- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:30:59

La finestra temporale ottimale per effettuare la procedura coronarica percutanea dopo infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST trattato con trombolisi

Raffaele De Caterina, Marco Zimarino

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 670-673)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 24 agosto 2009; nuova stesura il 27 ottobre 2009; accettato il 28 ottobre 2009.

Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi "G. d'Annunzio"
c/o Ospedale
SS. Annunziata
Via dei Vestini
66013 Chieti
E-mail: rdecater@unich.it

Sebbene l'interventistica coronarica percutanea (PCI) – effettuata come trattamento diretto il più rapidamente possibile (PCI primaria) – sia certamente la modalità di trattamento ideale nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), essa richiede modelli organizzativi complessi e una rete dell'emergenza che di regola, tranne poche eccezioni (come la Danimarca), non può coprire capillarmente l'intero territorio nazionale. Nonostante l'aumento numerico notevolissimo dei centri per l'effettuazione di PCI primaria negli Stati Uniti, dati del 2005, peraltro considerati tuttora attendibili, dimostrano che solo il 25% dei pazienti con STEMI ha di fatto avuto accesso alla PCI primaria. Inoltre esistono problemi legati al trasferimento tra un ospedale e l'altro dei pazienti: i tempi di trasferimento nel mondo reale sono più lunghi di quelli dei trial. Dati americani del National Registry of Myocardial Infarction (coorti NRMI-3 and -4)[1] hanno mostrato che, tra 4278 pazienti con STEMI trasferiti per una PCI primaria, il tempo *door-to-balloon* mediano era di 180 min. Il tempo *door-to-balloon*, dall'ingresso in ospedale al primo gonfiaggio del palloncino da angioplastica, che oggi viene considerato una misura attendibile dell'efficienza organizzativa della PCI in un ospedale e, per estensione, dell'efficienza cardiologica in genere, è una grossolana sottostima del tempo per la riperfusione, meglio quantizzabile dalla stima del tempo tra l'insorgenza dei sintomi e il gonfiaggio del palloncino *(symptom onset-to-balloon*), che comprende a sua volta, in aggiunta al *door-to-balloon time*, il tempo necessario per l'allerta del sistema sanitario da parte del paziente o dei suoi familiari e il tempo di trasferimento in ospedale. Nelle coorti NRMI-3 e -4, solo il 4.2% dei pazienti venivano trattati con un tempo *door-to-balloon* <90 min, che è l'intervallo di tempo raccomandato dalle linee guida; soltanto il 15% era trattato entro 120 min. Gli autori stessi concludevano quindi che "il trasferimento dei pazienti per la PCI primaria negli Stati Uniti sta attualmente fallendo nella maggior parte dei pazienti con STEMI nel raggiungere l'obiettivo di ottemperare agli standard di qualità". Questi problemi esistono anche al di fuori degli Stati Uniti, e specificamente anche in Italia, con una notevolissima varietà di modelli organizzativi nelle singole regioni (www.rete-ima.it). Per questi motivi la trombolisi farmacologica, effettuata modernamente con l'iniezione endovenosa in bolo di farmaci fibrinolitici fibrino-specifici, rimane un trattamento da non abbandonare. In Italia esistono ancora moltissime realtà periferiche in cui la trombolisi rimane l'unico trattamento praticabile; e anche in aree metropolitane dove esiste una rete per il trasferimento rapido dei pazienti con STEMI sarebbe opportuno – come è stato ripetutamente ribadito – che rimanga una "cultura" della trombolisi nell'ambito di protocolli condivisi e di percorsi predefiniti per far fronte ai problemi che possono insorgere quando, per motivi tecnici, logistici o di personale, la PCI primaria diventi improvvisamente e imprevedibilmente indisponibile.

