miocardico, un'organizzazione globale delle cure sul modello di quella già realizzata nella stessa nazione con i Centri dedicati all'assistenza all'ictus. È indubbio che, per quanto scarsi, i dati sulla prognosi post-ospedaliera dell'infarto miocardico desunti dalla letteratura sono decisamente sorprendenti e sembrano mitigare l'entusiasmo per i buoni risultati ottenuti nella fase acuta; tutto ciò ci ha stimolato ad un'attenta disamina della situazione italiana, sulla quale non esistono dati pubblicati.

## La mortalità dell'infarto miocardico: analisi dei dati delle SDO

La prognosi delle sindromi coronariche acute è stata studiata in Italia mediante l'uso di registri regionali o nazionali<sup>10,11</sup>. Proprio nello studio BLITZ era apparso evidente un sorprendente 2% di mortalità che incideva nella fase immediatamente post-ospedaliera, dalla dimissione al trentesimo giorno. Recentemente, però, lo studio IN-ACS Outcome, condotto da ANMCO e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha arruolato 5.869 pazienti di cui 2.187 con infarto miocardico ad ST in alto e 3.682 con sindrome coronarica acuta senza ST in alto, afferenti prevalentemente a strutture cardiologiche di terzo livello<sup>12</sup>. I dati relativi alla mortalità intraospedaliera si sono fermati al 4.6% per lo STEMI ed al 2.9% per le SCA NSTEMI, mentre a trenta giorni si è registrato rispettivamente il 5.9% di mortalità per lo STEMI ed il 3% per le SCA NSTEMI. Si tratta evidentemente di risultati ottimali, con percentuali di mortalità molto basse, vicine a quelle registrate negli studi randomizzati e verosimilmente lontane da quelle ricavabili invece dalle schede di dimissione ospedaliera nel mondo reale.

Grazie alla collaborazione con i ricercatori del Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità abbiamo quindi analizzato i dati del SIO relativi ad alcuni degli ultimi anni. In particolare, sono state selezionate tutte le dimissioni ordinarie avvenute negli anni 2003, 2004 e 2006 da strutture ospedaliere italiane con diagnosi principale di infarto miocardico acuto (ICD-9-CM 410.xx) o con diagnosi principale di una presunta complicanza non evitabile dell'infarto ed IMA in diagnosi secondaria; tra questi, successivamente, sono stati separati i pazienti deceduti prima della dimissione ed in questo modo è stata selezionata una popolazione costituita da tutti i pazienti ricoverati per IMA secondo i criteri citati e dimessi vivi. Di questa popolazione è stata analizzata la mortalità intraospedaliera a 60 giorni (mortalità in un nuovo ricovero ospedaliero). Nella popolazione di pazienti ricoverati nel 2004, in base alla presenza o meno di almeno una delle condizioni definite quali "presunte complicanze dell'IMA", sono stati classificati: a) pazienti con infarto complicato; b) pazienti con infarto non complicato.

Di questi pazienti sono state analizzate la mortalità intraospedaliera a 30 e 60 giorni (mortalità in un nuovo ricovero ospedaliero) e le riospedalizzazioni senza letalità.

Dei 98.817 infarti miocardici ricoverati nel 2004, 8.842 (8.7%) sono deceduti nel ricovero indice (2.9% tra i non complicati e 26% tra i 25.082 infarti complicati) e 90.175 sono stati dimessi vivi. Di questi dimessi vivi, il 2.5% è morto in ospedale nei 60 giorni successivi alla dimissione (1.9% tra i non complicati e 4.5% tra i complicati).

Va ricordato a questo punto che la mortalità intraospedaliera sottostima la mortalità a distanza, poiché ad essa va aggiunta la quota di morte improvvisa o comunque la quota di mortalità che si verifica fuori dalle strutture ospedaliere. Uno studio recente del gruppo di cardiologi della Mayo Clinic ci viene in aiuto per quantificare l'incidenza della morte extraospedaliera: seguendo una casistica di 2.997 residenti della Contea di Olmstead, colpiti da infarto miocardico e dimessi vivi, gli autori hanno documentato un'incidenza di mortalità extraospedaliera dell'1.2% a trenta giorni, intendendo con questo termine la mortalità che dopo un infarto si verifica in ogni luogo ad eccezione delle strutture di degenza, per acuti o post-acuti, ed ivi incluse quindi le strutture

di pronto soccorso, le abitazioni, i luoghi pubblici ed inoltre la mortalità dei soggetti che giungono già deceduti nei dipartimenti d'emergenza ospedalieri<sup>13</sup>.

