- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

Metodo di ricerca

ECG da sforzo ed eco-stress dobutamina nella stratificazione del rischio dopo infarto miocardico acuto non complicato

Nicola Vitiello, Raffaele Cirillo, Luigi Granato, Vincenzo Coppola, Francesco di Palma

U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile di Boscotrecase, Regione Campania, ASL NA5, Boscotrecase (NA)

Key words:
Dobutamine stress echocardiography; Exercise test; Myocardial infarction.

Background. **Exercise stress test and dobutamine stress echocardiography are usually performed early after an uncomplicated acute myocardial infarction in the prognostic stratification of patients to define the optimal diagnostic and therapeutic procedure. The aim of this study was to evaluate if the association of an imaging test could increase exercise test capability to identify patients with residual ischemia and patients at high risk of events in the follow-up.**

Methods. **Four hundred and forty-two consecutive patients underwent exercise stress testing and dobutamine stress echocardiography before discharge and subsequently coronary angiography within 30 days. In case of submaximal negative result at the exercise test, this was repeated 20 days after discharge. The follow-up lasted 26.8 ± 9 months. The endpoints were death, reinfarction, and unstable angina requiring hospitalization or revascularization intervention.**

Results. **Both tests and their association showed a higher sensitivity in males; in females dobutamine stress echocardiography had a higher specificity. In females, the addition of dobutamine stress echocardiography increased either the negative or the positive prognostic values of exercise stress test by 31% and 5.6%, respectively. In males, the negative prognostic value increased by 15.5%, whereas the positive prognostic value decreased by 12%. A low exercise capability (<6 METs) showed an event predictive value independent of test results and any other variables. The event-free survival curves correlated with exercise capability differed shortly after the first months both in males and females.**

Conclusions. **These results suggest different stratification procedures with regard to gender: in males, the exercise stress test might be sufficient at discharge, to be repeated 20 days later, if submaximal negative. In females, it seems to be useful to associate an imaging test at discharge. In any case, the exercise stress test remains the main step in the stratification procedure also for its capability to identify patients who are at high risk of events in the follow-up.**

(G Ital Cardiol 2007; 8 (5): 311-318)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 5 dicembre 2006; nuova stesura l'1 febbraio 2007; accettato il 21 marzo 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Nicola Vitiello

U.O. di Cardiologia-UTIC
Ospedale Civile
Via Lenze
80042 Boscotrecase (NA)
E-mail:
nicolavitiello_51@libero.it

Introduzione

La stratificazione del rischio dei pazienti che sopravvivono ad un infarto miocardico acuto (IMA) fornisce indicazioni che consentono di scegliere il percorso diagnostico-terapeutico più adeguato. Il giudizio prognostico è condizionato da fattori clinico-strumentali predittori di outcome sfavorevole, quali la presenza di angina recidivante o refrattaria associata a modificazioni elettrocardiografiche, la comparsa di aritmie ventricolari e una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro[1-4]. La maggioranza degli algoritmi proposti per la scelta degli esami non invasivi si basa su queste tre principali variabili cliniche[5,6]. I pazienti ad alto rischio possono essere individuati clinicamente sulla base della presenza, durante il ricovero, di scompenso cardiaco, angina, arresto cardiaco o tachicardia ventricolare, condizioni che definiscono la categoria dell'IMA complicato[7]. Questi pazienti hanno un'elevata mortalità (10-25 per 100 persone/anno)[8] e devono essere rapidamente avviati ad un percorso diagnostico-terapeutico invasivo[9]. I pazienti con IMA non complicato hanno invece un decorso intraospedaliero relativamente benigno e rappresentano un gruppo a bassa mortalità (1-3 per 100 persone/anno), verosimilmente per la minore estensione delle lesioni coronariche[10-13]. Nei pazienti a basso rischio una strategia aggressiva di routine, rispetto ad un approccio invasivo ischemia-guidato, non apporta benefici prognostici aggiuntivi in termini di riduzione di eventi[14,15], mentre contribuisce ad un incremento notevole dei costi economici, già elevati, della malattia. Nell'ambito di questo gruppo, i test predimissione non invasivi sono in grado di identificare, da un lato,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

un sottogruppo a rischio più elevato di eventi successivi per la presenza di ischemia inducibile, nei quali un trattamento aggressivo è in grado di ridurre sensibilmente l'incidenza di reinfarto e di angina instabile[16]; dall'altro, un sottogruppo a più basso rischio in cui è indicata una strategia basata sulla dimissione precoce, sui cambiamenti dello stile di vita e sulla terapia medica piuttosto che su test diagnostici invasivi e costosi.

