

ATTUALITÀ NEL TRATTAMENTO DELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO

Giuseppe Di Pasquale*, Gianni Casella**

Il trattamento riperfusivo dell'infarto miocardico acuto con ST elevato (IMA-STE) ha finalmente superato la lunga controversia tra trombolisi e angioplastica (PCI) primaria per arricchirsi di molteplici opzioni terapeutiche ed organizzative. Fermo restando il concetto di perseguire rapidamente una strategia di riperfusione in ogni paziente, un approccio integrato nel quale la stratificazione di rischio del paziente al momento del soccorso detta le scelte terapeutiche e consente di sfruttare tutte le opzioni, dalla trombolisi pre-ospedaliera all'uso estensivo della PCI primaria o di salvataggio, può offrire ulteriori miglioramenti nel trattamento di questa grave patologia.

Parola chiave: Infarto miocardico acuto, riperfusione, trombolisi, angioplastica coronarica primaria

Negli ultimi decenni il concetto di "Arteria Aperta" ha fortemente condizionato l'evoluzione del trattamento iniziale dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento di ST (IMA-STE)¹. Esso infatti attribuisce alla ricanalizzazione, farmacologica o meccanica, dell'arteria di necrosi un ruolo chiave nel determinare la prognosi del paziente infartuato. Solo una rapida e completa riperfusione può ridurre la mortalità e la morbilità dello IMA-STE¹. Le strategie atte a conseguirla sono la trombolisi e l'angioplastica coronarica (PCI), le quali vengono scelte di volta in volta in base a criteri clinici (tempo insorgenza sintomi, rischio clinico ed emorragico) ed all'organizzazione logistica contingente, ma sempre con l'obiettivo di consentire una riperfusione rapida e completa nel maggior numero di pazienti¹⁻⁴.

Fibrinolisi

La fibrinolisi è il trattamento più sempli-

ce, diffuso e consolidato¹⁻³. In Italia, lo studio BLITZ-1 condotto dall'ANMCO nel 2001, indica questo trattamento come il metodo preferito nel 80% degli IMA-STE⁵. La sua efficacia è indiscutibile, ma è limitata dalla modesta percentuale di ricanalizzazione (circa 60%) del vaso e da un elevato numero di riocclusioni precoci¹⁻³. Questo rende l'efficacia della trombolisi insoddisfacente nei soggetti a maggior rischio (con insufficienza cardiaca o shock cardiogeno, occlusione di un bypass aorto-coronarico o quando sono trattati dopo le 3-6 ore)¹⁻³. Pur con questi limiti la trombolisi rimane un trattamento fondamentale, i cui benefici vengono mantenuti nel tempo¹⁻³. Purtroppo i suoi effetti sono strettamente legati alla precocità della sua somministrazione: nella prima ora dell'infarto il suo beneficio è più che doppio rispetto al trattamento eseguito tra 3 e 6 ore^{6,7} (figura 1).

* Presidente ANMCO - Direttore dell'Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna

**Dirigente I Livello dell'Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna

Fig. 1

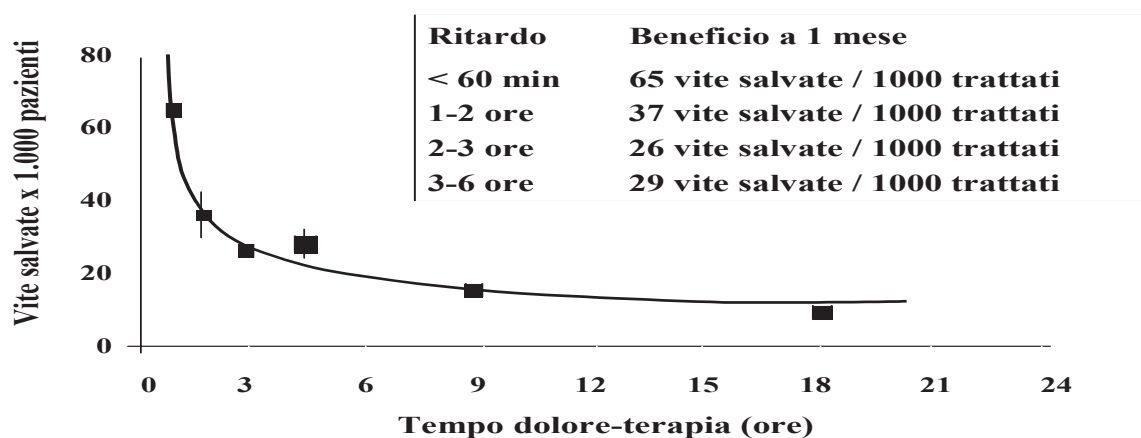


Figura 1 - Effetti della trombolisi sulla mortalità in relazione al ritardo del trattamento: metanalisi di 22 studi clinici. Parzialmente modificata da Boersma E et al. Lancet 2003; 361: 847-858.

Il fattore tempo ha quindi un ruolo fondamentale ed anticipare la trombolisi alla fase pre-ospedaliera dell'infarto, con un trattamento a domicilio o in ambulanza, può consentire un sostanziale guadagno di tempo ed ottimi risultati⁸. Infatti, la meta-analisi degli studi di trombolisi pre-ospedaliera ha valutato questo guadagno in circa 1 ora ed ha dimostrato che questa modalità di trattamento determina una riduzione della mortalità ospedaliera del 17% ($p = 0.03$) rispetto alla trombolisi in ospedale⁸.

Angioplastica Primaria

La PCI primaria consente la ricanalizzazione meccanica del vaso di necrosi e negli studi randomizzati ha mostrato notevoli vantaggi rispetto alla fibrinolisi nel ridurre gli eventi cardiaci precoci o tardivi e nel preservare una maggior quantità di miocardio a rischio¹⁻⁴. La più recente meta-analisi conferma questa superiorità della PCI primaria rispetto alla trombolisi (figura 2) ed estende questi risultati anche ai pazienti che devono essere trasferiti per eseguire la PCI stessa⁹.

Fig. 2

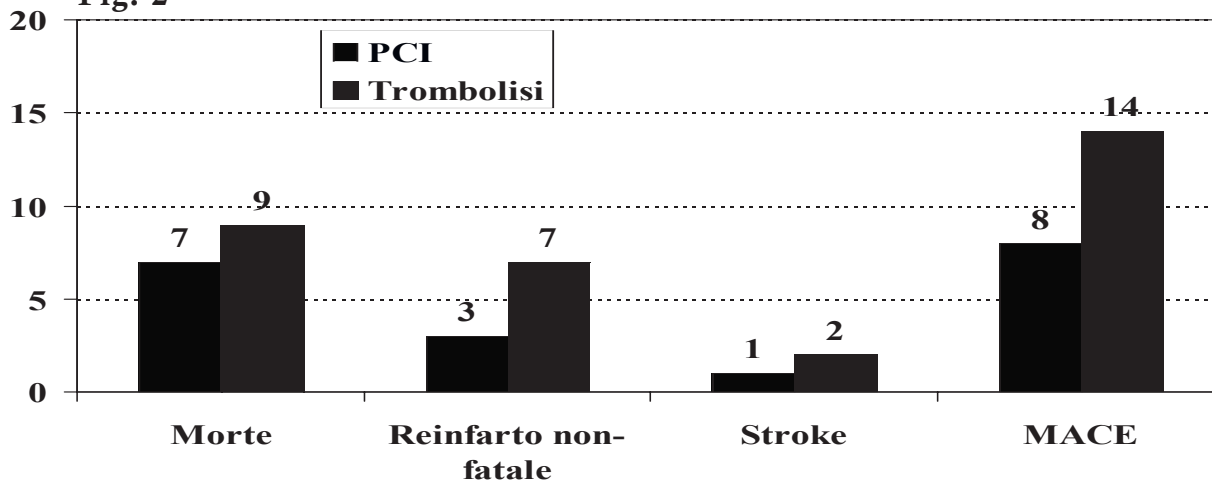


Figura 2 - Metanalisi dei principali studi randomizzati di confronto tra trombolisi ed angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto. MACE = eventi cardiaci maggiori. Modificata da Keeley EC et al.⁹.