Aggiungendo quindi la percentuale teorica dell'1.2% alla mortalità ospedaliera ottenuta dai dati del SIO a 60 giorni si ottiene una stima ragionevole della mortalità totale a 60 giorni dopo IMA: questa dovrebbe essere del 3.7% nell'intero gruppo e del 5.7% nel gruppo degli infarti complicati, che rappresentano circa un terzo della popolazione globale di infartuati. È ragionevole ritenere che il dato relativo agli infarti complicati sia ancora sottostimato, poiché la mortalità extraospedaliera a breve distanza dalla dimissione si concentra maggiormente nei sottogruppi a maggior rischio, ma è tuttavia importante sottolineare che il terzo degli infartuati dimessi vivi che ha avuto un decorso complicato secondo la SDO ha una mortalità a 60 giorni di circa il 6% (Fig. 1).

Se andiamo poi a verificare l'andamento della mortalità nel corso del ricovero indice e di quella ospedaliera a 60 giorni in un secondo ricovero, negli anni 2003-2004-2006, possiamo notare (Fig. 2) come, mentre la mortalità intraospedaliera nell'episodio indice si è andata riducendo dal 9.5 all'8.7% tra il 2003 ed il 2006, la mortalità intraospedaliera a 60 giorni sia rimasta stabile intorno al 2.5%, incrementando conseguentemente in termini di numerosità percentuale rispetto alla prima. Abbiamo infine analizzato le SDO per verificare l'incidenza dei re-ricoveri: tra i dimessi dopo IMA nel 2001 la percentuale di nuovi ricoveri a 60 giorni era del 32.2% (2.6% nuovo IMA, 2.6% scompenso cardiaco, 6.4% per PTCA, 4.3% per BAC e 18.9% per manifestazioni di cardiopatia ischemica); è interessante notare come i re-ricoveri si siano comunque lievemente ridotti nel corso degli anni (30.3% nel 2004 e 28.5% nel 2006) malgrado la riduzione della durata della degenza del ricovero registrata negli stessi anni.

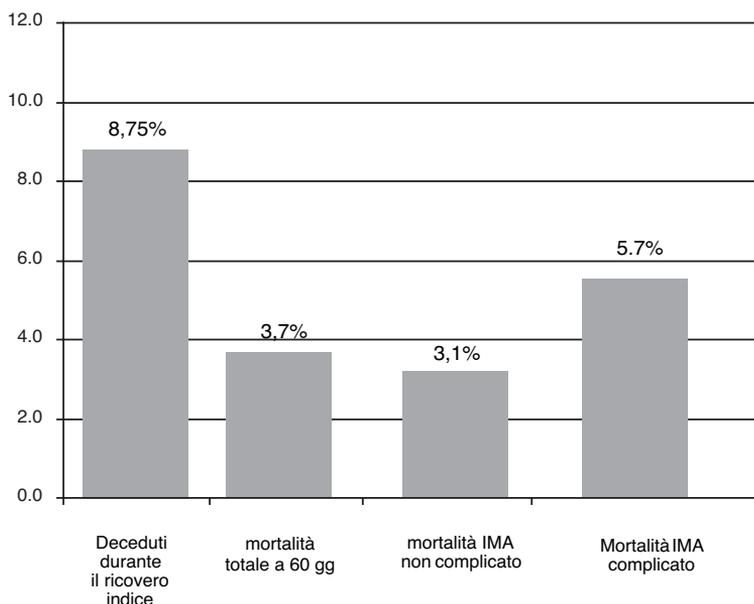


Fig. 1. SDO nazionali 2004. Mortalità a 60 giorni (inclusa stima mortalità extraospedaliera), IMA complicati verso non complicati.

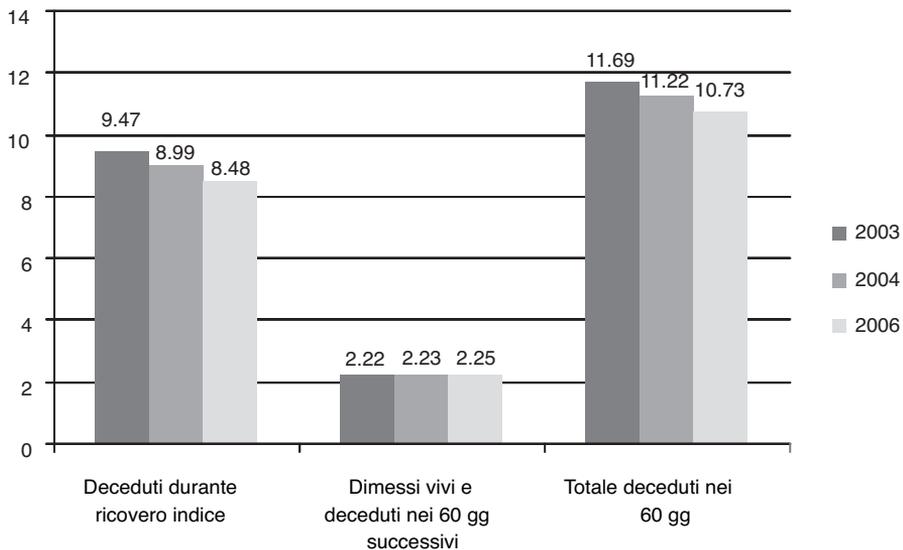


Fig. 2. Mortalità intraospedaliera e ospedaliera a 60 giorni nei pazienti IMA (SDO nazionali anni 2003, 2004, 2006).

