

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE

XXXVI Ciclo

(Anni 2020-2023)

Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot

TESI DI DOTTORATO

TITOLO

**LA CADUTA NON SPIEGATA NEL PAZIENTE ANZIANO: UN'ENTITA'
CLINICA A DIAGNOSI INCERTA E A PROGNOSI INFAUSTA**

RELATORE

Chiar.mo

Prof. Pasquale Abete

CANDIDATO

Dott. Francesco Curcio

Matricola DR995181

Indice

Introduzione.....	pag. 3
Materiali e metodi.....	pag. 8
Risultati.....	pag. 15
Discussione.....	pag. 19
Conclusioni.....	pag. 27
Bibliografia.....	pag. 29
Tabelle	pag. 36
Figure.....	pag. 42

INTRODUZIONE

La caduta è un evento inatteso e improvviso che conduce un soggetto, a seguito di un cambio di posizione non intenzionale, ad urtare il suolo da un livello più alto [Inouye SK et al. 2007]. La caduta è una nota sindrome geriatrica ad eziologia multifattoriale con una prevalenza età-correlata e un forte impatto su rischio di mortalità, morbidità e istituzionalizzazione [Kenny RA et al. 2002].

Circa il 30% dei soggetti ultrasessantacinquenni e più del 50% dei soggetti ultraottantenni sperimenta ogni anno uno o più episodi di caduta, con incidenza anche maggiore se si analizzano i soggetti ospedalizzati o ospiti in strutture residenziali [Rubenstein LZ et al. 2002]. Si stima che circa il 10% degli accessi in Pronto Soccorso e il 6% delle ospedalizzazioni sia correlato a traumi secondari a caduta; complicanze traumatiche come fratture, lussazioni, commozioni cerebrali si verificano, infatti, in circa il 10% dei casi. L'1% dei casi di caduta in soggetti anziani esita, inoltre, in frattura del femore, un evento correlato a un rilevante rischio di perdita di autonomia funzionale e a una mortalità ad un anno del 20-30% [Tinetti ME 2003]. Non meno importanti delle lesioni fisiche, sono le conseguenze psicologiche dell'evento caduta:

la paura di cadere è infatti correlata a isolamento sociale, depressione, aumento della dipendenza e disabilità oltre che a decondizionamento fisico, aumentando sensibilmente il rischio di nuovi episodi di caduta [Scheffer AC et al. 2008].

Nella pratica clinica alcune cadute sono chiaramente dovute a fattori accidentali, ovvero, cadute con dinamica di scivolamento, inciampo, collisione o rapportabili a fattori di rischio ambientali come tappeti, gradini o superficie sconnesse, altre, invece, sono secondarie a un'altra condizione clinica, come sincope, epilessia, eventi cerebrovascolari acuti; tuttavia, in una percentuale del 15-20% dei casi, a una valutazione iniziale, non vengono prontamente identificate le cause dell'evento e questa viene definita “*caduta non spiegata*” [Rafanelli M et al. 2022].

I soggetti anziani con demenza presentano un aumentato rischio di caduta oltre che un'elevata incidenza di episodi sincopali [Muir SW et al. 2012]. È stato recentemente riportato, inoltre, che la ricorrenza di episodi di sincope e caduta non spiegata sia indipendentemente associata a una peggiore performance cognitiva nella popolazione generale [Frewen J et al. 2015]. Infine, è sempre più riconosciuto che una percentuale rilevante di cadute fra gli anziani siano in realtà secondarie a una sincope

cl clinicamente non manifesta e quindi rapportabili a quelle che vengono attualmente definite come “cadute sincopali” [Alboni P et al. 2015].

L’identificazione della caduta sincopale fra i casi di caduta non spiegata è spesso difficile per l’assenza di testimoni dell’evento, per la fugacità dei sintomi prodromici e per la comparsa di amnesia retrograda [Alboni P et al. 2015]. Queste difficoltà si amplificano nei pazienti con demenza per le limitazioni della valutazione clinico-anamnestica e per la presenza di molteplici fattori di rischio, elementi che hanno spinto alcuni autori a classificare questo tipo di caduta nella categoria a sé stante di “caduta correlata a deficit cognitivo”, in cui l’identificazione di una causa specifica non è perseguibile [Rafanelli M et al. 2022]. Pur con queste difficoltà diagnostiche, il mancato riconoscimento di episodi sincopali come causa di caduta nei pazienti anziani con demenza potrebbe rappresentare un rischio aggiuntivo, peraltro prevenibile, in soggetti spesso trattati con farmaci che aumentano il rischio di sincope stessa [Kim DH et al. 2011]. In letteratura grande importanza è stata, infatti, attribuita al riconoscimento delle cause di caduta nei pazienti anziani, al fine di mettere in atto

specifiche misure preventive volte a ridurre la mortalità e migliorare i livelli di assistenza [Slade SC et al. 2017].

Ad oggi, comunque, l'impatto prognostico della caduta non spiegata nel paziente anziano affetto da demenza non è stato indagato.

Nel 2012 è stato creato il registro nazionale, "SYncope and Dementia (SYD)", per indagare l'eziologia e la prognosi di sincope e caduta non spiegata nel paziente anziano con demenza. Lo studio SYD ha dimostrato l'applicabilità delle linee guida ESC per la diagnosi di sincope anche nei pazienti con demenza, evidenziando come nei soggetti arruolati per perdita transitoria di coscienza di sospetta natura sincopale la diagnosi di sincope fosse confermata nell'87% dei casi e rivelando, inoltre, che una caduta non spiegata possa mascherare una diagnosi di sincope in circa il 50% dei casi. La sincope da ipotensione ortostatica è stata la principale causa di sincope in questa popolazione. Questi risultati suggeriscono che è possibile identificare fattori potenzialmente prevenibili come causa di caduta nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, anche dopo esclusione dell'origine sincopale, le cadute sono rimaste "non spiegate" nel 43% dei pazienti arruolati [Ungar A et al. 2016].

L'obiettivo di questa ricerca è stato dunque quello di identificare i fattori predittivi di caduta sincopale e non sincopale nella popolazione con caduta non spiegata del registro SYD e di valutarne il significato prognostico.

MATERIALI E METODI

Il registro SYD ha reclutato pazienti da reparti di degenza ordinaria o ambulatori di undici strutture di geriatria italiane. In breve, lo studio SYD ha arruolato pazienti con età superiore ai 65 anni, con una diagnosi di demenza (secondo i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali- quarta edizione, testo revisionato – DSM-IV-TR) [American Psychiatric Association 2000] e storia di uno o più episodi di perdita transitoria di coscienza di sospetta origine sincopale e/o caduta non spiegata, nel corso dei tre mesi precedenti. L'unico criterio di esclusione è stata la mancata adesione o l'incapacità di fornire il consenso informato da parte del paziente o del suo rappresentante legale.

La valutazione anamnestica dell'evento indice è stata condotta con il supporto di informazioni fornite dal paziente stesso o, quando non possibile, dal caregiver abituale, e si è focalizzata su: pregressa storia di sincope, presenza di fattori precipitanti (cambi posturali, movimenti del collo, dolore, paura), presenza di condizioni predisponenti (persistenza in ambiente caldo o affollato, febbre, disidratazione, allettamento prolungato), elementi suggestivi di sincope situazionale (perdita di coscienza post-

vomito, post-defecazione, post-prandiale, post-sforzo), prodromi neurovegetativi (pallore, sudorazione, nausea, dolore epigastrico) e complicanze traumatiche.

