

L'importanza della diagnosi precoce nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST: l'elettrocardiogramma preospedaliero

Alessandro Martinoni¹, Alessandro Politi², Stefano De Servi¹

¹Dipartimento Cardio-Vascolare, A.O. Ospedale Civile, Legnano (MI), ²U.O. di Cardiologia, Ospedale Moriggia-Pelascini, Gravedona (CO)

Key words:

Myocardial infarction;
Prehospital ECG;
Primary angioplasty.

In patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), fast reperfusion is associated with reduced morbidity and mortality. Many patients, however, do not meet the recommended standard times. Among the strategies considered to accomplish this task, prehospital ECG (PH-ECG) is advocated by international guidelines. International and Italian regional registries demonstrate the efficacy of PH-ECG to reduce both ischemic and first medical contact-to-balloon times in STEMI patients treated with primary angioplasty. Despite the available evidence, PH-ECG is still underused in the real world, without showing any significant increase in recent years. According to the LombardIMA registry, only 12% of the total population had a PH-ECG; in these patients median ischemic time was 154 vs 208 min when PH-ECG was not available. Median first medical contact-to-balloon time was 50 and 85 min, respectively. The use of PH-ECG showed also a trend for lower 30-day mortality, though not statistically significant.

PH-ECG can also lead to early antithrombotic therapy (aspirin, clopidogrel or IIb/IIIa inhibitors), which is associated with better angiographic outcome. Data from the LombardIMA registry show that PH-ECG may play a relevant role in the management of STEMI networks, with less patients admitted to hospital without on-site cath-lab and reduced reperfusion delays in patients transferred from spoke to hub hospitals.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 535-565)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Stefano De Servi

U.O. di Cardiologia
A.O. Ospedale Civile
Via Candiani, 2
20025 Legnano (MI)
E-mail: stefano.deservi@
ao-legnano.it

L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) continua ad essere la prima causa di morte nella popolazione adulta. La terapia più efficace e in grado di modificare la prognosi è la riapertura più precoce possibile dell'arteria "colpevole", sia con trombolisi sia, in misura sempre più frequente, con angioplastica coronarica (PTCA) primaria. L'introduzione di nuovi presidi farmacologici (nuovi antiaggreganti piastrinici orali, inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa) e meccanici (tromboaspirazione, stent medicati o metallici, contropulsatore aortico) ha permesso di ottenere in percentuali sempre maggiori un flusso coronarico TIMI 3 e una risoluzione significativa del tratto ST, con una mortalità a 30 giorni passata nei decenni dal 30% all'attuale 4-5%.

ECG preospedaliero e tempi di ricanalizzazione

Parametro correlato alla mortalità è sicuramente il tempo intercorso tra l'occlusione acuta dell'arteria e la sua ricanalizzazione¹⁻⁴. Alla genesi di questo tempo concorrono elementi dipendenti sia dal paziente sia dall'organizzazione preospedaliera ed intraospedaliera della diagnosi e della terapia dello STEMI. Per tale motivo le linee guida raccomandano

un tempo tra il contatto medico e la rivascolarizzazione di 30 min in caso di fibrinolisi o di 90 min in caso di PTCA primaria (tempo *first medical contact-to-balloon*, *FMC-to-balloon*).

Nell'ottica di ridurre in misura sempre più significativa questi tempi, le linee guida suggeriscono l'esecuzione preospedaliera dell'ECG a 12 derivazioni (PH-ECG), eventualmente con trasmissione via rete telefonica alla centrale operativa o all'unità coronarica di riferimento⁵⁻¹¹. Il gruppo di Krumholz¹², in una casistica che include 365 ospedali, ha evidenziato come l'attivazione del laboratorio di cardiologia interventistica in seguito ad esecuzione e interpretazione dell'ECG prima che il paziente giunga in ospedale sia la procedura che porta a miglior guadagno in termini di *FMC-to-balloon* mediano (85 vs 104 min; $p < 0.05$). Analoghi risultati sono stati ottenuti dal registro americano NCDR ACTION¹³: questo studio ha incluso 12 097 pazienti con STEMI, di cui 7098 ammessi in ospedale tramite servizi medici di emergenza; 1941 (27.4%) di questi inoltre disponevano di PH-ECG. Il tempo *FMC-to-balloon* era significativamente ridotto nei pazienti con PH-ECG (61 vs 75 min, $p < 0.0001$) mentre la percentuale di pazienti con *FMC-to-balloon* < 90 min era più elevata (82 vs 70%, $p < 0.0001$). Deve essere comunque sottolineato che in questo studio tali risultati sono stati associati