Queste considerazioni suggeriscono la necessità di una corretta stratificazione del rischio basata sui test per la dimostrazione di ischemia residua nei pazienti con IMA non complicato, generalmente ritenuti a basso rischio di eventi futuri. Tuttavia, il limite della stratificazione del rischio ischemia-guidata è rappresentato dal fatto che l'accuratezza diagnostica dei test è condizionata da numerosi fattori, e in particolare dal sesso femminile. È noto, per esempio, che nelle donne il test da sforzo (TDS) ha una scarsa accuratezza diagnostica[17,18]. Il nostro gruppo ha dimostrato inoltre che il sesso femminile è un fattore indipendente di scarsa accuratezza dell'eco-stress dobutamina (DSE) in pazienti con malattia coronarica monovasale[19].

In questo studio abbiamo valutato se l'aggiunta di un test di imaging quale il DSE sia in grado di aumentare la capacità predittiva del TDS nell'identificare i pazienti con ischemia residua e quelli a rischio di eventi nel follow-up, in particolar modo nel sesso femminile.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati valutati 974 pazienti (34% donne) consecutivi con IMA non complicato ricoverati nel nostro reparto negli anni 1999-2003. La diagnosi di infarto è stata ritenuta corretta in presenza di un dolore tipico di durata >30 min, di un aumento significativo dei marker di necrosi miocardica e delle caratteristiche alterazioni ischemiche evolutive dell'ECG. I criteri di esclusione sono stati i seguenti: età >70 anni; pregresso IMA o IMA complicato; presenza di disfunzione ventricolare sinistra definita da una frazione di eiezione <40%; alterazioni elettrocardiografiche quali il blocco di branca sinistra, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la sindrome da preeccitazione, ecc., che rendessero difficile l'interpretazione del TDS; finestre ecocardiografiche inadeguate. Dopo le esclusioni, il campione è risultato costituito da 221 donne e 360 uomini. Di questi ultimi 221 sono stati randomizzati. Tutti i 442 pazienti hanno eseguito un DSE e un TDS prima della dimissione e un esame coronarografico entro 30 giorni dalla dimissione presso altra struttura, essendo il centro che ha condotto lo studio privo di emodinamica. Sono stati considerati i principali fattori di rischio della cardiopatia ischemica. I pazienti sono stati dimessi, salvo controindicazioni, in terapia ottimizzata con inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccante, aspirina, statina e clopidogrel.

Eco-stress dobutamina

Il test è stato eseguito in quinta-sesta giornata previa sospensione, da almeno 24 h, dei farmaci betabloccanti e dei nitroderivati. La dobutamina è stata somministrata per infusione continua alla dose iniziale di 5 μg/kg/min con incrementi scalari di 10 μg/kg/min fino alla dose massima di 40 μg/kg/min. In caso di mancato raggiungimento del "target" di frequenza cardiaca (≥85% della frequenza cardiaca massima per l'età), è stata somministrata atropina per via endovenosa in dosi refratte di 0.25 mg/min fino a una dose massima di 1 mg[20,21]. Le immagini ecocardiografiche, in formato "quad screen", sono state acquisite nelle proiezioni parasternali e apicali 2 e 4 camere a riposo e durante l'infusione delle dosi basse e alte di dobutamina. Durante il test è stato eseguito il monitoraggio elettrocardiografico a 12 derivazioni e l'ECG è stato registrato ogni minuto contemporaneamente alla rilevazione, con strumentazione automatica, della pressione arteriosa. La positività del DSE è stata definita dalla comparsa di nuove anomalie cinetiche o dal peggioramento di quelle preesistenti, dall'insorgenza di angina e/o di alterazioni ischemiche dell'ECG (sottoslivellamento del tratto ST ≥1 mm se rettilineo o discendente, o ≥2 mm se ascendente; sopraslivellamento del tratto ST in derivazioni prive di onde Q di necrosi). Il raggiungimento della frequenza cardiaca "target", la somministrazione delle dosi massime di dobutamina, la comparsa dei segni di positività, di aritmie minacciose, di ipertensione (>220 mmHg), di ipotensione (riduzione della pressione arteriosa sistolica di almeno 30 mmHg), di sintomi da intolleranza al farmaco (nausea, palpitazioni, tremori, ecc.) sono stati i criteri di interruzione dell'esame. La cinetica parietale è stata valutata secondo il modello a 16 segmenti dell'American Society of Echocardiography[22]. L'indice di cinesi parietale è stato valutato in condizioni basali e al picco. Il test è stato considerato positivo in caso di incremento di uno o più punti in almeno due segmenti. Non è stato attribuito un significato di ischemia all'incremento del punteggio dovuto alla comparsa di discinesia in un segmento acinetico. La funzione ventricolare sinistra, valutata come frazione di eiezione percentuale, è stata calcolata con il metodo area-lunghezza biplano.