Si è a lungo temuto che i favorevoli risultati degli studi randomizzati non fossero riproducibili nel mondo reale", dove competenze ed organizzazione possono essere inferiori. Fortunatamente questo timore è stato cancellato da nuovi studi di registro, i quali hanno confermato la superiorità della PCI primaria anche in

centri a volume medio-basso od in pazienti non selezionati ^{10,11}. Pertanto le limitazioni principali ad un uso estensivo della PCI primaria nello IMA-STE sono logistiche e legate alla scarsa disponibilità di centri in grado di eseguirla sul territorio (meno del 30% delle UTIC in Italia nel 2000) (figura 3).

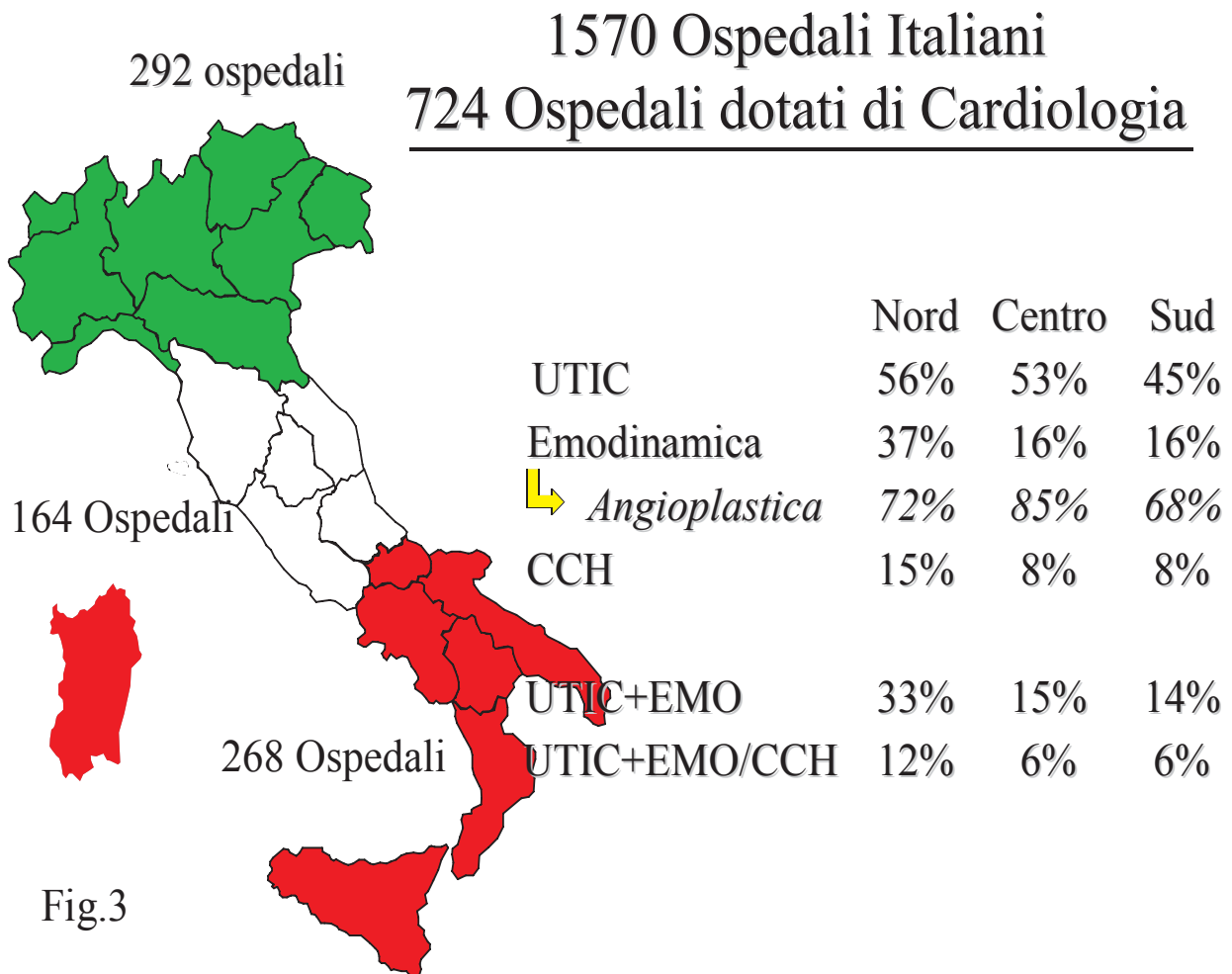


Figura 3 - Censimento della Federazione Italiana di Cardiologia delle strutture cardiologiche italiane nell'anno 2000. Distribuzione delle risorse (UTIC, emodinamica, capacità interventistiche e cardiocirurgia) nei diversi ospedali italiani suddivisi per macro-aree (Nord, Centro, Sud). Emo = emodinamica, CCH = cardiocirurgia.

Aspetti Controversi

Mentre nei pazienti trattati con fibrinolitici l'effetto negativo del ritardo nel trattamento è chiaro, la PCI primaria sembra meno tempo-dipendente ^{6,12}. Questo aspetto è tuttavia controverso ed alcuni studi, riferiti al mondo reale, segnalano che anche la PCI primaria, almeno nelle prime 2 ore dell'infarto, ha una significativa tempo-dipendenza ¹³. Addirittura

una valutazione della relazione esistente tra il ritardo aggiuntivo legato all'esecuzione della PCI primaria rispetto alla trombolisi ed i suoi benefici ha dimostrato che quando l'organizzazione della PCI determina un ritardo superiore ai 50 minuti rispetto alla trombolisi immediata, la PCI perde gran parte dei suoi vantaggi (figura 4) ¹⁴.