La valutazione iniziale ha compreso anche: un esame fisico completo che includesse la ricerca di eventuali disturbi dell'equilibrio e dell'andatura; la valutazione della capacità funzionale, stimata un mese prima dell'evento, nelle *Activity of Daily Living* (ADL, con un range da 0-6 dove 6 indica la disabilità completa nella capacità di lavarsi, vestirsi/spogliarsi, utilizzare la toilette, mobilità domestica, continenza, alimentazione) [Katz S et al. 1963] e nelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL, con un range 0-8, dove 8 indica la disabilità completa nella capacità di: usare il telefono, fare la spesa, cucinare, prendersi cura della casa, fare il bucato, gestire il denaro, assumere i farmaci) [Lawton MP et al. 1969]; la valutazione cognitiva con il *Mini Mental State Examination* (MMSE) [Folstein MF et al. 1975]. I pazienti con un MMSE >16 sono stati inoltre valutati per la presenza di sintomi depressivi mediante la *Geriatric Depression Scale* (GDS) a 15 elementi [Sheikh JI et al. 1986]. Le comorbidità sono state analizzate tramite la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS-comorbidity), misura quantitativa ed oggettiva del grado di comorbidità dove un

punteggio totale è ottenuto dalla valutazione della gravità delle patologie di ogni singolo organo/sistema [Nagaratnam et al. 2007]. Sono stati inoltre esaminati i trattamenti farmacologici in corso durante l'evento indice.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un protocollo diagnostico per sincope secondo le linee guida dell'“European Society of Cardiology” (ESC) [Moya A et al. 2009], che prevedono una valutazione iniziale basata su elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni, misurazione della pressione arteriosa in clino- ed ortostatismo e, se non controindicato, massaggio seno-carotideo in posizione supina sotto monitoraggio ECG [Moya A et al. 2009].

Si è poi proceduto a una valutazione di secondo livello sul piano neurologico, neuro-autonomico (tilt test e massaggio seno-carotideo in posizione eretta) e cardiologico, secondo linee guida ESC in quei pazienti in cui non è stato possibile ottenere una diagnosi dopo la valutazione iniziale [Moya A et al. 2009].

Dopo l'applicazione del protocollo, ogni soggetto è stato associato a tre gruppi mutuamente esclusivi a seconda dell'evento indice (sincope o caduta non spiegata) e della diagnosi finale:

- “Sincope Confermata” (SC) se il sospetto iniziale di sincope è stato confermato
(Evento indice: sospetta sincope → Diagnosi finale: sincope)
- “Caduta Sincopale” (CS) se l’evento indice è stata una caduta non spiegata e la diagnosi finale è stata di sincope (Evento indice: caduta non spiegata → Diagnosi finale: sincope)
- “Caduta Non Spiegata Confermata” (CNSC) se l’evento indice è stata una caduta non spiegata e la diagnosi di sincope è stata esclusa alla fine dell’iter diagnostico
(Evento indice: caduta non spiegata → Diagnosi finale: caduta non spiegata).

Fra i soggetti che hanno ricevuto una diagnosi di sincope, questa è stata definita secondo l’attuale classificazione fisiopatologica [Moya A et al. 2009] come “sincope cardiaca”, se un’aritmia o una malattia cardiaca strutturale ne è stata la causa; “sincope da ipotensione ortostatica”, se una riduzione della pressione arteriosa in ortostatismo ha determinato la perdita di coscienza; “sincope riflessa” se un meccanismo riflesso (riflesso vaso-vagale, sincope situazionale o sindrome del seno carotideo) ha contribuito in maniera determinante all’evento.

Dal giugno 2012 al novembre 2015 sono stati reclutati 522 pazienti dei quali 21 non hanno completato il percorso diagnostico e/o il follow up; dei 501 pazienti rimanenti 256 hanno presentato una perdita di coscienza di sospetta natura sincopale come evento indice, 245 invece sono stati arruolati per caduta non spiegata. Dopo l'iter diagnostico 57 soggetti hanno ricevuto con una diagnosi finale differente da sincope o caduta (ictus, epilessia, disordini metabolici, drop attack, perdita di coscienza psicogena o perdita di coscienza inspiegata) e sono stati esclusi. I restanti sono stati inclusi nella presente analisi (Figura 1).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Napoli Federico II e successivamente dalle analoghe commissioni istituzionali dei centri partecipanti. Un consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti.

Analisi Statistica

Le variabili continue e categoriche sono presentate, rispettivamente, come media $\pm$ deviazione standard (SD) e come percentuale.

È stato utilizzato il test ANOVA con la correzione post-hoc di Bonferroni per confrontare le variabili continue fra i gruppi e il chi-quadro di Pearson per le variabili

categoriche. Fattori che hanno mostrato una differenza statisticamente significativa fra i tre gruppi nell'analisi univariata sono stati inseriti in un modello multivariato corretto per età, sesso e setting assistenziale (pazienti ambulatoriali vs. ospedalizzati) utilizzando come riferimento il gruppo CNSC.

Per costruire uno score per l'individuazione della caduta sincopale nella popolazione demente, che abbiamo denominato "Syncopal Fall Score in Dementia" (SFS-D), le variabili associate in modo indipendente alla diagnosi di CS sono state ricalcolate e ponderate, dividendo ogni coefficiente di regressione per il più basso, arrotondando poi il valore ottenuto. È stato quindi calcolato un punteggio totale dello score sommando il valore ponderato di ogni variabile così ottenuto. Sono stati inoltre calcolati sensibilità, specificità e l'area sotto la curva (AUC) delle curve "Receiver Operating Characteristic" (ROC) per ogni punteggio del SFS-D per valutare il miglior cut-off per discriminare tra CS e CNSC, escludendo i soggetti con SC.

Le curve di Kaplan-Meier sono state utilizzate per comparare la mortalità tra le differenti diagnosi (SC, CS o CNSC) e le diverse eziologie di sincope (cardiaca, riflessa, ortostatica e sincope inspiegata). Dopodiché è stato generato un modello

multivariato di regressione logistica binaria per valutare i predittori di mortalità, corretti per variabili demografiche (età e sesso) e variabili cliniche statisticamente significative all'analisi univariata. Il modello multivariato di Cox, corretto per le variabili che hanno mostrato una relazione significativa con la mortalità, è stato usato per comparare le curve di sopravvivenza per le differenti diagnosi.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

RISULTATI

Il campione di studio aveva un'età media di 83 ± 6 anni con il 65% di donne; due terzi dei soggetti sono stati arruolati da reparti di ricovero ordinario. La diagnosi finale è stata di SC in 227 pazienti. Dei 245 soggetti arruolati per caduta non spiegata, 113 (46.1%) hanno ricevuto una diagnosi finale di CS e 104 di CNSC. La causa principale di sincope nei gruppi SC e CS è risultata l'ipotensione ortostatica (50% nel totale dei due gruppi; 47% in SC; 55% nel gruppo CS, $p=0.247$), seguita da sincope riflessa (26% nel totale dei due gruppi; 31% in SC; 17% in CS, $p=0.015$) e sincope cardiaca (13% nel totale dei due gruppi; 11% in SC vs. 17% CS, $p=0.196$), mentre l'11% dei casi di sincope è rimasto inspiegato.

Non sono risultate differenze statisticamente significative in età, genere, comorbidità e stato funzionale fra i tre gruppi di diagnosi (Tabella 1). La SC è risultata meno frequente come diagnosi finale nei pazienti arruolati dai reparti di degenza rispetto a quelli ambulatoriali, mentre non è stata osservata alcuna differenza fra setting di arruolamento nei pazienti con CS e CNSC (Tabella 1). I punteggi al MMSE sono risultati significativamente più elevati fra i pazienti con CS (18.2 ± 5.1) rispetto ai

pazienti con SC (16.6 ± 5.4) e CNSC (15.7 ± 5.8). I pazienti con SC hanno riportato più frequentemente fattori associati a sincope situazionale e prodromi neurovegetativi ma meno complicanze traumatiche. Al contrario nei pazienti con CS sono stati riscontrati più frequentemente fattori precipitanti in anamnesi (Tabella 1).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i pazienti con SC erano più frequentemente trattati con antipsicotici e inibitori della colinesterasi, i pazienti con CS con alpha-bloccanti, mentre quelli con CNSC con insulina e benzodiazepine (Tabella 2).