ECG da sforzo

Il test, limitato dai sintomi, è stato eseguito al treadmill secondo il protocollo di Bruce in sesta-settima giornata previa sospensione, da almeno 24 h, dei farmaci betabloccanti e dei nitroderivati. In caso di TDS sottomassimale (<85% della frequenza cardiaca massima per l'età) negativo per ischemia residua, il test è stato ripetuto 5-20 giorni dopo la dimissione. Criteri di positività sono stati considerati: la comparsa di angina, il sottoslivellamento rettilineo o discendente del tratto ST ≥1 mm o ascendente ≥2 mm a 0.08 s dal punto J e il sopraslivellamento dello stesso in derivazioni prive di onde Q di necrosi. Criteri di sospensione sono stati: la po-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

sitività del test, l'insorgenza di aritmie gravi, di sintomi limitanti la prosecuzione della prova come la dispnea o l'esaurimento muscolare, un anomalo incremento della pressione arteriosa sistolica (>240 mmHg) o una riduzione >20 mmHg della stessa.

La capacità di compiere esercizio fisico è stata misurata in equivalenti metabolici (METs); è stata ritenuta soddisfacente una capacità di esercizio >6 METs[23,24]. La positività del test ad un carico <5 METs è stata considerata a bassa soglia.

Follow-up

Gli endpoint considerati sono stati morte, reinfarto non fatale e angina instabile che abbia richiesto l'ospedalizzazione o una nuova rivascolarizzazione. Non sono state considerate le morti non riferibili con certezza a cause cardiache. Non sono stati esclusi dal follow-up i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, sia per valutare l'impatto della terapia invasiva sull'incidenza di eventi spontanei, sia per riferire il più possibile lo studio al mondo reale.

Analisi statistica

Le variabili quantitative sono state espresse come media ± DS. Per il confronto tra medie è stato utilizzato il test *t* di Student per campioni indipendenti nel caso di variabili con distribuzione normale, mentre per il confronto tra variabili con distribuzione non normale sono stati utilizzati i test non parametrici. Il grado di dipendenza tra variabili categoriali è stato valutato con il test del χ^2. La sensibilità e la specificità sono state calcolate in accordo con le formule standard. I test ripetuti o in combinazione sono stati interpretati in parallelo, considerando positivo un risultato che fosse tale in almeno un test. La regressione di Cox è stata eseguita per individuare le variabili predittive di eventi nel follow-up. La stima della sopravvivenza è stata effettuata mediante le curve di Kaplan-Meier e il confronto tra le curve con il log-rank test (Mantel-Cox). La statistica K è stata utilizzata per valutare il grado di concordanza tra i risultati dei due test. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il pacchetto statistico SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

I due gruppi di pazienti, uomini e donne, sono risultati omogenei per la prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare, il tipo di IMA (con o senza sopraslivellamento del tratto ST), la frazione di eiezione, l'indice di cinesi parietale, il numero di trombolisi. Differiscono invece significativamente per l'età e la prevalenza dell'abitudine al fumo (Tabella 1).

L'ECG da sforzo predimissione (TDS1) è risultato positivo nel 58.1% dei pazienti (16.3% dei casi a bassa soglia). Il tempo medio di esercizio al picco è stato pari a 5.36 ± 1.49 min e la capacità funzionale media al picco pari a 6.3 ± 1.4 METs. Il 37.8% dei pazienti ha completato il secondo stadio e il 30.3% ha eseguito un test massimale per la frequenza cardiaca. Il valore medio del doppio prodotto è stato 20 366 ± 2750. I principali motivi di interruzione del test sono stati: esaurimento muscolare (38.3%), eccessivo incremento pressorio (3.6%), comparsa di angina (2.7%) e modificazioni ischemiche del tratto ST (55.4%). I valori relativi ai due gruppi sono illustrati nella Tabella 2.

I pazienti con TDS1 sottomassimale negativo per ischemia residua (n = 137) hanno ripetuto il test (TDS2) 15-20 giorni dopo la dimissione; il test è risultato positivo in 13 pazienti (9.4%).

Il DSE è risultato positivo nel 51.6% dei pazienti. La frequenza cardiaca media raggiunta è stata 138 ± 8 b/min; l'atropina è stata somministrata nel 57.9% dei casi. I valori di pressione arteriosa sistolica sono stati in media di 132.6 ± 5 mmHg (130.4 ± 4.8 mmHg nelle donne), con valori di doppio prodotto al picco lievemente inferiori nel gruppo delle donne (16 783 ± 1274 vs 17 590 ± 1358; p = NS). La sospensione del test è avvenuta per il raggiungimento della frequenza cardiaca

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei due gruppi di pazienti all'arruolamento.

Variabile	Uomini	Donne	p
N. pazienti	221	221	
Età (anni)	57.8 ± 5.8	61.9 ± 5.0	0.000
Ipertensione	57 (25.8%)	64 (29.0%)	0.522
Diabete	41 (18.6%)	50 (22.6%)	0.347
Fumo	166 (75.1%)	74 (33.5%)	0.000
Colesterolo LDL (mg/dl)	142 ± 27	142 ± 28	0.927
Frazione di eiezione (%)	45.4	45.5	0.866
Indice di cinesi parietale	1.5 ± 2	1.5 ± 2	0.922
NSTEMI	50 (22.6%)	36 (16.3%)	0.093
Trombolisi	119 (53.8%)	130 (58.8%)	0.338

LDL = lipoproteine a bassa densità; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST.