## Conclusioni

È evidente, da questi dati, come la prognosi nella fase post-acuta e post-ospedaliera dell'infarto miocardico sia nel mondo reale sorprendentemente peggiore di quella che noi cardiologi ci aspetteremmo sulla base dei risultati lusinghieri ottenuti nella fase intraospedaliera. Sembra quindi sensato affermare che i cardiologi dovrebbero cercare più spesso di guardare all'infarto miocardico con l'occhio dell'epidemiologo. In un lavoro di un importante gruppo di epidemiologi romani<sup>14</sup> è stato analizzato il destino di una coorte di 12.207 soggetti colpiti da infarto miocardico acuto nell'area di Roma nel periodo 1998-2000: di questi 3.740 (30.6%) morivano prima di raggiungere l'ospedale; i restanti 8.467 venivano ricoverati con diagnosi di infarto miocardico acuto; di questi 1.147 (il 13.5%) morivano in ospedale e 7.320 venivano dimessi vivi. Tra questi ultimi l'8% moriva nel primo anno dalla dimissione, periodo in cui il 20% si ricoverava nuovamente in ospedale per problemi cardiaci.

Mentre le strategie per ridurre la mortalità preospedaliera sono notoriamente complesse, per il carattere acuto e quasi sempre inaspettato delle manifestazioni cliniche dell'infarto, è indubbio che si debba ripensare all'organizzazione dell'assistenza cardiologica nella fase post-acuta della malattia coronarica. Il concentrarsi degli eventi negativi in sottogruppi relativamente poco numerosi suggerisce di creare percorsi assistenziali specifici per i pazienti a più alto rischio; ciò potrebbe essere realizzato creando un collegamento tra le strutture di cardiologia per acuti e quelle dedicate alla riabilitazione cardiologica; la riconversione di una parte delle strutture riabilitative ed il loro collegamento funzionale con le strutture dedicate alla terapia della fase acuta potrebbe consentire, insieme ad uno stretto rapporto con la medicina di base, di

riempire un vuoto assistenziale ormai fin troppo evidente e segnalato da sistemi sanitari più efficienti.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Writing Group Members: Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-e181
- 2) <http://www.cuore.iss.it>
- 3) *Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al.* Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008; 156(6):1026-34
- 4) *Krumholtz HM, Wang Y, Cheu J. et al.* Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States. Risk standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA* 2009; 302(7):767-773
- 5) *Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM.* A two decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long term case fatality rates of acute myocardial infarction: a community wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1533-9
- 6) *Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al.* Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339(13):861-867
- 7) *Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RG et al.* Twenty-Two Year (1975 to 1997) Trends in the Incidence, In-Hospital and Long-Term Case Fatality Rates From Initial Q-Wave and Non-Q-Wave Myocardial Infarction: A Multi-Hospital, Community-Wide Perspective *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1571
- 8) *Masoudi FA, Foody JA, Havranek EP et al.* Trends in AMI in 4 US states from 1992 to 2001. Clinical characteristics, quality of care and out come. *Circulation* 2006; 114:2806-14
- 9) *Slobbe LC, Onyebuchi AA, de Bruin A, Westert GP.* Mortality in Dutch hospitals: Trends in time, place and cause of death after admission for myocardial infarction and stroke. An observational study. *BMC Health Service Research* 2008; 8:52
- 10) *Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al.* Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ Study. *Eur Heart J* 2003; 24:1616-29
- 11) *Federazione Italiana di Cardiologia.* Documento di Consenso Sindromi coronariche acute senza ST in alto persistente. *G Ital Cardiol* 2009; 10 (Suppl.1-6):5S-24S
- 12) IN ACS-Outcome (dati non pubblicati)
- 13) *Adabag AS, Therneau TM, Gersh BG, Weston SA, Roger VL.* Sudden Death After Myocardial Infarction. *JAMA* 2008; 300(17):2022-29
- 14) *Picciotto S, Forastiere F, Stafoggia M et al.* Associations of area based deprivation status and individual educational attainment with incidence, treatment and prognosis of first coronary event in Rome, Italy. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60:37-43