Nell'analisi multivariata, rispetto alla diagnosi di CNSC, la SC è risultata negativamente associata al riscontro di lesioni traumatiche e a storia di cadute mentre è risultata correlata a storia di pregressa sincope. Al contrario, una diagnosi di CS si è rivelata associata alla presenza di fattori precipitanti, a una migliore performance cognitiva al MMSE e tendenzialmente all'utilizzo di alpha-bloccanti. L'assenza di prodromi neurovegetativi, utilizzo di benzodiazepine e insulina sono invece risultati associati con la CNSC nel confronto con gli altri due gruppi (Tabella 3).

È stato quindi realizzato il SFS-D, dopo aver attribuito un valore ponderato ad ogni fattore che è risultato associato in modo significativo alla diagnosi di CS in confronto alla CNSC, con un punteggio massimo di 9 (Tabella 4, Figura 2). L'analisi delle curve ROC del SFS-D ha mostrato un AUC di 0,759 nel discriminare tra CS e CNSC (Figura 3). Il miglior cut-off è stato 4, un punteggio alla SFS-D ≥ 4 ha mostrato una sensibilità di 0,82 [95% CI 0,71, 0,89] e una specificità di 0,56 [95% CI 0,44, 0,66] nella diagnosi di CS.

Per quanto riguarda la caratterizzazione prognostica delle diagnosi del nostro campione, dopo un follow-up medio di circa 394 ± 93 giorni, la morte per qualsiasi causa è stata riportata in 188 partecipanti (24%) ed è avvenuta principalmente entro tre mesi (43,2%). Le caratteristiche dei partecipanti allo studio stratificate per sopravvivenza e diagnosi finale sono descritte in Tabella 5. L'età avanzata, il sesso maschile, il declino cognitivo e un basso stato funzionale sono stati associati a un più alto tasso di mortalità. In maniera simile, la mortalità è risultata più elevata nei pazienti arruolati da setting ospedaliero. Risultati patologici all'ECG sono stati riscontrati più

comunemente nei pazienti deceduti, mentre il carico di comorbidità è risultato simile per entrambi i gruppi.

L'analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier ha mostrato che i pazienti con CNSC hanno una mortalità ad un anno più alta rispetto a quelli con CS e SC (Figura 4). Le curve di Kaplan-Meier a un anno per diversa eziologia di sincope sono presentate in Figura 5, la sincope cardiaca ha mostrato la mortalità maggiore. Dato interessante, la mortalità per CNSC è risultata simile a quella per sincope cardiaca, in quest'ultimo gruppo, inoltre, la sincope da causa cardiaca strutturale ha mostrato una mortalità maggiore rispetto alla sincope da causa aritmica (57,1% vs 16,6%, $p=0,003$).

Nell'analisi multivariata (Tabella 6) sesso maschile, provenienza dal setting ospedaliero, declino funzionale e una diagnosi di CNSC sono stati identificati come fattori predittivi di mortalità.

DISCUSSIONE

In questo campione di anziani con demenza abbiamo incluso un elevato numero di pazienti con caduta non spiegata che hanno ricevuto una diagnosi finale di sincope (46% dei casi). In accordo con Alboni et al. [Alboni P et al. 2015] abbiamo definito questa condizione come “caduta sincopale”. Abbiamo individuato nella presenza di “fattori precipitanti” in anamnesi (principalmente cambiamenti posturali e movimenti del collo) e in una migliore performance cognitiva al MMSE i predittori indipendenti di una diagnosi di CS rispetto a CNSC. Al contrario, i soggetti con CNSC sono risultati più frequentemente trattati con insulina e benzodiazepine e meno spesso hanno manifestato prodromi (in particolare sintomi neurovegetativi) rispetto a CS e SC. Abbiamo quindi elaborato su questi dati uno score che ha mostrato una buona sensibilità nell’individuare le cadute sincopali fra i soggetti con caduta non spiegata.

Anche se l’identificazione delle cadute sincopali risulta spesso difficile, con questo lavoro abbiamo identificato delle precise caratteristiche che possono aiutare a differenziare i pazienti con sincope tra quelli che si presentano all’attenzione clinica per caduta non spiegata. Da notare che il nostro lavoro è stato condotto su pazienti

affetti da demenza, che per definizione presentano un'amnesia retrograda dell'evento, e le cui cadute sono spesso considerate non suscettibili di specifici processi diagnostici.

I nostri dati suggeriscono che i caratteri che precedono l'episodio, tra cui presenza di prodromi e/o fattori precipitanti, possono aiutare nella diagnosi differenziale tra sincope e caduta. In considerazione del deficit cognitivo che pregiudica la raccolta anamnestica, risulta quindi di estrema importanza la ricostruzione della dinamica della caduta attraverso il racconto dei testimoni alla ricerca di quelli che possono essere anche i minimi sintomi prodromici. Abbiamo inoltre osservato che la probabilità di diagnosi di CS è sensibilmente più alta nei pazienti con miglior performance cognitiva, per cui suggeriamo di prestare una maggior attenzione ai soggetti con lieve o moderato deterioramento cognitivo che presentino episodi di caduta non spiegata.

Lo score che è stato sviluppato sembra essere in grado di individuare una CS in almeno 4 casi su 5, anche se, come prevedibile, possiede una specificità limitata. Riteniamo, quindi, che questo score, benché necessiti di ulteriori conferme, possa rappresentare un semplice ed efficace strumento di screening nei soggetti con caduta non spiegata per individuare i pazienti da sottoporre a ulteriori procedure diagnostiche,

che comprendano quanto meno il test dell'ipotensione ortostatica, l'ECG e il massaggio seno-carotideo come proposto dalle linee guida per la sincope [Moya A et al. 2009].

Solo pochi studi in letteratura si sono focalizzati sulle cause della caduta non spiegata. La valutazione della genesi sincopale di una caduta non deve essere trascurata, essendo stato dimostrato, che in pazienti anziani con sindrome del seno-carotideo (età media 76 anni, punteggio medio al MMSE di 27) una storia di caduta non chiaramente associata a sincope non è rara ed è spesso associata ad amnesia retrograda per l'evento, indipendentemente dallo stato cognitivo [Parry SW et al. 2005]. È stato inoltre dimostrato che, in soggetti anziani (età media 75 anni) con caduta non spiegata, una valutazione neuro-autonomica possa condurre a una diagnosi di sincope nel 61% dei casi [Rafanelli M et al. 2014]. Il nostro studio dimostra l'applicabilità di un protocollo diagnostico simile anche in soggetti anziani con deficit cognitivo, evidenziando, in questa popolazione, una prevalenza di sincope da ipotensione ortostatica più alta rispetto ai precedenti studi.