Tabella 2. Risultati del test da sforzo predimissione nei due sessi.

Variabile	Uomini (n=221)	Donne (n=221)	p
Durata al picco (min)	5.38 ± 1.44	5.34 ± 1.51	0.760
METs al picco	6.9 ± 0.85	5.7 ± 0.87	0.000
II stadio completato	88 (38.9%)	81 (36.7%)	0.695
Frequenza cardiaca ≥85%	62 (28.1%)	72 (32.6%)	0.352
Doppio prodotto al picco	20 428 ± 2669	20 303 ± 2833	0.635
Test positivo	136 (61.5%)	121 (54.8%)	0.438
Positivo a bassa soglia	14 (6.3%)	58 (26.2%)	0.000
Modificazioni del tratto ST	128 (57.9%)	116 (52.5%)	0.701
Angina	8 (3.6%)	5 (2.3%)	0.769

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

"target" o della dose massima di dobutamina (45.0%), per modificazioni significative della cinesi parietale (48.4%), per insorgenza di angina (1.8%), per modificazioni ischemiche dell'ECG (1.4%), per la comparsa di aritmie minacciose (1.6%) o di effetti collaterali non tollerati dal paziente (1.8%).

I due test sono risultati concordanti in 281 casi (63.6%). La concordanza è risultata, comunque, modesta (k = 0.27, intervallo di confidenza 95% 0.17-0.35).

Dati angiografici

All'esame angiografico i pazienti con stenosi coronariche significative sono stati 234 (47% donne): 80 con coronaropatia monovasale (46.3% donne), 107 bivasale (45.8% donne) e 47 trivasale (51.1% donne). Nei pazienti monovasali era presente una stenosi critica dell'arteria discendente anteriore nel 37.5% dei casi, dell'arteria coronaria destra nel 46.2% e dell'arteria circonflessa nel 16.2% senza differenze significative tra i due gruppi. Una terapia di rivascolarizzazione è stata eseguita in 227 pazienti con una netta prevalenza dell'angioplastica coronarica (73.1%).

Nell'intero campione il TDS1 ha mostrato, rispetto al DSE, una sensibilità significativamente superiore e una specificità lievemente inferiore. La combinazione del TDS1 e del TDS2 ha portato ad un lieve incremento della sensibilità senza una significativa diminuzione della specificità. Viceversa, l'associazione del TDS1 e del DSE ha determinato, rispetto ai singoli test, un notevole incremento della sensibilità associato, tuttavia, ad una marcata riduzione della specificità con un considerevole aumento del numero di falsi positivi (Figura 1).

La Tabella 3 riporta i valori di sensibilità e specificità dei test considerati sia singolarmente che in associazione nei due sessi. I valori di sensibilità sono risultati superiori negli uomini per entrambi i test, sia singolarmente che in associazione; per quanto riguarda la specificità, i valori del DSE sono risultati più elevati nelle donne. La combinazione del TDS1 e del DSE ha prodotto nelle donne, un incremento del 31% del valore predittivo negativo e del 5.6% del valore predittivo positivo; negli uomini, un aumento non significativo del valore predittivo negativo del 15.5% associato, peraltro, ad una riduzione del valore predittivo positivo del 12%.

Tabella 3. Influenza del sesso su sensibilità e specificità dei test utilizzati per la ricerca dell'ischemia inducibile.

Test	Uomini	Donne	p
TDS1 (%)			
Sensibilità	87.1	72.7	0.009
Specificità	71.1	63.1	0.277
TDS1 + TDS2 (%)			
Sensibilità	88.7	76.4	0.019
Specificità	71.1	56.8	0.045
DSE (%)			
Sensibilità	76.6	61.8	0.020
Specificità	61.9	74.8	0.063
TDS1 + DSE (%)			
Sensibilità	97.6	94.5	0.312
Specificità	46.4	59.5	0.080

DSE = eco-stress dobutamina; TDS1 = test da sforzo predimissione; TDS2 = test da sforzo postdimissione.

Eventi

Il follow-up ha avuto la durata di 26.8 ± 9 mesi. Si sono verificati 57 eventi spontanei (5.9 per 100 persone/anno), 24 decessi per cause cardiache, 2 per altre cause, 18 reinfarti non fatali e 13 ricoveri per angina instabile. La mortalità per cause cardiache è stata di 2.3 decessi per 100 persone/anno mentre l'incidenza di reinfarto/angina instabile è stata di 3.2 casi per 100 persone/anno. La regressione di Cox ha evidenziato, per una bassa capacità funzionale al treadmill (<6 METs), un potere predittivo di eventi spontanei indipendente dal risultato del test e dalle altre variabili considerate (Tabella 4). La capacità predittiva, tuttavia, è risultata