esclusivamente a un *trend* verso una ridotta mortalità intraospedaliera, in assenza di una significatività statistica (6.7 vs 9.5%, $p = 0.06$). Anche considerando solo il sottogruppo di pazienti rivascolarizzati, i risultati in termini di mortalità intraospedaliera non raggiungono la significatività statistica, pur con analogo *trend* a favore dell'esecuzione preospedaliera dell'ECG (4.6 vs 5.2%, $p = 0.82$).

Un'ulteriore ampia casistica è quella del NRM1-4¹⁴: in questo studio, che ha incluso 56 647 pazienti con STEMI ripresi entro le 6h, di cui 21 277 trattati con PTCA e 35 370 con fibrinolisi, l'esecuzione del PH-ECG ha comportato nel gruppo PTCA una riduzione di 23.8 min nel tempo *FMC-to-balloon* (107.7 vs 83.9 min, $p < 0.01$) e di 9.9 min nel gruppo trattato con fibrinolisi (34.5 vs 24.6 min, $p < 0.01$). Questo risultato si è tradotto in una maggior percentuale di pazienti trattati nei tempi previsti dalle linee guida (fibrinolisi entro 30 min: 60.8 vs 40.8%; PTCA entro 90 min 55.2 vs 33%).

Il registro LombardIMA

Negli anni 2005-2006 in Lombardia è stato effettuato il registro LombardIMA¹⁵, che ha raccolto 3901 pazienti trattati con PTCA. L'accesso in ospedale era tramite il Sistema 118 per 1603 pazienti, pari al 40% della popolazione inclusa nello studio. L'ECG eseguito prima del ricovero e successivamente teletraspresso era presente solo in 475 pazienti (12%). L'esecuzione preospedaliera dell'ECG non ha comportato un ritardo nell'accesso alla struttura ospedaliera: il tempo preospedaliero mediano nei pazienti con ECG era 107 min mentre nei pazienti con primo ECG effettuato al primo ospedale di accesso era 110 min ($p = NS$). Compatibilmente con quanto presente in letteratura i pazienti con PH-ECG avevano sia tempo di ischemia che tempo *FMC-to-balloon* mediani significativamente ridotti (rispettivamente 154 vs 208 min e 50 vs 85 min, $p < 0.01$). Inoltre il 76% dei pazienti con PH-ECG presentava un tempo *FMC-to-balloon* inferiore alla mediana (81 min) mentre tra coloro che non avevano il PH-ECG solo il 46% presentava un *FMC-to-balloon* inferiore alla mediana (Figura 1).

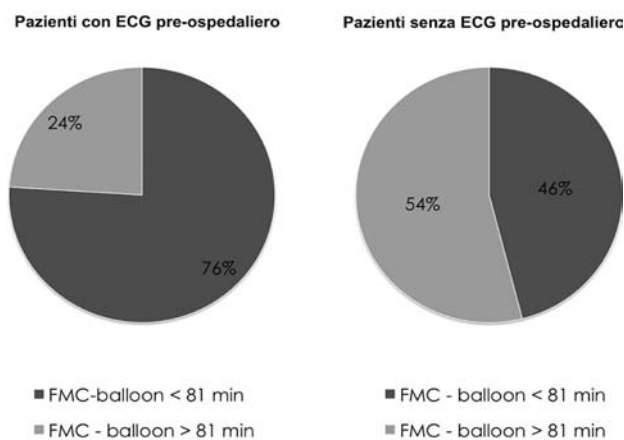


Figura 1. Importanza dell'ECG preospedaliero nel ridurre il tempo "first medical contact (FMC)-to-balloon" nel registro LombardIMA: percentuale di pazienti con tempo *FMC-to-balloon* <81 min (valore mediano nella popolazione del registro).