L'associazione osservata nel nostro campione fra utilizzo di insulina e benzodiazepine e caduta non sincopale è coerente con il ben noto rischio di caduta associato a questi farmaci nei pazienti anziani [Berlie HD et al. 2010; Landi F et al. 2005; Bloch F et al. 2011; Montastruc F et al. 2013] e può rappresentare un elemento importante nella diagnosi differenziale della caduta non spiegata in soggetti con demenza, dato che l'anamnesi farmacologica può essere agevolmente ricostruita anche in questi pazienti, risentendo meno dell'indeterminatezza condizionata dal deficit cognitivo rispetto ad altri elementi anamnestici. In particolare, i nostri dati confermano l'associazione tra terapia insulinica e rischio di caduta [Berlie HD et al. 2010], episodi di ipoglicemia sono spesso misconosciuti nei pazienti con importante deterioramento cognitivo per l'incapacità di riferire i sintomi e rilevare in autonomia i valori di glicemia. Pertanto, il trattamento con insulina dovrebbe essere sospettato come causa di caduta anche senza evidenza oggettiva di ipoglicemia nel paziente anziano con deficit cognitivo. Allo stesso modo, l'utilizzo di benzodiazepine aumenta in modo significativo il rischio di caduta [Landi F et al. 2005] e dovrebbe essere ridotto al minimo in soggetti anziani con demenza [Bloch F et al. 2011].

In linea con precedenti studi [Gill SS et al. 2009] abbiamo osservato, inoltre, un'associazione fra trattamento con inibitori delle colinesterasi e caduta sincopale. Tuttavia, abbiamo escluso l'utilizzo di inibitori delle colinesterasi dall'analisi multivariata, dato che il trattamento con questi farmaci era sensibilmente maggiore nei pazienti arruolati in ambiente ambulatoriale e in soggetti con storia di sincope, entrambi fattori associati a sincope nel nostro studio.

Differentemente da uno studio precedente [Montero-Odasso M et al. 2005], non abbiamo riscontrato associazione fra i disturbi dell'andatura e CNSC. Questo dato contrastante può essere spiegato dai diversi caratteri dei campioni di studio (solo il 22% dei pazienti nel già menzionato studio aveva un MMSE <26), dal diverso setting assistenziale (lo studio citato è stato condotto in un ambulatorio di cadute, mentre solo il 34% dei pazienti inclusi nel nostro campione proveniva da ambulatori di geriatria generale e centri demenza), e dalla mancanza di una valutazione quantitativa dell'equilibrio e dell'andatura nel nostro studio.

In letteratura non esistono dati sulla prognosi degli episodi di caduta non spiegata e sincope in anziani con demenza. I risultati del nostro studio hanno mostrato, in questa

popolazione, una mortalità per tutte le cause ad un anno del 24%; una caduta che resta non spiegata anche dopo esclusione della genesi sincopale dell'evento si è rivelata uno dei più importanti fattori predittivi sulla mortalità in pazienti anziani con demenza. I pazienti con diagnosi di CNSC sono risultati, infatti, più anziani, hanno mostrato un più elevato carico di comorbidità, una maggiore disabilità e una peggiore performance cognitiva. Questo profilo funzionale e clinico suggerisce che questi pazienti rappresentino una specifica popolazione più fragile e più vulnerabile, e questo potrebbe spiegare, almeno in parte, l'alto rischio di mortalità che descriviamo in questo studio. Un dato estremamente rilevante è che i pazienti con diagnosi di CNSC, nel nostro campione, hanno presentato una mortalità comparabile a quella della sincope cardiaca, sebbene il basso numero di soggetti con quest'ultima diagnosi possa rendere questa osservazione non del tutto conclusiva.

Va considerato, inoltre, che multimorbidità, disabilità e deficit cognitivo che caratterizzano i pazienti con CNSC possono condizionare in modo determinante la valutazione diagnostica comportando una sottodiagnosi che peggiora ulteriormente la prognosi. È ben noto, infatti, che la diagnosi di sincope può essere più difficile in età

avanzata, a causa delle frequenti manifestazioni atipiche, come brevi prodromi e amnesia retrograda [Ungar A et al. 2016]. Questo è ancora più rilevante nei pazienti con demenza, poiché il deficit cognitivo limita ulteriormente la valutazione anamnestica dei caratteri della perdita di coscienza, aumentando il peso di altri strumenti diagnostici come il tilt test, il massaggio seno-carotideo e il monitoraggio ECG prolungato. I risultati del nostro studio evidenziano l'applicabilità di questi test anche alla popolazione anziana con deficit cognitivo, consentendo di ottenere una diagnosi di sincope in una percentuale significativa di pazienti con caduta non spiegata. Pertanto, questi pazienti non dovrebbero essere esclusi "a priori" dall'iter diagnostico della sincope.

Per quanto riguarda la prognosi dei pazienti con diagnosi finale di sincope (SC e CS), la mortalità ad un anno, varia in relazione all'eziologia della sincope, risultando sensibilmente maggiore nei pazienti con sincope cardiaca, in particolare in caso di cardiopatia strutturale. Pazienti con sincope non cardiaca hanno mortalità ad un anno minore, con percentuali di sopravvivenza sovrapponibili tra sincope riflessa, sincope da ipotensione ortostatica e sincope da causa indeterminata. Questi risultati sono in

contrasto con dati precedenti che avevano evidenziato una prognosi peggiore in pazienti con sincope da causa indeterminata [Soteriades ES et al. 2002; Ungar A et al. 2011; Roussanov O et al. 2007]. Questa incongruenza potrebbe derivare dal fatto che, nella nostra popolazione, una volta escluse cardiopatie strutturali, per cui la diagnosi resta relativamente agevole anche in pazienti con deficit cognitivo, gli episodi di sincope inspiegata verosimilmente dipendono più che da cause a prognosi peggiore, come quella aritmica, da forme ortostatiche e/o neuromediate più difficili da evidenziare, per le già menzionate problematiche diagnostiche e lacune anamnestiche in questo particolare tipo di paziente, dove per altro è ben dimostrata la sottodiagnosi di sincope riflessa [Rafanelli M et al. 2014; Ceccofiglio A et al. 2019]

Indipendente dall'eziologia della sincope e della caduta, nella nostra popolazione di studio, lo stato funzionale si è rivelato essere un importante fattore predittivo sulla mortalità, confermando l'importanza della valutazione geriatrica multidimensionale nella gestione clinica dei pazienti anziani con demenza e storia di sincope o caduta.

CONCLUSIONI

Lo studio dimostra che una diagnosi differenziale tra cadute sincopali e non sincopali è realizzabile anche in soggetti anziani con demenza, un risultato di grande rilievo clinico considerando la mancanza di evidenze scientifiche sull'argomento e la necessità di attuare misure preventive in una popolazione ad alto rischio per caduta come quella demente [Shaw FE et al. 2003; Panel on Prevention of Falls in Older Persons 2011]. Il SFS-D, in attesa di dati su una sua valutazione su ampia scala, potrebbe rappresentare un prezioso strumento di screening nell'approccio iniziale a pazienti con caduta e deficit cognitivo.

Nel complesso, possiamo affermare che un'adeguata valutazione diagnostica mirata ad accertare la natura sincopale di casi di caduta non spiegata in un paziente anziano con demenza possa identificare condizioni suscettibili di trattamento specifico al fine di migliorare la prognosi. Riteniamo infatti che l'identificazione della caduta sincopale possa permettere specifici approcci terapeutici/preventivi come l'impianto di elettrostimolatore cardiaco o la sospensione di agenti ipotensivanti in un sottogruppo di pazienti con demenza affetti da cadute. Al contrario, i casi di caduta

che restano di natura “non spiegata” anche dopo esclusione della natura sincopale dell’evento hanno una prognosi infausta e solo una valutazione geriatrica multidimensionale può aiutare a indirizzare interventi preventivi multifattoriali in grado di migliorare una condizione così complessa e invalidante.

BIBLIOGRAFIA

Alboni P, Coppola P, Stucci N, Tsakiridu V. Differential diagnosis between 'unexplained' fall and syncopal fall: a difficult or impossible task. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2015 Feb;16(2):82–9.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. Text Revision.

Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. Ann Pharmacother 2010 Apr;44(4):712–7.

Bloch F, Thibaud M, Dugué B, Brèque C, Rigaud AS, Kemoun G. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. J Aging Health 2011 Mar;23(2):329–46.