Fig. 4

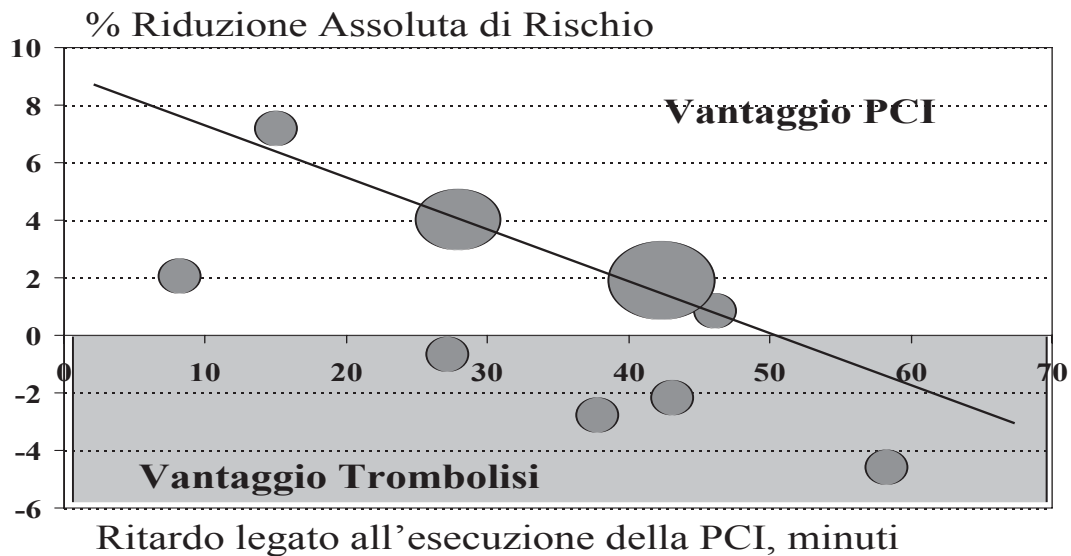


Figura 4 - Riduzione Rischio Assoluto di Mortalità a 30 Giorni con la PCI primaria rispetto alla fibrinolisi in funzione del Ritardo aggiuntivo necessario per l'esecuzione della PCI. La dimensione dei cerchi riflette le dimensioni degli studi. Valori superiori a zero rappresentano un vantaggio per la PCI primaria, valori al di sotto dello zero rappresentano invece uno svantaggio della PCI. Linea continua = retta di regressione. Modificata da Kent DM et al. 14.

E' probabile che nel mondo reale, dove è spesso necessario trasportare il paziente dall'ospedale periferico a quello con emodinamica per eseguire la PCI primaria, questo ritardo aggiuntivo sia ben superiore a 50 minuti. Pertanto nei pazienti senza controindicazioni alla fibrinolisi ed osservati nelle prime 2 ore dell'infarto, la trombolisi dovrebbe essere preferita se la PCI primaria non può essere eseguita prima di 60 minuti.

Un altro punto controverso è rappresentato dalla discrepanza tra le indicazioni delle linee guida (chiara superiorità della PCI primaria rispetto alla trombolisi) e la sua inapplicabilità nella maggior parte dei pazienti nel mondo reale vista la scarsa diffusione di centri interventzionistici (UTIC-PCI) e di personale esperto in grado di effettuarla in qualsiasi momento in Europa ed in Italia^{2,3,15}.

