- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

Ruolo dei marcatori biochimici di danno miocardico nella pratica clinica: diagnosi di infarto e stratificazione del rischio

Filippo Ottani*§, Marcello Galvani*§§, Mauro Panteghini**, Alberto Dolci***, Mario Plebani****, Marco Tubaro§§§, Martina Zaninotto****, a nome del Gruppo di Studio Interdisciplinare Intersocietario ANMCO-SIBioC-SIMeL "Marcatori di Lesione Miocardica"

**Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Cardiologica Myriam Zito Sacco, Forlì, **1° Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Spedali Civili, Brescia, ***Laboratorio Analisi, Casa di Cura S. Maria, Fondazione San Raffaele, Castellanza (VA), ****Servizio di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Padova, §Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Bentivoglio (BO), §§Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì, §§§Unità Coronarica, Dipartimento di Malattie del Cuore, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma*

Key words:
Acute myocardial infarction; Troponin T; Troponin I; Cardiac enzymes.

For many years creatine kinase (CK) and CK-MB isoenzymes were used together with the ECG to confirm the presence of myocardial infarction. During the last decade newer cardiac markers have been introduced and immunological test systems developed for their quantification. Among these new markers, a prominent role has emerged for cardiac troponins (T or I). These technological advanced assays have shown greater sensitivity compared to "conventional cardiac enzymes", thereby identifying patients with small – at times, microscopic – infarcts who would not have met defining criteria for myocardial infarction in an earlier era. Another major advantage shown by both cardiac troponins with respect to "conventional cardiac enzymes" is their ability to predict clinical outcome over a short- or long-term follow-up in patients with acute coronary syndromes, and this appears to be particularly relevant in patients with micronecrosis, who constitute a high-risk subgroup of unstable angina patients. Recently, myoglobin has also been widely applied as a marker. Although lacking in myocardial specificity, it is the earliest marker to show an increase after coronary occlusion. Thus, the combined use of myoglobin and a cardiospecific structural protein such as troponin T or I may prove an attractive strategy for biochemical testing in chest pain patients. With the routine use of these novel cardiac markers, fascinating opportunities are now open in the field of diagnostic classification (making the World Health Organization definition of myocardial infarction obsolete) and risk stratification in chest pain patients; opportunities that were unforeseen in the era of cardiac enzymes. However, the use of these markers has also posed some important questions on: a) the best and most cost-effective diagnostic strategy in chest pain patients; b) the remaining role of cardiac enzymes; c) the therapeutic consequences of a positive test result.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (1): 54-64)

Il Dr. Ottani è supportato da una "Research Fellowship" della Società Europea di Cardiologia per l'anno 1999-2000.

Ricevuto il 14 ottobre 1999; accettato il 27 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Filippo Ottani

Unità di Ricerca Cardiovascolare
Fondazione Cardiologica Myriam Zito Sacco
Piazza Fratelli Ruffini, 6
47100 Forlì
E-mail:
ottanif@omf.dsnet.it

Introduzione

La creatinchinasi (CK) ed il suo isoenzima MB sono ancora oggi i marcatori di riferimento per la diagnosi di infarto miocardico acuto (IMA); tuttavia negli ultimi 10 anni sono stati messi a punto e commercializzati numerosi metodi per il dosaggio di marcatori alternativi che possono dare risposte più accurate alle esigenze diagnostiche del cardiologo. In una prima rassegna pubblicata sul *Giornale Italiano di Cardiologia* sono state descritte le principali caratteristiche biochimiche ed analitiche di questi "nuovi" marcatori di danno miocardico[1]. In questa seconda rassegna saranno trattate le principali applicazioni di tali marcatori, con particolare riferimento alla diagnosi di infarto e alla stratificazione prognostica delle sindromi coronariche acute.

Diagnosi di infarto miocardico acuto

I criteri per porre diagnosi di IMA sono basati, come stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sulla presenza contemporanea di almeno due di tre elementi, ovvero la presenza di dolore toracico tipico, alterazioni caratteristiche dell'elettrocardiogramma (ECG) e l'elevazione, con successivo decremento in campioni di sangue raccolti in sequenza, degli enzimi cardiaci (la cosiddetta "curva enzimatica")[2]. Tuttavia è divenuto relativamente comune considerare come diagnostica di IMA un'elevazione della CK totale o del suo isoenzima CK-MB di almeno 2 volte il limite superiore di riferimento[3,4]. L'importanza del terzo criterio OMS, ovvero del dato biochimico, varia in modo inversamente proporzionale alle caratteristiche dell'ECG di pre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

sentazione. In altri termini, in presenza di sopraslivellamento persistente del tratto ST, la diagnosi di IMA evolvente dovuto ad occlusione trombotica acuta di un ramo coronarico è evidente e la misurazione dei marcatori biochimici non è necessaria per prendere decisioni terapeutiche[5]. Nei restanti pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST, che rappresentano più della metà dei pazienti con IMA[6], la valutazione dei marcatori biochimici offre invece un contributo diagnostico fondamentale permettendo la discriminazione tra IMA ed angina instabile e quindi consentendo al clinico un'importante categorizzazione prognostica[7]. I pazienti con sospetto IMA ma con presentazione ECG diversa dal sopraslivellamento del tratto ST costituiscono una popolazione eterogenea sia dal punto di vista diagnostico che prognostico[8]. Un ECG basale con chiari segni di ischemia pur stabilendo la diagnosi di sindrome coronarica acuta, non è di aiuto a differenziare tra IMA ed angina instabile, mentre un ECG normale non esclude lo sviluppo di un IMA[9], per cui la differenziazione tra IMA non Q ed angina instabile è di fatto retrospettiva, basandosi sulla positività o meno della "curva enzimatica" nelle 24 ore successive al ricovero.