Ceccofiglio A, Mussi C, Rafanelli M, Rivasi G, Bo M, Mossello E, Martone AM, Abete P, Ungar A. Increasing Prevalence of Orthostatic Hypotension as a

Cause of Syncope With Advancing Age and Multimorbidity. J Am Med Dir Assoc. 2019 May;20(5):586-588

Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. "Mini mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12(3):189-98.

Frewen J, King-Kallimanis B, Boyle G, Kenny RA. Recent syncope and unexplained falls are associated with poor cognitive performance. Age Ageing 2015 Mar;44(2):282-6.

Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009 May 11;169(9):867-73.

Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc 2007 May;55(5):780-91.

Katz S, Ford AB. Study of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963;185:914–9.

Kenny RA, O’Shea D. Falls and syncope in elderly patients. Clin Geriatr Med 2002;18:xiii–xiv.

Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2011 Jun;59(6):1019–31.

Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005 May;60(5):622–6.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179–86.

Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer

disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs!. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 Aug;69(8):1589–97.

Montero-Odasso M, Schapira M, Duque G, Soriano ER, Kaplan R, Camera LA.

Gait disorders are associated with non-cardiovascular falls in elderly people: a pre- liminary study. *BMC Geriatr* 2005 Dec 1;5:15.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631–71.

Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2012 May;41(3):299–308.

Nagaratnam N, Gayagay Jr. G. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(1):29–36.

Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society, Kenny RA, Rubenstein LZ, Tinetti ME, Brewer K,

Cameron KA, et al. Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. J Am Geriatr Soc 2011 Jan;59(1):148–57.

Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. J Am Coll Cardiol 2005 Jun 7;45(11). (184 0-3).

Rafanelli M, Mossello E, Testa GD, Ungar A. Unexplained falls in the elderly. Minerva Med. 2022 Apr;113(2):263-272.

Rafanelli M, Ruffolo E, Chisciotti VM, Brunetti MA, Ceccofiglio A, Tesi F, Morrione A, Marchionni N, Ungar A. Clinical aspects and diagnostic relevance of neuroautonomic evaluation in patients with unexplained falls. Aging Clin Exp Res. 2014 Feb;26(1):33-7.

Roussanov O, Estacio G, Capuno M, Hill J, Kovesdy C, Jarmukli N. Outcomes of unexplained syncope in the elderly. Am J Geriatr Cardiol. 2007 Jul-Aug;16(4):249-54.

Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. Clin Geriatr Med 2002;18:141–58.

Scheffer AC, Schuurmans MJ, van Dijk N, van der Hooft T, de Rooij SE. Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. Age Ageing 2008;37:19–24.

Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, et al. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. BMJ 2003 Jan 11;326(7380):73.

Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol 1986;5:165–72.

Slade SC, Carey DL, Hill AM, Morris ME. Effects of falls prevention interventions on falls outcomes for hospitalised adults: protocol for a systematic review with meta-analysis. BMJ Open. 2017 Nov 12;7(11):e017864.

Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D.

Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002 Sep
19;347(12):878-85.

Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*
2003;348:42–9.

Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, et al. Etiology of
syncope and unexplained falls in elderly patients with dementia. Syncope and
dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(8):1567–73.

Ungar A, Galizia G, Morrione A, Mussi C, Noro G, Ghirelli L, Masotti G, Rengo
F, Marchionni N, Abete P. Two-year morbidity and mortality in elderly
patients with syncope. *Age Ageing*. 2011 Nov;40(6):696-702. doi:
10.1093/ageing/afr109. Epub 2011 Sep 9.

Tabella 1
Caratteristiche del campione stratificato per diagnosi finale

	SC (n = 227)	CS (n = 113)	CNSC (n = 104)	p
Età (media ± DS)	83.3 ± 6.5	83.2 ± 6.5	84.2 ± 5.8	0.367
Sesso femminile (n, %)	139 (61.2)	70 (61.9)	63 (60.6)	0.979
CIRS comorbidità (media ± DS)	3.1 ± 1.7	3.2 ± 1.9	3.3 ± 1.7	0.765
Numero di farmaci (media ± DS)	6.2±2.7	6.2±2.8	6.5±3.0	0.823
Malattia di Alzheimer (n, %)	111 (48.9)	48 (42.5)	52 (50.0)	0.454
Demenza vascolare (n, %)	38 (36.5)	58 (51.3)	38 (36.5)	0.060
Altra causa di demenza (n, %)	25 (11.0)	7 (6.0)	14 (13.5)	0.193
Setting ospedaliero (%)	128 (56.4)	73 (64.6)	80 (76.9)	< 0.001
MMSE (media ± DS)	16.6 ± 5.4	18.2 ± 5.1	15.7 ± 5.8	0.004
ADL (media n perse ± DS)	3.0 ± 2.0	2.5 ± 2.0	3.2 ± 1.9	0.030
IADL (media n perse ± DS)	6.4 ± 2.3	5.9 ± 2.4	6.4 ± 2.3	0.257
GDS (media ± DS)	6.0 ± 3.6	5.2 ± 3.1	5.7 ± 3.1	0.317
Disordini dell'andatura e dell'equilibrio (n, %)	120 (52.8)	58 (51.3)	56 (53.8)	0.836
Storia di sincope (n, %)	130 (57.2)	23 (20.3)	13 (12.5)	< 0.001
Storia di cadute (n, %)	33 (14.5)	59 (52.2)	56 (53.8)	< 0.001
Fattori predisponenti (n, %)	90 (39.7)	40 (35.9)	28 (26.9)	0.114
Fattori precipitanti (n, %)	75 (33.0)	56 (49.6)	35 (33.6)	0.021
Prodromi Neurovegetativi (n, %)	89 (39.2)	24 (21.4)	4 (3.8)	< 0.001
Complicanze traumatiche (n, %)	73 (32.2)	69 (60.7)	70 (67.4)	0.124

Legenda: SC = Sincope Confermata; CS = Caduta Sincopale; CNSC = Caduta Non Spiegata Confermata; CIRS = Cumulative Illness Rating Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; ADL = Activity of Daily Living; IADL = Instrumental Activity of Daily Living; GDS = Geriatric Depression Scale;

Tabella 2
Farmaci utilizzati nel campione stratificato per diagnosi finale

	SC (n = 227)	CS (n = 113)	CNSC (n = 104)	p
ACE-inibitori (n, %)	81 (35.7)	28 (24.8)	33 (31.7)	0.211
Sartani (n, %)	50 (22.0)	20 (17.7)	12 (11.5)	0.089
Diuretici (n, %)	82 (36.1)	54 (47.8)	37 (35.6)	0.163
β -bloccanti (n, %)	67 (29.5)	31 (27.4)	27 (26)	0.787
Statine (n, %)	74 (32.6)	27 (23.9)	23 (22.1)	0.123
Ca-antagonisti (n, %)	39 (17.2)	20 (17.7)	16 (15.4)	0.930
Antiarritmici (n, %)	19 (8.4)	7 (6.2)	9 (8.7)	0.716
Digitale (n, %)	89 (39.2)	9 (8.0)	8 (7.7)	0.359
Antiaggreganti (n, %)	130 (57.3)	70 (61.9)	59 (56.7)	0.709
Anticoagulanti (n, %)	24 (10.6)	20 (17.7)	16 (15.4)	0.198
Nitrati (n, %)	32 (14.1)	13 (11.5)	12 (11.5)	0.765
α -bloccanti (n, %)	19 (8.4)	24 (21.2)	12 (11.5)	0.010
Antidiabetici orali (n, %)	31 (13.7)	15 (13.3)	18 (17.3)	0.718
Insulina (n, %)	7 (3.1)	5 (4.4)	15 (14.4)	0.001
Antidepressivi (n, %)	81 (35.7)	36 (31.9)	34 (32.7)	0.797
Antipsicotici (n, %)	63 (27.8)	16 (14.2)	21 (20.2)	0.040
Benzodiazepine (n, %)	34 (14.9)	20 (17.7)	35 (33.7)	0.001
Inibitori delle colinesterasi (n, %)	43 (18.9)	11 (9.7)	8 (7.7)	0.132
Antiparkinsoniani (n, %)	19 (8.4)	7 (6.2)	12 (11.5)	0.464
Memantina (n, %)	30 (13.1)	9 (8.0)	7 (6.7)	0.206
Antiepilettici (n, %)	14 (6.2)	9 (8.0)	7 (6.7)	0.779
Levo-tiroxina (n, %)	14 (6.2)	4 (3.6)	9 (8.7)	0.332