I diversi sistemi sanitari hanno affrontato questo importante problema con differenti politiche sanitarie. Esse sono

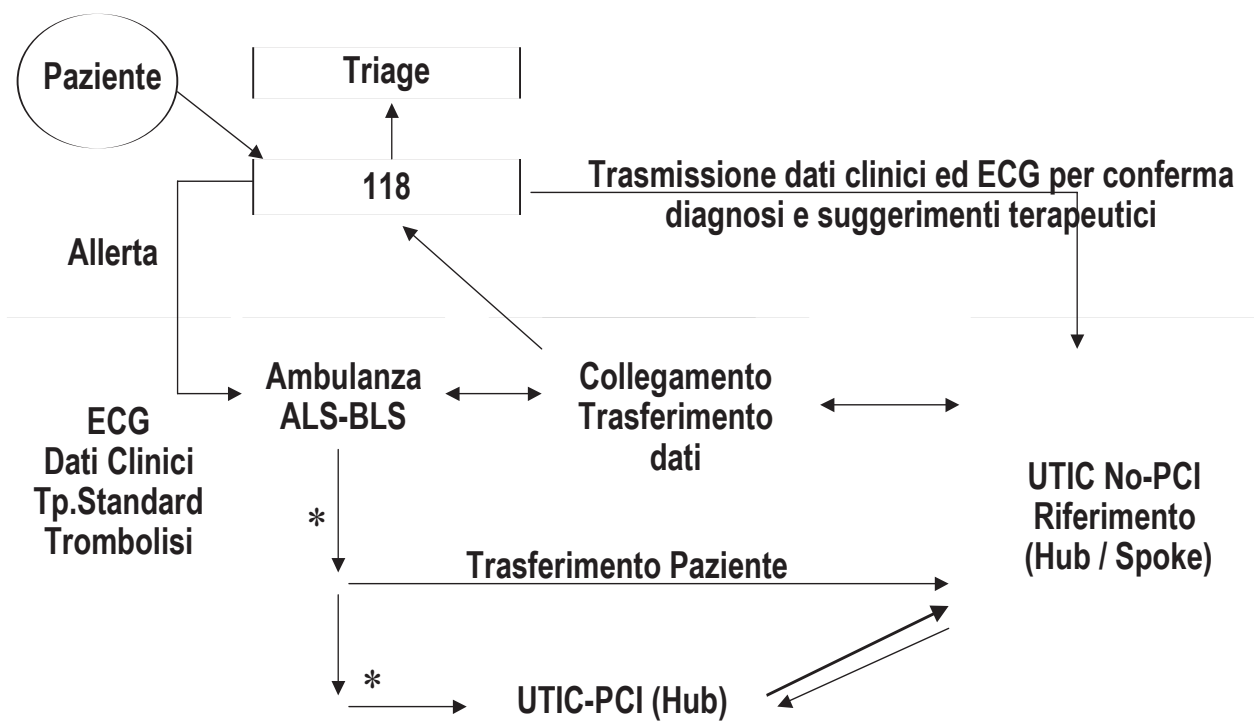
sostanzialmente riconducibili ad un modello europeo (ed italiano) in cui il trattamento invasivo dell'infarto viene concentrato in grossi centri terziari, come accade per i politraumi, e ad un modello americano, nel quale questo trattamento viene esteso anche agli ospedali periferici aprendo nuovi laboratori di emodinamica al solo scopo di trattare con PCI primaria tutti gli IMA-STE. Nel primo caso questo implica il trasporto del paziente con IMA-STE ad un centro in cui può essere eseguita la PCI primaria, ma pochi studi ne hanno fino ad oggi analizzato le implicazioni cliniche e logistiche. Una recente metanalisi ha sintetizzato le esperienze di trasporto interospedaliero per la PCI primaria e ne ha confermato la sicurezza¹⁶. Lo stesso studio ha evidenziato una significativa riduzione degli eventi cardiaci con il trasferimento per la PCI primaria rispetto alla trombolisi nell'ospedale periferico¹⁶. Purtroppo l'applicazione estensiva del