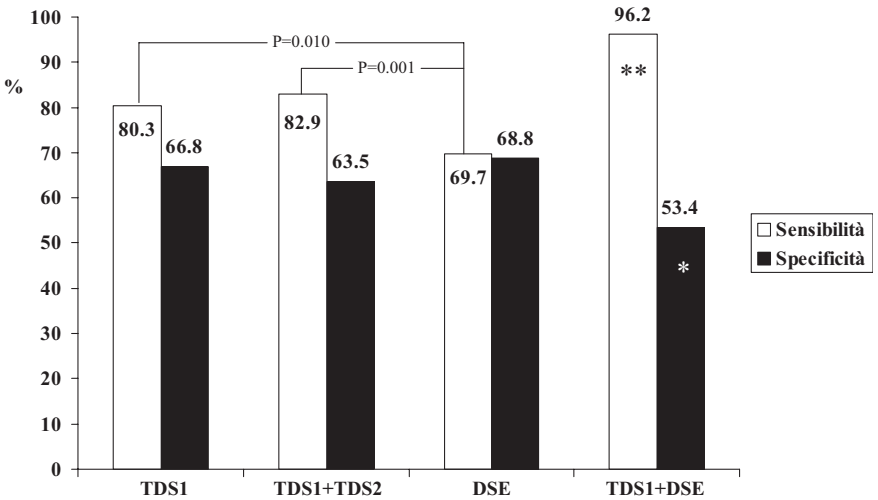

Figura 1. *Sensibilità e specificità del test da sforzo predimissione (TDS1), dell'eco-stress dobutamina (DSE), del TDS1 + test da sforzo postdimissione (TDS2) e del TDS1+DSE. I risultati delle combinazioni dei test sono stati interpretati in parallelo. * p <0.05; ** p <0.001.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

Tabella 4. Regressione di Cox.

Variabile	OR	IC 95%	p
Età	0.98	0.94-1.02	0.467
Fattori di rischio >2	1.02	0.56-1.86	0.944
Frazione di eiezione	1.06	0.97-1.15	0.183
DSE	1.76	0.98-3.15	0.057
TDS1	0.90	0.51-1.59	0.741
METs <6	2.48	1.43-4.32	0.001
Terapia invasiva	1.17	0.67-2.03	0.561

DSE = eco-stress dobutamina; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; TDS1 = test da sforzo predimissione.

significativa per la mortalità (hazard ratio = 8.2, intervallo di confidenza 95% 4.2-18.2) e non per reinfarto/angina instabile (hazard ratio = 1.1, intervallo di confidenza 95% 0.5-2.1). Le curve di sopravvivenza in funzione della capacità funzionale divergono in maniera significativa fin dai primi mesi sia negli uomini che nelle donne (Figura 2). Pertanto, la bassa capacità funzionale al treadmill è risultata in grado di identificare i pazienti ad alto rischio di morte per cause cardiache in entrambi i sessi.

Discussione

I pazienti sopravvissuti ad IMA non complicato rappresentano una popolazione a basso rischio di eventi nel follow-up. In questi pazienti, tuttavia, il trattamento aggressivo dell'ischemia residua determina una riduzione dell'incidenza di reinfarto e di angina instabile. Tale evidenza giustifica la necessità di una corretta stratificazione del rischio nonostante la bassa probabilità di eventi futuri. Un limite della stratificazione del rischio, basata su test predimissione in grado di dimostrare l'ischemia residua, come il TDS e il DSE, è dato dall'influenza negativa sulla loro accuratezza diagnostica di numerosi fattori, in particolare del sesso femminile. È noto che nel sesso femminile i test diagnostici non invasivi, in particolare il TDS, hanno una minore accuratezza diagnostica[25,26]. Anche l'ECG in corso di ischemia miocardica può differire sensibilmente nei due sessi; Dellborg et al.[27] hanno riportato che l'entità dello slivellamento del tratto ST durante ischemia spontanea o indotta dal gonfiaggio del pallone è significativamente superiore nei pazienti di sesso maschile.

I risultati del nostro studio, relativi all'intero campione, indicano che il TDS è in grado di identificare la presenza di ischemia residua con una sensibilità dell'80%, ma con una specificità nettamente inferiore pari al 67%. Tali dati sono in accordo con studi precedenti che hanno riportato per il sottoslivellamento del tratto ST un discreto valore predittivo negativo a fronte di un valore predittivo positivo estremamente basso[28]. Il TDS si è dimostrato più sensibile e specifico rispetto al DSE in contrasto con i dati della letteratura che indicano per il DSE una sostanziale equivalenza nei confronti della scintigrafia miocardica e una superiorità rispetto al TDS[29,30]. Il dato si può spiegare con il fatto che, nella popolazione studiata, circa un terzo dei pazienti ha svolto un TDS massimale, ed è nota l'influenza del carico di lavoro sull'accuratezza diagnostica del test. Infatti, la scarsa capacità del test di identificare l'ischemia residua è legata al limitato carico di lavoro[31-33]. Come indicato dalle linee guida, in questi pazienti deve essere possibilmente eseguito un test sottomassimale con l'obiettivo di raggiungere una frequenza cardiaca pari al 70-75% della frequenza massima e/o un picco di lavoro di 5 METs, piuttosto che un test limitato dai sintomi, il quale è consigliato solo dopo 2-6 settimane[34]. Prevale in questo caso un atteggiamento prudenziale determinato dal timore di un aumentato rischio di complicanze gravi[35] che peraltro non abbiamo riscontrato nel nostro studio.