Legenda: SC = Sincope Confermata; CS = Caduta Sincopale; CNSC = Caduta Non Spiegata Confermata

Tabella 3

Risultati della regressione logistica corretta per età, sesso, setting di provenienza*

	SC vs. CNSC OR [95% CI]	CS vs. CNSC OR [95% CI]
Setting ambulatoriale	2.14 [0.99, 4.63]	0.62 [0.26–1.49]
Storia di sincope	3.66 [1.51, 8.90]	1.22 [0.42, 3.57]
Storia di cadute	0.38 [0.18, 0.82]	1.36 [0.62, 2.98]
Prodromi neurovegetativi	12.99 [2.92, 57.84]	10.53 [2.24, 49.37]
Fattori precipitanti	1.33 [0.67, 2.64]	2.15 [1.06, 4.34]
MMSE > 16	0.89 [0.46, 1.72]	2.23 [1.09, 4.55]
Complicanze traumatiche	0.27 [0.14, 0.52]	0.66 [0.32, 1.39]
BDZ	0.41 [0.18, 0.90]	0.36 [0.15, 0.85]
Insulina	0.29 [0.07, 1.15]	0.20 [0.05, 0.83]
α -bloccanti	0.93 [0.30, 2.86]	2.63 [0.93, 7.40]

Legenda: SC = Sincope Confermata; CS = Caduta Sincopale; CNSC = Caduta Non Spiegata Confermata
 MMSE = Mini Mental State Examination; BDZ = Benzodiazepine.

*Variabili escluse dal modello: antipsicotici, inibitori delle colinesterasi, cause di sincope situazionale

Tabella 4

Sviluppo del Syncopal Fall Score in Dementia (SFS-D):
peso dei singoli fattori nel differenziare la caduta sincopale dalla non sincopale

	b	Peso	Punteggio
Prodromi neurovegetativi	2.354	3.085190039	3
Fattori precipitanti	0.763	1	1
No benzodiazepine	1.021	1.338138925	1
No insulina	1.631	2.137614679	2
α - bloccanti	0.966	1.266055046	1
Mini Mental State Examination (>16/30)	0.8	1.048492792	1
Totale			0-9

b rappresenta il coefficiente di regressione nel modello di regressione multinomiale.

Il peso di ogni variabile è stato calcolato come $b/\text{minimo valore di } b$ (0.763).

Il punteggio totale è la somma dei singoli

Tabella 5

Caratteristiche del campione stratificato per vivi e deceduti al follow-up

	Vivi (n = 383)	Deceduti (n = 113)	p
Età (media ± DS)	83.1 ± 6.3	84.6 ± 5.9	0.021
Sesso femminile (n, %)	250 (65.3)	59 (50.0)	0.003
Setting ospedaliero (%)	228 (59.5)	106 (89.8)	<0.001
CIRS comorbidità (media ± DS)	3.2 ± 1.8	3.5 ± 1.8	0.102
Numero di farmaci (media ± DS)	6.2 ± 2.8	6.3 ± 2.7	0.753
Malattia di Alzheimer (n, %)	179 (46.7)	62 (52.5)	0.270
Demenza vascolare (n, %)	167 (43.6)	43 (36.4)	0.168
Altra causa di demenza (n, %)	37 (9.7)	13 (11.0)	0.667
MMSE (media ± DS)	17.1 ± 5.3	15 ± 5.9	0.055
ADL (media n perse ± DS)	2.8 ± 2.0	3.5 ± 2.1	0.001
IADL (media n perse ± DS)	6.1 ± 2.4	6.5 ± 2.3	0.083
Complicanze traumatiche (n, %)	180 (47.0)	65 (55.1)	0.124
ECG patologico (n, %)	96 (25.1)	42 (35.6)	0.025
Ictus/TIA (n, %)	72 (18.8)	28 (23.7)	0.241
Depressione maggiore (n, %)	27 (7.0)	6 (5.1)	0.452
Ipertensione (n, %)	286 (74.7)	90 (76.3)	0.726
Patologia coronarica (n, %)	71 (18.5)	28 (23.7)	0.216
Insufficienza cardiaca (n, %)	30 (7.8)	15 (12.7)	0.105
Fibrillazione atriale (n, %)	94 (24.5)	36 (30.5)	0.196
Patologia valvolare (n, %)	52 (13.6)	19 (16.1)	0.492
Diabete (n, %)	83 (21.7)	30 (25.4)	0.394

Legenda: CIRS = cumulative Illness Rating Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; ADL = Activity of Daily Living; IADL = Instrumental Activity of Daily Living; GDS = Geriatric Depression Scale;

Tabella 6
Modello di regressione multivariata per identificare predittori indipendenti di mortalità

	HR [95% CI]	p
Caduta Non Sincopale Confermata	2.576 [1.455, 4.563]	0.001
Caduta sincopale	1.273 [0.690, 2.350]	0.440
Sincope Confermata*	1	
Sesso femminile	0.565 [0.347; 0.922]	0.022
Perdita ADL	1.187 [1.051; 1.342]	0.006
Setting ospedaliero	5.140 [2.613; 10.113]	<0.001

AUC= 0.763; p<0.001

Metodo di regressione: Backward Stepwise Selection. Predittori inseriti allo step 1: età, sesso (0=maschio, 1=femmina), setting di provenienza, ADL perse, ECG patologico, numero di farmaci assunti, comorbidità al CIRS score, diagnosi finale (Caduta non spiegata confermata=1, Caduta Sincopale=2, Sincope Confermata=3)

*categoria di riferimento: Sincope confermata

Legenda: ADL=Activity of Daily Living, HR=Hazard Ratio, CI= Intervalli di Confidenza