trasporto per la PCI primaria nel mondo reale richiede ancora cautela ¹⁷. Per prima cosa occorre valutare quanto il ritardo legato al trasporto possa pesare sull'efficacia della riperfusione. Infatti se questo ritardo aggiuntivo non incide nei pazienti con controindicazioni alla fibrinolisi, osservati tardivamente od in shock, i quali non hanno alternative altrettanto valide alla PCI, diverso è il caso dei pazienti eligibili alla fibrinolisi ed osservati nelle prime 2 ore dell'infarto dove entrambe le strategie sono equivalenti. Accanto a questi aspetti clinici il trasporto inter-ospedaliero ha un fortissimo impatto organizzativo ¹⁷. Oggi infatti la rete dell'emergenza è progettata per portare rapidamente il paziente con IMA-STE all'ospedale più vicino, mentre

non prevede un altrettanto rapido trasferimento dello stesso paziente da un ospedale all'altro. Se la PCI primaria dovesse diventare la strategia di riperfusione preferita nello IMA-STE l'organizzazione dell'emergenza andrebbe radicalmente cambiata ¹⁸. Infatti un sempre maggior numero di pazienti, stratificati "sul campo" dal medico dell'emergenza, raggiungerà direttamente l'UTIC-PCI mentre rimarranno nell'UTIC periferica solo i casi a basso rischio. E' chiaro che tutto questo non può avvenire senza la diffusione dell'ECG pre-ospedaliero, della Telemedicina e lo sviluppo delle Reti Cardiologiche inter-ospedaliere, punti sui quali stanno lavorando alacremente le società scientifiche (figura 5).

Fig. 5

Percorso del Paziente con STE-MI



* I diversi percorsi sono selezionati secondo le indicazioni del Cardiologo della UTIC di riferimento

Figura 5 - Percorso del paziente con infarto miocardico acuto con elevazione di ST (IMA-STE). Modificata dal Documento "Struttura e Organizzazione Funzionale della Cardiologia" Ital Heart J Suppl 2003