La percentuale di pazienti trattati nei tempi considerati ottimali (*FMC-to-balloon* <90 min) risultava del 72.2% e 39.3%, rispettivamente in presenza o assenza di PH-ECG (Figura 2).

La mortalità a 30 giorni ha evidenziato un *trend* favorevole per il PH-ECG, pur con una differenza solo ai limiti della significatività statistica (5.3 vs 7.9%, $p = 0.06$), compatibilmente con altre esperienze presenti in letteratura. Una riduzione statisticamente significativa di mortalità si è evidenziata nelle classi Killip 2 e 3 mentre non si è osservato alcun beneficio in quelli in classe Killip 1 e nella classe 4. È peraltro verosimile che nei pazienti a rischio elevatissimo, quali quelli in shock cardiogeno, il beneficio netto ottenibile da una riduzione dei tempi di intervento non sia sufficiente a portare a un vantaggio in termini di mortalità; viceversa, i pazienti a più basso profilo di rischio possono avere un ritardo lievemente maggiore nella rivascolarizzazione senza ripercussioni negative in termini di outcome.

ECG preospedaliero e terapia

Oltre alla più rapida attivazione della rete per il trattamento dello STEMI, un ulteriore potenziale vantaggio dell'esecuzione preospedaliera dell'ECG è la possibilità di iniziare già prima dell'ospedale la terapia farmacologica, intesa sia come fibrinolisi che come facilitazione della PTCA mediante inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa. Lo studio CAPTIM⁴ ha infatti dimostrato come la diagnosi preospedaliera di STEMI seguita da terapia fibrinolitica sul territorio in caso di insorgenza di sintomi <2h confrontata con la PTCA sia associata a un *trend* verso una minore mortalità (2.2 vs 5.7%, $p = 0.058$) e ad una minore incidenza di shock cardiogeno (1.3 vs 5.3%, $p = 0.032$). Ulteriori studi sono comunque necessari per verificare se la trombolisi preospedaliera possa essere una valida alternativa alla PTCA primaria, soprattutto in pazienti a rischio di sviluppare shock cardiogeno.

Gli studi On-TIME¹⁶ e On-TIME 2¹⁷ hanno valutato l'impatto della somministrazione preospedaliera di tirofiban in vista di successiva PTCA: i dati hanno evidenziato una maggiore pervietà dell'arteria colpevole all'angiografia iniziale dopo pretrattamento preospedaliero con questo inibitore del recettore piastrinico IIb/IIIa (flusso TIMI 2 o 3

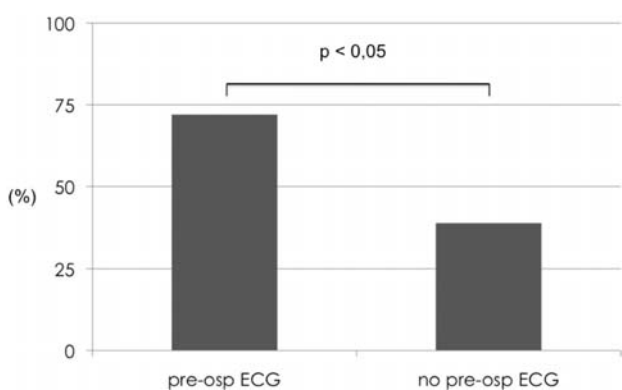


Figura 2. Percentuale di pazienti con tempo "first medical contact-to-balloon" <90 min in pazienti del registro LombardIMA sottoposti ad angioplastica primaria.

nel 43 vs 34% dei pazienti, $p = 0.04$; *myocardial blush grade* 2 o 3 nel 30 vs 22%, $p = 0.04$) ed una riduzione statisticamente significativa del sopraslivellamento del tratto ST a 1h dalla procedura. Tali dati sono stati inoltre confermati da una metanalisi di De Luca et al.¹⁸, che ha confermato come la facilitazione della PTCA primaria mediante inibitori del recettore IIb/IIIa sia associata a miglioramento di endpoint angiografici ma solo a un *trend* nel calo della mortalità, che non raggiunge tuttavia la significatività statistica.