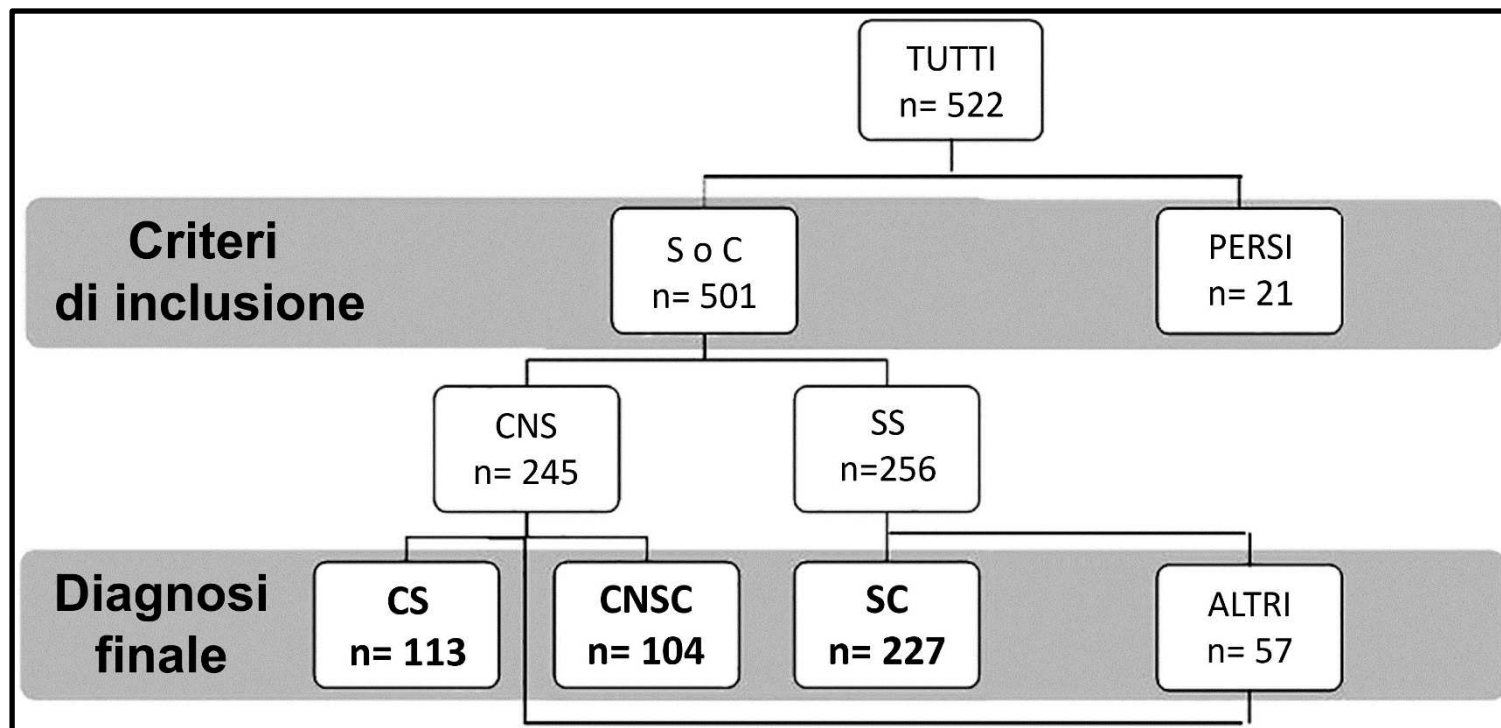


Figura 1

Protocollo di studio e selezione dei pazienti secondo la presentazione clinica iniziale e la diagnosi finale
 S o C= perdita transitoria di coscienza di sospetta origine sincopale o caduta non spiegata; PERSI: protocollo diagnostico incompleto o persi al follow up; CNS= Caduta Non Spiegata; SS= Sospetta Sincope; CS= Caduta Sincopale; CNSC= Caduta Non Spiegata Confermata; SC= Sincope Confermata; ALTRI= perdita di coscienza di origine epilettica, eventi cerebrovascolari acuti, disturbi metabolici, drop attack, perdita di coscienza di origine psicogena o indeterminata

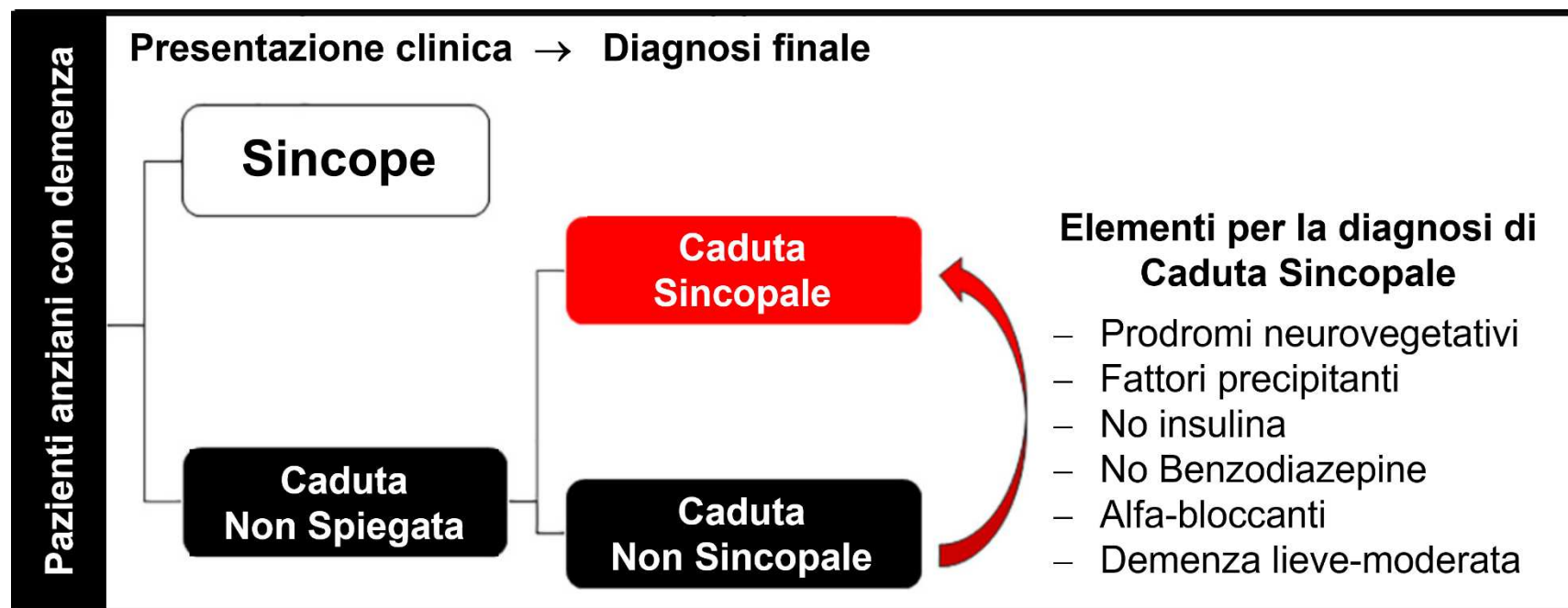


Figura 2
Elementi diagnostici che differenziano la Caduta Sincopale da quella Non Sincopale

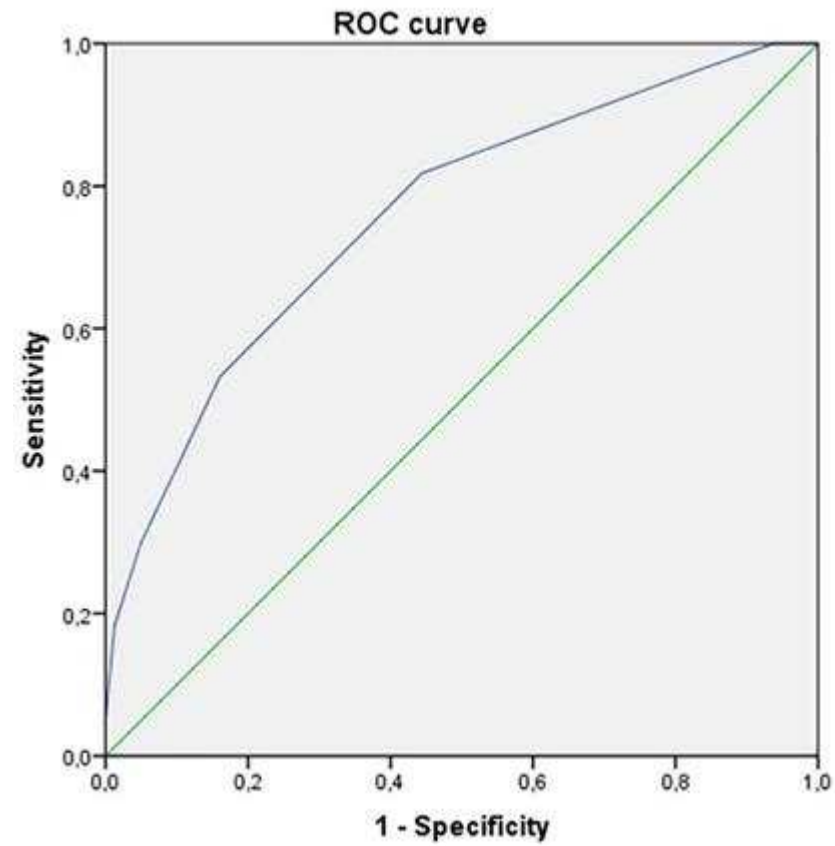


Figura 3

Syncopal Fall Score in Dementia (SFS-D)