Entrambi i test si sono dimostrati significativamente più sensibili nel sesso maschile, mentre il DSE è ri-

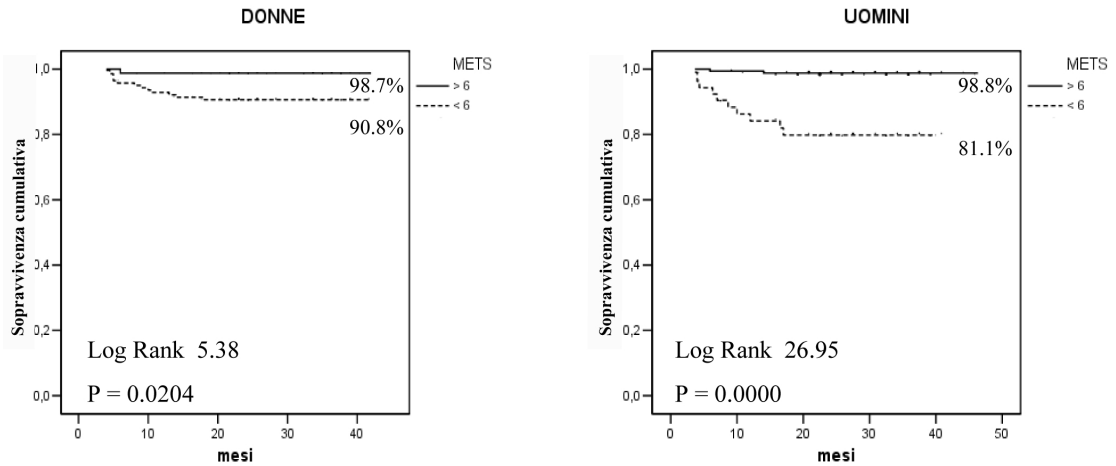

Figura 2. *Curve di Kaplan-Meier: sopravvivenza in funzione del carico di lavoro (METs) svolto al treadmill. Sia negli uomini che nelle donne un basso carico di lavoro (<6 METs) ha determinato una riduzione significativa della sopravvivenza nel follow-up.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

sultato più specifico nelle donne. Negli uomini l'esecuzione di un test ergometrico 2-3 settimane dopo la dimissione ha aumentato la sensibilità del TDS1 senza aumentare il numero dei falsi positivi. Nelle donne, invece, la specificità, già bassa per il TDS1, è risultata ulteriormente ridotta dimostrando, così, i notevoli limiti di questa strategia di stratificazione. Da questo deriva la necessità, nel sesso femminile, di associare al test da sforzo una metodica di imaging nel tentativo di migliorarne la sensibilità e la specificità anche se, secondo alcuni autori, i maggiori costi, in termini di risorse economiche e umane, dovrebbero limitarne l'uso ai casi dubbi in una popolazione a rischio intermedio o elevato di malattia[36]. Nel nostro studio, l'aggiunta routinaria del DSE al test ergometrico ha fornito risultati incoraggianti nel senso che ha incrementato significativamente nelle donne la sensibilità del TDS1, portandola al 90%, senza determinare una riduzione della specificità. Negli uomini, al contrario, si è avuto un notevole aumento dei test falsi positivi.

I risultati da noi ottenuti delineano quindi, per strutture come il nostro centro che effettuano trombolisi con stratificazione predimissione mediante test non invasivi, percorsi diagnostici differenti nei due sessi: negli uomini è sufficiente l'esecuzione di un test ergometrico predimissione eventualmente integrato da un secondo test a 2-3 settimane dalla dimissione, qualora il primo risultasse sottomassimale negativo; nelle donne, invece, vi è la necessità di associare routinariamente un test di imaging al test ergometrico predimissione che deve mantenere un ruolo centrale nella stratificazione postinfarto del rischio, in quanto fornisce informazioni aggiuntive sulla probabilità di eventi, in particolare di morte per cause cardiache, nel follow-up. Sul valore prognostico dei test, alcuni recenti studi[37,38] hanno dimostrato che la capacità di esercizio al treadmill possiede un forte potere predittivo di morte. Questo dipende dal fatto che essa è il risultato non solo della funzione di pompa del ventricolo sinistro ma anche della presenza di comorbilità che possono influire sulla sopravvivenza. Al contrario, la positività del TDS e del DSE per l'ischemia residua, che in era pretrombolitica si era dimostrata in grado di identificare i pazienti ad alto rischio di morte o di reinfarto[39-42], ha perso tale capacità in seguito all'uso estensivo delle terapie rivascolarizzanti che, eseguite soprattutto nel gruppo di pazienti con test positivi, ne riducono sensibilmente il valore predittivo di eventi[43].