In linea teorica, trombolisi e PCI non sono tecniche alternative. La trombolisi, permettendo una ricanalizzazione del vaso epicardico nel 55-70% dei casi potrebbe rendere più agevole la successiva angioplastica con impianto di stent. L'esecuzione di un'angioplastica rapidamente dopo la trombolisi è riferita come "PCI facilitata", definita come un trattamento di riperfusione farmacologica somministrato prima della PCI e durante il ritardo connesso con la PCI stessa. A questo scopo sono stati tentati la trombolisi con dose

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:30:59

piena di farmaci fibrinolitici, la combinazione di fibrinolitici a dosaggio dimezzato in associazione con inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa, e gli inibitori della GP IIb/IIIa da soli. Tuttavia, come sottolineato da Keeley et al.[2] nella metanalisi pubblicata nel 2006 su *Lancet*, nei pazienti che avevano ricevuto un farmaco "facilitante" il significativo incremento di flusso TIMI 3 (circa il doppio che nei pazienti dei gruppi placebo) alla coronarografia non si è tradotto in un miglioramento della sopravvivenza. Su queste basi di evidenza attualmente la PCI facilitata, come è stata tentata sinora, non può essere raccomandata, se non nel contesto di protocolli di ricerca[3,4]. In apparente contrasto con tale affermazione, permane la raccomandazione all'utilizzo degli inibitori della GP IIb/IIIa *durante* l'angioplastica primaria (IIa per abciximab, IIb per tirofiban ed eptifibatide), che non migliorano la pervietà del vaso ma ne riducono il "carico" trombotico. Al contrario, l'angioplastica fatta in un momento in cui sia ancora presente in circolo il farmaco fibrinolitico o in un *milieu* ematico ancora fortemente condizionato dalla trombolisi diventa altamente sfavorevole sia per il rischio di complicanze trombotiche che per quello di complicanze emorragiche[5]. Tuttavia rimane valida la possibilità di intervenire con PCI dopo che gli effetti potenzialmente dannosi della trombolisi sull'angioplastica si siano esauriti. Tale strategia può essere definita "PCI precoce dopo trombolisi", e ha lo scopo di stabilizzare la lesione colpevole dell'infarto riducendo il rischio di riocclusione e reinfarto. Quale sia l'intervallo ottimale tra la trombolisi e la PCI rimane tuttora argomento di discussione.

In questo contesto è stato pubblicato di recente lo studio TRANSFER-AMI[6], che mostra un beneficio clinico evidente per i pazienti con STEMI trattati con fibrinolisi se vengono trasferiti per una PCI "differita" entro 6h: sono stati randomizzati 1059 pazienti con STEMI ad alto rischio che avevano ricevuto una terapia fibrinolitica in centri non dotati di PCI a un trattamento standard (monitoraggio ed esecuzione di PCI di salvataggio solo se necessario) o a una strategia di trasferimento immediato a un ospedale di riferimento, con esecuzione di PCI entro 6h dalla fibrinolisi. Tutti i pazienti ricevevano aspirina, tenecteplase ed eparina non frazionata o enoxaparina; veniva anche raccomandato il clopidogrel.

I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione dell'outcome combinato primario di morte, reinfarto, ricorrenza di ischemia, scompenso cardiaco di nuova insorgenza o peggiorato, o di shock cardiogeno entro i 30 giorni nel gruppo allocato al trasferimento immediato, con un rischio relativo associato alla PCI precoce di 0.64 (intervallo di confidenza al 95% 0.47-0.87; p = 0.004) (Tabella 1).

Si è verificato un numero maggiore di sanguinamenti lievi – secondo i criteri GUSTO – con la strategia di PCI precoce rispetto alla strategia con trattamento standard (13.0 vs 9.0%, p = 0.04), ma non sono state documentate differenze significative nella frequenza di sanguinamenti maggiori o minori misurati secondo i criteri TIMI, di sanguinamenti moderati o gravi secondo i criteri GUSTO, trasfusioni o emorragie intracraniche. Si è avuta una tendenza ad una maggiore incidenza di morti e di episodi di shock cardiogeno a 30 giorni e un numero maggiore di morti a 6 mesi nella strategia con PCI precoce, senza raggiungere la significatività. Le informazioni sulla morte e sul reinfarto a 6 mesi non mostravano differenze significative.