Curva ROC dell'accuratezza diagnostica nella distinzione tra cadute sincopali e non sincopali

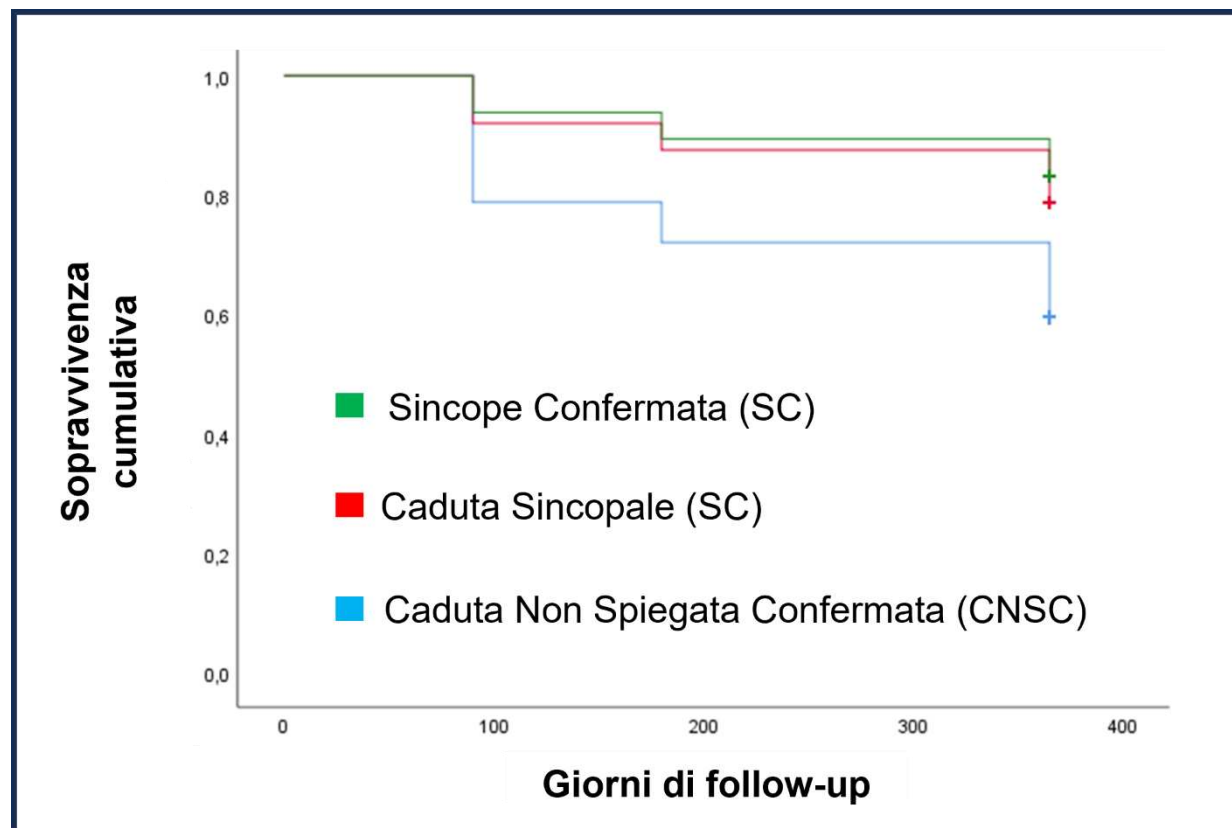


Figura 4
Mortalità ad un anno in accordo con la diagnosi finale di Sincope confermata, Caduta sincopale e Caduta Non Spiegata Confermata

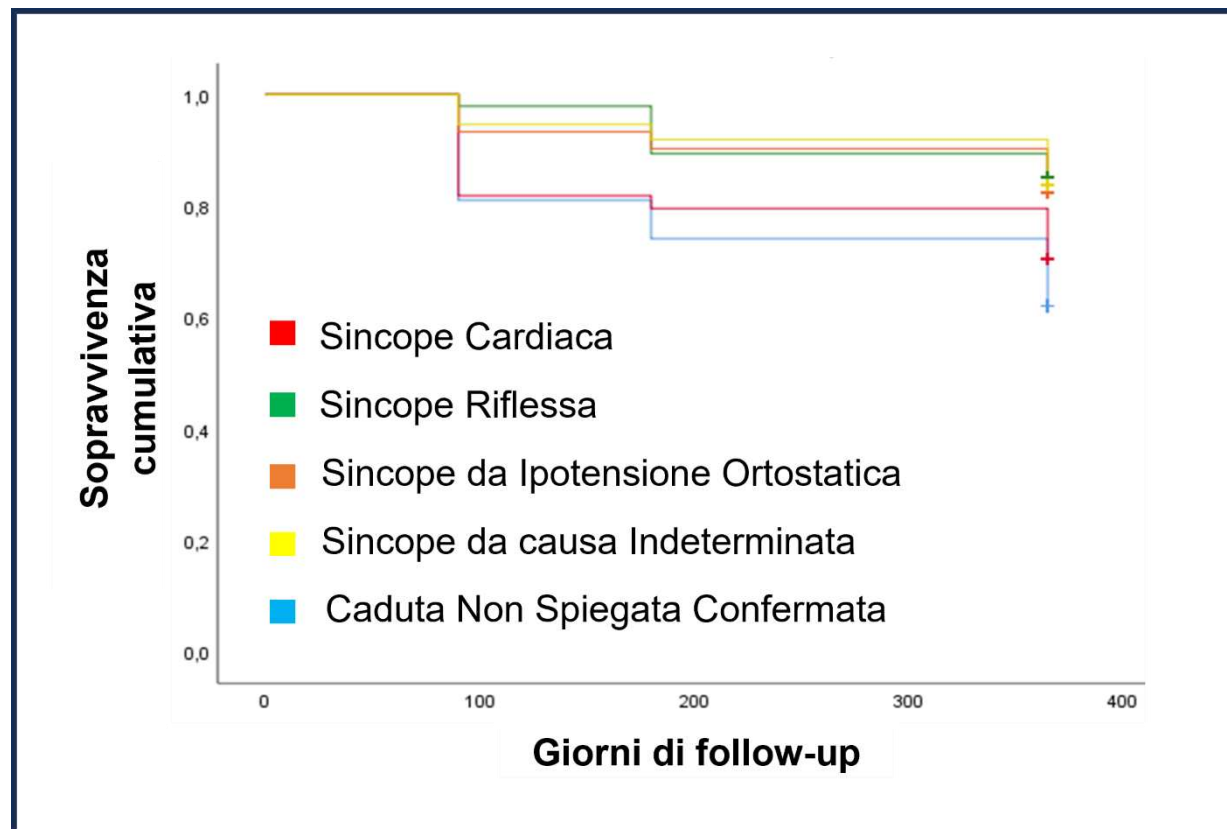


Figura 5
Mortalità ad un anno in accordo con la diagnosi eziologica di sincope (cardiaca, riflessa, da ipotensione ortostatica, non spiegata) e caduta (caduta non spiegata confermata)