Dai nostri dati emerge con chiarezza non solo che un basso carico di lavoro al treadmill rappresenta un predittore indipendente di morte nel follow-up, ma che tale capacità si manifesta indipendentemente dal sesso. È evidente che tali informazioni contribuiscono a selezionare con maggiore precisione, nella popolazione con IMA non complicato, il sottogruppo di pazienti a basso rischio, per i quali non sono necessari interventi diagnostico-terapeutici invasivi che fanno lievitare i costi sociali della malattia e non sempre risultano scevri da pericoli.

Limiti dello studio

Gli eventi in una popolazione a basso rischio, come è quella con IMA non complicato, non sono numerosi e questo si traduce in una difficoltà oggettiva ad elaborare statistiche della sopravvivenza attendibili. Dal follow-up, inoltre, non sono stati esclusi i pazienti sottoposti a terapia rivascolarizzante. È evidente che la mancata esclusione di questi pazienti ha potuto determinare una sottostima degli eventi stessi e certamente ha contribuito a ridurre la capacità predittiva della positività del TDS e del DSE nei confronti del reinfarto/angina instabile, evidenziata da alcuni studi precedenti. Occorre infine ricordare che l'interpretazione in parallelo dei test combinati determina naturalmente la tendenza ad un incremento della sensibilità e a una riduzione della specificità rispetto ai test singoli. Questo deve indurre cautela verso un'interpretazione eccessivamente ottimistica dei dati.

Va inoltre ricordato che il centro presso il quale è stato eseguito lo studio non effettua angioplastica primaria e, pertanto, i risultati sono da riferire a pazienti trombolisati con stratificazione predimissione mediante test non invasivi.

Riassunto

Razionale. L'ECG da sforzo e l'eco-stress dobutamina sono generalmente eseguiti precocemente dopo infarto miocardico acuto non complicato per la stratificazione prognostica dei pazienti al fine di definire il percorso diagnostico-terapeutico più idoneo. Scopo del lavoro è stato valutare se l'associazione di un test di imaging incrementi la capacità dell'ECG da sforzo di identificare i pazienti con ischemia residua e quelli a rischio di eventi nel follow-up.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 442 pazienti sottoposti prima della dimissione ad ECG da sforzo e ad eco-stress dobutamina e successivamente ad esame coronarografico entro 30 giorni dalla dimissione. In caso di ECG da sforzo negativo, il test è stato ripetuto a 20 giorni dalla dimissione. Il follow-up è durato 26.8 ± 9 mesi. Gli endpoint sono stati: morte, reinfarto non fatale e angina instabile che abbia richiesto l'ospedalizzazione o nuove procedure di rivascolarizzazione.

Risultati. La sensibilità dei due test, sia singolarmente che associati, è risultata superiore negli uomini; la specificità dell'eco-stress dobutamina è risultata maggiore nelle donne. Nelle donne l'associazione ha incrementato il valore predittivo negativo dell'ECG da sforzo del 31% ed il valore predittivo positivo del 5.6%; negli uomini il valore predittivo negativo è aumentato del 15.5% con una riduzione, tuttavia, del valore predittivo positivo del 12%. Una bassa capacità funzionale al treadmill (<6 METs), ha dimostrato un potere predittivo di eventi spontanei indipendente dal risultato del test e dalle altre variabili. Le curve di sopravvivenza libera da eventi in rapporto alla capacità funzionale, considerato il cut-off di 6 METs, divergono significativamente fin dai primi mesi, sia negli uomini che nelle donne.

Conclusioni. I risultati suggeriscono iter di stratificazione differenti nei due sessi: negli uomini può essere sufficiente un test ergometrico prima della dimissione, eventualmente ripetuto dopo la dimissione, se sottomassimale negativo. Nelle donne è consigliabile associare un test di imaging al test ergometrico prima della dimissione. Quest'ultimo rimane comunque una tappa centrale nel processo di stratificazione anche per la sua capacità di identificare i pazienti a rischio di eventi nel follow-up.