Gli autori stessi hanno quindi commentato come i risultati siano simili a quelli ottenuti nel recente studio CARESS-in-AMI[7], in cui i pazienti ricevevano dose dimezzata di reteplase combinata con abciximab come terapia di riperfusione iniziale e poi venivano randomizzati a PCI immediata (mediana di ritardo dalla trombolisi 135 min) e sistematica (definita strategia "farmaco-invasiva") o terapia tradizionale con ricorso alla PCI di salvataggio nei casi di instabilità clinica. I risultati di entrambi gli studi suggeriscono che, per essere efficaci, tali strategie richiedono probabilmente una terapia antipiastrinica adeguata o con gli inibitori della GP IIb/IIIa in aggiunta a fibrinolisi a dose ridotta, o di clopidogrel in combinazione con fibrinolisi a dose piena, supportando un uso liberale di antagonisti della GP IIb/IIIa durante la PCI.

La mancanza di beneficio negli studi precedenti è in parte attribuibile al rischio maggiore di riocclusione dopo un'angioplastica con palloncino[8]. Al momento attuale, invece, l'uso degli stent, di antagonisti della GP IIb/IIIa e di tienopiridine ha ridotto notevolmente l'incidenza di occlusioni dopo una PCI riuscita[9]. Peraltro l'incidenza di sanguinamento si è invece ridotta con l'uso di introduttori più piccoli, la loro rimozione precoce, l'uso più frequente di accesso radiale, la somministrazione di dosi più basse di anticoagulanti e l'eliminazione delle infusioni postprocedurali di eparina. L'uso di agenti fibrinolitici altamente specifici per la fibrina, come il tenecteplase, è associato a un'incidenza minore di sanguinamenti non cerebrali, e la frequenza di bypass aortocoronarico in emergenza dopo una PCI – e la conseguente preoccupazione per il sanguina-

Tabella 1. Risultati principali dello studio TRANSFER-AMI[6].

Outcome	Trattamento standard	Trasferimento immediato per PCI	p
Pazienti che ricevevano una PCI (%)	67.4	84.9	<0.001
Tempo mediano di cateterismo cardiaco postrandomizzazione (h)	21.9	3.2	<0.001
Endpoint primario a 30 giorni (%)	17.2	11	0.004
Decesso	3.4	4.5	NS
Reinfarto	5.7	3.4	0.06
Ischemia ricorrente	2.1	0.2	0.003
Scompenso congestizio nuovo o peggiorato	5.6	3	0.04
Shock cardiogeno	3.1	4.5	NS

PCI = procedura coronarica percutanea.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:30:59

mento – si è ridotta drammaticamente sin da quando gli stent sono entrati nell'uso di routine. Tali progressi hanno reso la PCI più sicura quando effettuata dopo fibrinolisi, a patto che intercorra un intervallo temporale di almeno qualche ora.

La chiave di lettura del TRANSFER-AMI risiede nella tempistica di esecuzione della PCI, che viene effettuata alcune ore dopo la fibrinolisi (mediana 3.9h), mentre invece nell'ASSENT-4[10] la PCI eseguita immediatamente (mediana di ritardo 104 min) dopo la fibrinolisi (PCI facilitata) è stata associata a un aumento del sanguinamento in vari distretti (cerebrale, vascolare ed addirittura pericardico) e ad un significativo aumento della mortalità, che è risultata quasi doppia rispetto alla sola PCI primaria. Nell'ASSENT-4 il tempo tra fibrinolisi e PCI era quindi troppo breve, con il risultato che il persistere di un'attività fibrinolitica nel sangue portava a una maggiore incidenza di complicanze di sanguinamento. Forse il vero limite dello studio TRANSFER-AMI risiede invece nella mancanza di un gruppo di confronto con trasferimento per PCI primaria: pur se leggermente superiore al ritardo riportato da altri studi, l'intervallo di 3.9h dalla randomizzazione appare infatti estremamente ridotto e, se da una parte "supporta" la PCI ritardata, dall'altro si avvicina molto ai 114 min (circa 2h) di ritardo "accettabile" della PCI primaria rispetto alla trombolisi[11]. In pratica, per poter arrivare a un ritardo medio di esecuzione della PCI di circa 4h appare necessario un apparato logistico per il trasferimento del paziente paragonabile per tempistica ed efficienza al sistema di rete per la PCI primaria.