ECG preospedaliero: importanza nella rete

L'attuale gestione del paziente con STEMI attribuisce sempre maggiore importanza al concetto di rete, inteso come insieme di strutture coordinate al fine di ottimizzare il risultato clinico in rapporto alle risorse impegnate. Aspetto ormai ben noto è l'organizzazione in ospedali *hub* e *spoke*, in base alla disponibilità della terapia intensiva e soprattutto del laboratorio di emodinamica attivo 24/24h. Tale modello di gestione, sicuramente privo di valide alternative per l'impossibilità, se non l'inutilità, di avere laboratori di emodinamica diffusi capillarmente sul territorio ma con casistica ed esperienza talora eccessivamente limitata, espone il paziente a ritardi terapeutici talora ben oltre quanto considerato ottimale. Nel registro LombardIMA, tra i pazienti trasferiti in altro ospedale per l'esecuzione di PTCA primaria il tempo di ischemia mediano era rispettivamente 220 min in coloro in cui era disponibile il PH-ECG e di 256 min per quelli senza PH-ECG. Il tempo *FMC-to-balloon* mediano era invece 106 e 125 min rispettivamente; per confronto nei pazienti afferenti direttamente a ospedale con laboratorio di emodinamica il tempo di ischemia mediano era 162 min se disponibile il PH-ECG e 209 min in quelli senza PH-ECG mentre il tempo *FMC-to-balloon* era 50 e 79 min rispettivamente in presenza o assenza di PH-ECG (Figura 3). È inoltre significativo evidenziare come l'esecuzione del PH-ECG era più facilmente associata a trasporto verso centro già in grado di eseguire l'angioplastica, non accedendo il paziente al centro *spoke*: nel gruppo senza PH-ECG il 23% dei pazienti accedeva a ospedale senza laboratorio di emodinamica e doveva essere trasferito, mentre tra i pazienti che avevano il PH-ECG tale percentuale scendeva all'8.3% ($p < 0.05$). Dati assolutamente concordi sono riportati da Marzegalli et al.¹⁹ relativi alla rete

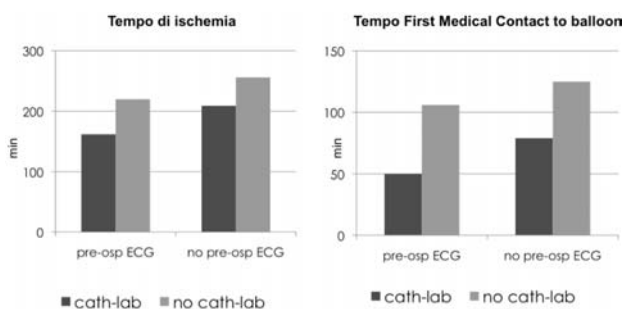


Figura 3. Tempo mediano di ischemia e "first medical contact-to-balloon" in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria nel registro LombardIMA in relazione alla disponibilità dell'ECG preospedaliero e alla sede del laboratorio di emodinamica (primo ospedale di accesso-"cath-lab" o necessità di trasferimento-"no cath-lab").

per l'emergenza cardiologica nell'area metropolitana milanese: l'esecuzione e la teletrasmissione dell'ECG per opera di un mezzo di soccorso avanzato integrato nella rete si è confermato il determinante maggiore di riduzione del tempo *FMC-to-balloon*.