Considerazioni critiche

La trombolisi è il trattamento più semplice, rapido, consolidato e diffuso, ma spesso non pienamente efficace. Al contrario la PCI primaria è molto efficace, ma con fortissime limitazioni tecniche, logistiche ed economiche ad una sua applicazione estensiva. Certamente un'apertura totale alla PCI primaria può avere ripercussioni sostanziali su tutta l'organizzazione sanitaria in quanto concentrerebbe il trattamento del paziente con IMA-STE nelle sole UTIC-PCI, svuotando di contenuti le UTIC periferiche¹⁹, oppure renderebbe necessario dotare di un laboratorio di emodinamica ogni Cardiologia esistente¹⁸. Questo sconvolgimento organizzativo non ovvierebbe comunque ad uno dei limiti fisiopatologici della PCI primaria rappresentato dalla sua scarsa capacità di ottenere una

riperfusione tissutale. Da tutte queste valutazioni è emerso il concetto di "Riperfusione Multimodale"^{20,21} nel quale le singole strategie (fibrinolisi, PCI, stent, inibitori 2b/3a) sono considerate complementari e le scelte terapeutiche dettate dalla pre-valutazione del rischio clinico ed emorragico del singolo paziente e dei tempi di trattamento. Questo significa che ogni paziente con IMA-STE riceve un triage al momento del primo soccorso ed i soggetti a rischio medio-alto (in quelli a basso rischio la fibrinolisi è ancora il presidio con maggior costo-efficacia) vengono trattati farmacologicamente (trombolisi od inibitori 2b/3a a seconda dei tempi di trasporto) ed indirizzati ad una UTIC-PCI per una valutazione del grado di riperfusione e/o la PCI in caso di mancata ricanalizzazione (figura 6).