Parole chiave: ECG da sforzo; Eco-stress dobutamina; Infarto miocardico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

Bibliografia

1. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. Circulation 1993; 88: 416-29.
2. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91: 1659-68.
3. Bhatnagar SK, Moussa MA, Al-Yusuf AR. The role of prehospital discharge two-dimensional echocardiography in determining the prognosis of survivors of first myocardial infarction. Am Heart J 1985; 109 (Pt 1): 472-7.
4. The GISSI-3 APPI Study Group. Early and six-month outcome in patients with angina pectoris early after acute myocardial infarction (the GISSI-3 APPI [angina precoce post-infarto] study). Am J Cardiol 1996; 78: 1191-7.
5. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984; 69: 250-8.
6. Epstein SE, Palmeri ST, Patterson RE. Evaluation of patients after acute myocardial infarction: indications for cardiac catheterization and surgical intervention. N Engl J Med 1982; 307: 1487-92.
7. Hillis LD, Forman S, Braunwald E. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 313-5.
8. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309: 331-6.
9. 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). J Am Coll Cardiol 2004; 44: E1-E211.
10. Krone RJ, Miller JP, Gillespie JA, Weld FM. Usefulness of low-level exercise testing early after acute myocardial infarction in patients taking beta-blocking agents. Am J Cardiol 1987; 60: 23-7.
11. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ. Low-level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. Circulation 1985; 71: 80-9.
12. Mark DB, Sigmon K, Topol EJ, et al. Identification of acute myocardial infarction patients suitable for early hospital discharge after aggressive interventional therapy. Results from the Thrombolysis and Angioplasty in Acute Myocardial Infarction Registry. Circulation 1991; 83: 1186-93.
13. Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. J Am Cardiol 1996; 27: 625-32.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1785-92.
15. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al, for the Randomized Intervention Trial of Unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of Unstable Angina. Lancet 2002; 360: 743-51.
16. Madsen JK, Grande P, Saunamki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). Danish Trial in Acute Myocardial Infarction. Circulation 1997; 96: 748-55.
17. Wong Y, Rodwell A, Dawkins S, Livesey SA, Simpsn IA. Sex differences in investigation results and treatment in subjects referred for investigation of chest pain. Heart 2001; 85: 149-52.
18. Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zencka AE, Runco V. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. Am J Cardiol 1975; 36: 169-73.
19. di Palma F, Vitiello N, Cirillo R, et al. Stratificazione del rischio dopo infarto miocardico acuto: limiti dell'eco-stress dobutamina nel sesso femminile. Ital Heart J Suppl 2004; 5: 209-14.
20. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 1992; 70: 41-6.
21. Pingitore A, Picano E, Colosso MQ, et al. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. Echo Persantine (EPIC) and Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1164-70.
22. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-67.
23. Linee guida ANMCO-SIC-GIVFRC sulla riabilitazione cardiologica. G Ital Cardiol 1999; 29: 1057-91.
24. Tavazzi L. Paradigmi di stratificazione prognostica dopo infarto miocardico acuto: verso la semplicità e la continuità. G Ital Cardiol 1993; 23: 371-82.
25. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography: multivariable analysis. Am J Med 1984; 77: 64-71.
26. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. Am Heart J 1995; 130: 741-7.
27. Dellborg M, Herlitz J, Emanuelsson H, Swedberg K. ECG changes during myocardial ischemia. Differences between men and women. J Electrocardiol 1994; 27 (Suppl): 42-5.
28. Stevenson R, Umachandran V, Ranjadayalan K, Wilkinson P, Marchant B, Timmis AD. Reassessment of treadmill stress testing for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. Br Heart J 1993; 70: 415-20.
29. O'Keefe JH Jr, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. Am J Cardiol 1995; 75: 25D-34D.
30. Previtali M, Lanzarini L, Fetiveau R, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol 1993; 72: 865-70.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Mon, 29 Apr 2024, 17:34:50

31. Senaratne MP, Hsu L, Rossall RE, Kappagoda CT. Exercise testing after myocardial infarction: relative values of the low level predischarge and postdischarge exercise test. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1416-22.
32. Juneau M, Colles P, Theroux P, et al. Symptom-limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 927-33.
33. Jain A, Myers GH, Sapin PM, O'Rourke RA. Comparison of symptom-limited and low level exercise tolerance tests early after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1816-20.
34. Gibbons R, Balady G, Briker J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1531-40.
35. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, Hannan P. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 63: 1193-7.
36. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med 1996; 334: 1311-5.
37. Borjesson M, Dellborg M. Exercise testing post-MI: still worthwhile in the interventional era. Eur Heart J 2004; 26: 105-6.
38. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346: 793-801.
39. Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. N Engl J Med 1979; 301: 341-5.
40. Ekstrand K, Bostrom PA, Lilja B, Hansen O, Arborelius M Jr. Submaximal early exercise test compared to clinical findings for evaluation of short- and long-term prognosis after the first myocardial infarction. Results from the MONICA Projects in Augsburg and Toulouse. Eur Heart J 1997; 18: 822-34.
41. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: a single-center experience. Circulation 1999; 99: 757-62.
42. Steinberg EH, Madmon L, Patel CP, Sedlis SP, Kronzon I, Cohen JL. Long-term prognostic significance of dobutamine echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: results of a 5-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 969-73.
43. Abboud L, Hir J, Eisen I, Cohen A, Markiewicz W. Long-term value of exercise testing after acute myocardial infarction: influence of thrombolytic therapy. Chest 2000; 117: 556-61.