Conclusioni

L'esecuzione del PH-ECG, contestualmente trasmesso a un centro di riferimento, è una metodica con ridotto margine di errore, da ritenersi assolutamente rilevante nell'iter diagnostico-terapeutico nel paziente con presunto STEMI. Il beneficio più evidente è senz'altro nella netta riduzione dei tempi di ischemia, per l'accorciamento dei tempi *door-to-needle* e *FMC-to-balloon*, a loro volta determinanti significative di mortalità. Tale risultato diventa ancora più evidente quando il paziente con STEMI viene gestito all'interno di una rete territoriale che prevede ospedali *spoke* e *hub*: in questo caso il PH-ECG si colloca come un anello della "catena della riperfusione", sia per la precoce attivazione del sistema che per l'indirizzamento del paziente direttamente verso un centro in grado di attuare la rivascolarizzazione.

Altri e più convincenti dati sono invece necessari per stabilire quanto una diagnosi precoce debba poi essere seguita dall'inizio di una terapia riperfusiva o facilitante già in ambiente extraospedaliero.

Riassunto

La terapia più efficace per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è, ad oggi, la ricanalizzazione più precoce possibile del vaso "colpevole". Tra le strategie consigliate dalle linee guida internazionali l'esecuzione preospedaliera dell'ECG a 12 derivazioni (PH-ECG) si pone come una valida e fattibile possibilità. A fronte di tutto ciò, tuttavia, nel mondo reale tale procedura è ad oggi ancora poco utilizzata: nella casistica LombardIMA, che raccoglie STEMI trattati nella Regione Lombardia con angioplastica primaria, esso è infatti disponibile solo nel 12% dell'intera popolazione; in questi pazienti il tempo di ischemia mediano era di 154 min rispetto a 208 min in caso di indisponibilità del PH-ECG; il tempo mediano dal primo contatto medico alla rivascolarizzazione era rispettivamente di 50 e 85 min. Tali dati sono associati a un *trend* verso una minore mortalità a 30 giorni, per quanto non statisticamente significativa nella popolazione generale del registro.

La disponibilità di diagnosi precoce mediante PH-ECG, inoltre, permette di poter iniziare con maggior anticipo la terapia antiplastrinica (aspirina, clopidogrel, inibitori IIb/IIIa), con dimostrato miglior outcome angiografico in fase acuta. Aspetto interessante della possibilità di diagnosi mediante PH-ECG è una miglior gestione del network dello STEMI: il registro LombardIMA ha infatti evidenziato come la disponibilità del PH-ECG sia associata ad una maggior percentuale di pazienti ricoverati direttamente in ospedali con disponibilità di eseguire l'angioplastica primaria, bypassando i centri *spoke* e riducendo ulteriormente i ritardi della riperfusione.

Parole chiave: Angioplastica primaria; ECG preospedaliero; Infarto miocardico.

Bibliografia

1. Antman EM. Time is muscle: translation into practice. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1216-21.

2. Gersh BJ, Antman EM. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? *Eur Heart J* 2006; 27: 761-3.
3. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Nielsen TT. Is there any time left for primary percutaneous coronary intervention according to the 2007 updated American College of Cardiology/American Heart Association ST-segment elevation myocardial infarction guidelines and the D2B alliance? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1211-5.
4. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
5. 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.
6. 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.
7. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007; 116: e68-e72.
8. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, Gregory T, Solis P. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation* 2007; 116: 217-30.
9. Garvey JL, MacLeod BA, Sopko G, et al. Pre-hospital 12-lead electrocardiography programs: a call for implementation by emergency medical services systems providing advanced life support - National Heart Attack Alert Program (NHAAP) Coordinating Committee; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); National Institutes of Health. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 485-91.
10. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 2733-41.
11. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, et al. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008; 118: 1066-79.
12. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2308-20.
13. Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 161-6.
14. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, et al; National Registry of Myocardial Infarction-4. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000-2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1544-52.
15. Palmerini T, De Servi S, Politi A, et al; LombardIMA Study Group. Prognostic implications of ST-segment elevation resolution in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary or facilitated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 105: 605-10.
16. Van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al; On-TIME Study Group. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 837-46.
17. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al; On-TIME 2 Study Group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 537-46.
18. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2008; 94: 1548-58.
19. Marzegalli M, Fontana G, Sesana G, et al. Le reti dell'emergenza in Cardiologia: l'esperienza lombarda. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1-10): 565-625.