Fig.6

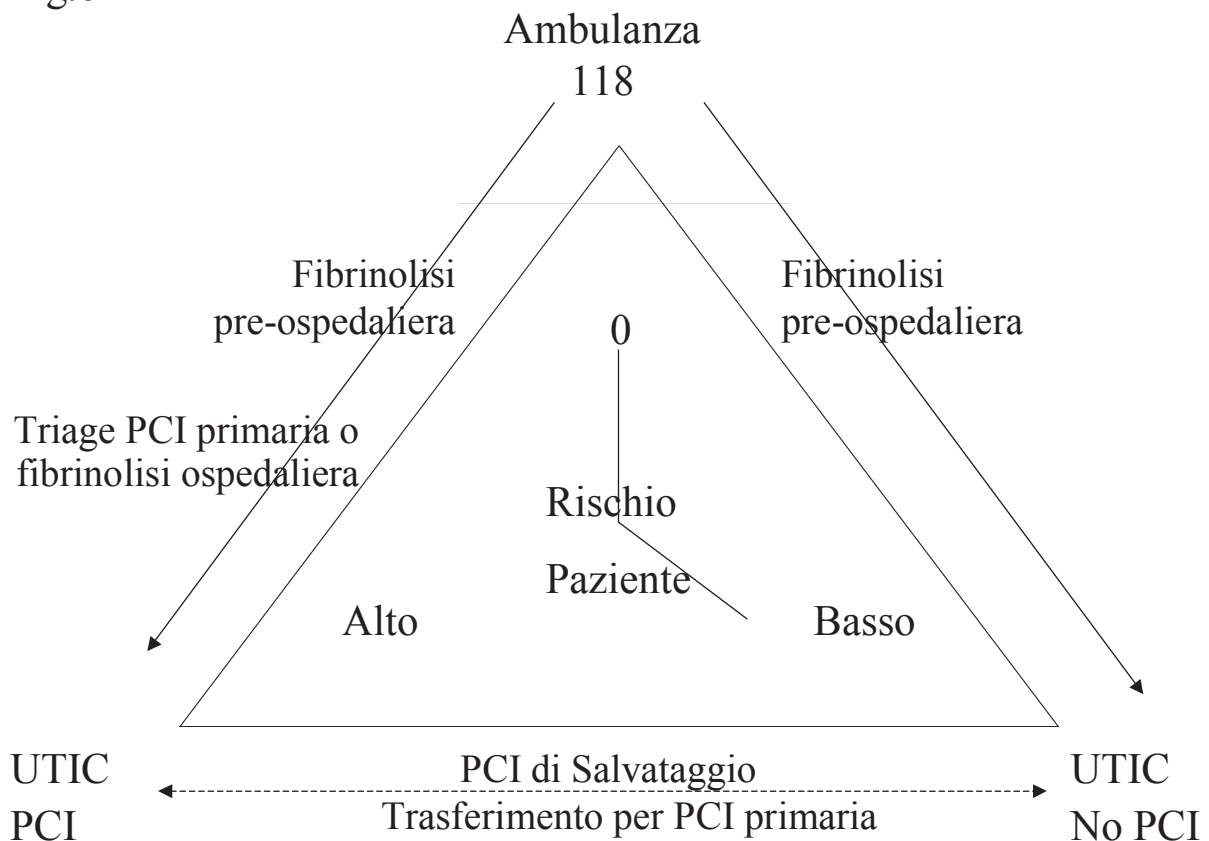


Figura 6 - Gestione pre-ospedaliera del paziente con IMA-STE. Modificata da Welsh RC et al. 22.

Questa strategia di triage "sul campo" dei pazienti e di indirizzo verso i centri dove il trattamento può essere più appropriato è alla base del concetto di "rete inter-ospedaliera" e consente di utilizzare al meglio le limitate risorse disponibili.

Conclusioni

Il trattamento riperfusivo dello IMA-STE ha finalmente superato la lunga controversia tra trombolisi e PCI primaria per arricchirsi di molteplici opzioni terapeutiche ed organizzative.

Fermo restando il concetto di perseguire rapidamente una strategia di riperfusione in ogni paziente, un approccio integrato nel quale la stratificazione di rischio del paziente al momento del soccorso detta le scelte terapeutiche e consente di sfruttare tutte le opzioni, dalla trombolisi pre-ospedaliera all'uso estensivo della PCI primaria o di salvataggio, può offrire ulteriori miglioramenti nel trattamento di questa grave patologia.

Bibliografia

1. Di Pasquale G, Casella G. La riperfusione nell'infarto miocardico acuto con sopra-slivellamento di ST. *Cardiologia Pratica Clinica* 2004; 11: 95- 109
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). 2004. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf
3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66
4. DeGeare VS, Dangas G, Stone GW, Grines CL. Interventional procedures in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 15-24
5. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S et al. on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-1629
6. Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
7. Boersma E, Maas AC, Deckers JW et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction : reappraisal of the golden hours. *Lancet* 1996; 348: 771-775
8. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta analysis. *JAMA* 2000; 283:2686-2692
9. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2002; 361: 13-20
10. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1827-1835

11. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-1245
12. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19: 118-123
13. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-2947
14. Kent DM, Lau J, Selker HP. Balancing the benefits of primary angioplasty over thrombolytic therapy against the risks of procedure-related delay: a meta-regression. *Effect Clin Pract* 2001; 4: 214-220
15. Tavazzi L, Chiariello M, Scherillo M, et al. Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC) Documento di Consenso. Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 1127-1164
16. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. A meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 1809-1814
17. Casella G, Pavesi PC, Sangiorgio P, Bracchetti D. Trasporto interospedaliero per angioplastica primaria nei pazienti con infarto miocardico acuto: non è una semplice corsa in taxi! *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 502-509
18. Topol EJ, Kereiakes DJ. Regionalization of care for acute ischemic heart disease. A call for specialized centers. *Circulation* 2003; 107: 1463-1466
19. Vergara G. Le UTIC senza interventistica coronarica nell'era dell'angioplastica primaria: da centro vitale del reparto cardiologico ad agenzie di viaggio e collocamento ? *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 46-53
20. Cannon CP. Multimodality reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 140: 707-716
21. Dauerman HL, Sobel BE. Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 646-651
22. Welsh RC, Ornato J, Armstrong PW. Prehospital management of acute ST-elevation myocardial infarction: a time for reappraisal in North America. *Am Heart J* 2003; 145: 1-8