La finestra ottimale per la procedura coronarica percutanea dopo trombolisi: 2-24 ore

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio TRANSFER-AMI, Freek Verheugt[12] commenta che, per le dimensioni del campione e il disegno dello studio, e con la poca evidenza attualmente disponibile che possa suggerire un rischio associato al trasferimento, il trial si può considerare definitivo, nel senso che conferma studi randomizzati precedenti con una simile riduzione del rischio. Egli sottolinea pure che le attuali linee guida sullo STEMI, in Europa e negli Stati Uniti[3,4], hanno già adottato questa strategia con un livello di evidenza di tipo moderato-alto, cui lo studio TRANSFER-AMI ora contribuisce in maniera sostanziale.

Verheugt nota che gli studi eseguiti recentemente con una PCI precoce dopo fibrinolisi sono stati condotti con un intervallo tra fibrinolisi e PCI che va da 2 a 17h, e che non appare evidente alcuna differenza in efficacia tra i trial relativamente al tempo tra fibrinolisi e PCI. Ne deriva il consiglio di non effettuare la PCI prima delle 2h dalla fibrinolisi, poiché la PCI immediata dopo fibrinolisi è già stata dimostrata inefficace o dannosa. C'è, in generale, pure un ragionevole accordo che aspettare oltre le 24h può – per converso – essere anch'esso svantaggioso per il rischio di riocclusione dell'arteria correlata all'infarto. Un intervallo di 2-24h appare dunque raccomandabile (3-24h dalla somministrazione del trombolitico nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia, grado di raccomandazione IIa, livello di evidenza A[4]).

Una domanda ancora oggi molto attuale e comunque irrisolta è se tutti i pazienti che abbiano ricevuto una terapia fibrinolitica debbano essere trasferiti per una PCI precoce. Dato il meccanismo della riocclusione precoce e del reinfarto, e il beneficio coerente osservato negli studi randomizzati di un approccio precocemente invasivo, la risposta dovrebbe essere affermativa. Il trasferimento non dovrebbe essere organizzato in condizioni di emergenza, tranne nei casi in cui la fibrinolisi è fallita (PCI di salvataggio), e si può probabilmente attendere fino al giorno dopo che sia stata data la terapia fibrinolitica. Una tale strategia migliora i risultati della fibrinolisi, al tempo stesso permettendo una transizione di cure che causi meno stress sia per il paziente che per il personale delle ambulanze. L'opportunità di destinare a questo trattamento anche i pazienti che abbiano avuto buona evidenza di riperfusione con trombolisi e che siano a basso rischio è tuttavia dibattibile.

Dunque lo studio TRANSFER-AMI dimostra la fattibilità e i vantaggi di una PCI non immediata (PCI precoce) dopo uno STEMI trattato con trombolisi rispetto alla sola trombolisi, secondo il motto, rimasto famoso, di Verheugt: "*Lyse now, stent later*" – somministra subito un trombolitico quando prevedi dei tempi lunghi per una PCI primaria, e poi consolida i risultati con l'impianto di uno stent! Adesso siamo in grado di precisare meglio che cosa sia il *"later"*, cioè dopo quanto tempo, ottimalmente, impiantare lo stent.

Bibliografia

1. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, for the NRMI Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 analysis. Circulation 2005; 111: 761-7.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006; 367: 579-88.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 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: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. Circulation 2008; 117: 296-329.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909-45.
5. Eisenberg PR, Miletich JP, Sobel BE, Jaffe AS. Differential effects of activation of prothrombin by streptokinase compared with urokinase and tissue-type plasminogen activator (t-PA). Thromb Res 1988; 50: 707-17.
6. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al, for the TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 360: 2705-18.
7. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al, for the CARESS-in-AMI Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:30:59

Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. Lancet 2008; 371: 559-68.
8. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. Circulation 1990; 82: 781-91.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89.
10. ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006; 367: 569-78.
11. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation 2006; 114: 2019-25.
12. Verheugt FW. Routine angioplasty after fibrinolysis - how early should "early" be? N Engl J Med 2009; 360: 2779-81.