Relativamente al potere diagnostico dei nuovi marcatori biochimici è importante sottolineare come il valore di specificità delle troponine cardiache (troponina T e troponina I) sia relativamente modesto se paragonato allo standard diagnostico dell'OMS[10]. In una recente metanalisi, la sensibilità della troponina T e della CK-MB nell'identificazione dei pazienti con IMA è risultata sostanzialmente sovrapponibile (98.2 vs 96.8%; p = NS), mentre la specificità diagnostica della troponina T è risultata significativamente inferiore a quella della CK-MB (68.8 vs 89.6%, $p < 0.001$)[11]. Risultati simili sono stati descritti anche per la troponina I[12]. Tuttavia, poiché le troponine T e I sono praticamente indosabili nel siero degli individui sani, tali elevazioni sono da ascriversi assai verosimilmente alla presenza di un "danno miocardico", che non è riconoscibile con l'utilizzo del marcatore enzimatico convenzionale sia a causa del più basso rapporto segnale/rumore[13], legato al fisiologico *turnover* muscolare della CK-MB, sia per la sua minore quantità presente nella miocellula rispetto alle troponine[14]. Un recente studio[15], però, utilizzando in maniera modificata i criteri OMS riguardanti il dato biochimico, ha documentato in un gruppo di 327 pazienti consecutivi valutati per sospetto IMA, una specificità diagnostica della troponina I uguale a quella della CK-MB, determinata in concentrazione di massa (96.3 vs 93.2%, rispettivamente). Tuttavia, per ottenere tale eguaglianza si è reso necessario considerare come diagnostica di IMA anche la parte di "curva enzimatica" di CK-MB entro il limite superiore di riferimento (5 mg/l in tale studio), qualora i campioni di sangue all'ottava, sedicesima e ventiquattresima ora mostrassero un incremento > 25% rispetto al valore basale. In altri termini, pazienti altrimenti classificati, secondo i criteri OMS, come affetti da angina instabile, sono invece stati diagnosticati come pazienti infartuati. Artifizi a parte, poiché la CK-MB è ancora oggi il *gold standard* biochimico per la diagnosi di IMA, le troponine appaiono effettivamente meno specifiche poiché permettono il riconoscimento di pazienti con "microinfarti", non identificabili con il marcatore convenzionale.

Diagnosi precoce di esclusione nel paziente con sospetto infarto. Solo il 10% dei pazienti giunti in Pronto Soccorso per dolore toracico sviluppa un IMA[16]. L'impatto in termini di costo/beneficio che può avere una corretta diagnosi precoce di IMA è quindi enorme. I pazienti con sopraslivellamento del tratto ST o con alterazioni ECG diagnostiche di ischemia miocardica acuta vengono ricoverati. Rimane, però, un'ampia quota di pazienti (12-49%) in cui l'ECG appare non diagnostico, o perché immodificato rispetto a tracciati precedenti, o perché le alterazioni sono minime oppure offuscate da elementi confondenti come la presenza di ritmo da pacemaker, di ipertrofia ventricolare sinistra o, infine, perché il tracciato ECG è normale[17,18]. Questi pazienti costituiscono un gruppo a bassa prevalenza di coronaropatia acuta e con rischio piuttosto ridotto di sviluppare eventi ed in essi la strategia più efficace è quella che porta ad escludere l'IMA ("rule out"). A tal fine, è necessario che il parametro da utilizzare presenti un elevato valore predittivo negativo, ovvero un'elevata sensibilità diagnostica. Essendo la comparsa del marcatore nel sangue periferico strettamente tempo-dipendente, tale sensibilità muta rapidamente con il trascorrere delle ore dall'inizio della sintomatologia, per cui è necessario rapportarla ad un "tempo 0", che può essere il tempo di insorgenza dei sintomi oppure il momento del ricovero in Pronto Soccorso. Sebbene il primo appaia più corretto dal punto di vista fisiopatologico, esso può essere di difficile datazione per la natura intermittente del dolore coronarico, legato alla dinamicità della trombosi coronarica; al contrario il secondo rappresenta un "tempo 0" ben definito ed inequivocabile.

CK-MB di massa, isoforme della CK-MB, mioglobina. La CK-MB in concentrazione di massa è nettamente più sensibile rispetto alla misurazione della CK totale e della CK-MB in attività catalitica[1]. La mioglobina è tuttavia ancora più precoce e sensibile, con un valore predittivo negativo già al momento del ricovero pari all'83% e che raggiunge il 100% se la concentrazione misurata rimane normale per ulteriori 2 ore[19]. Altri autori hanno suggerito che un incremento della mioglobina pari a 20 μg/l/ora sarebbe in grado di discriminare i pazienti con IMA in fase precoce[20], mentre altri ancora hanno suggerito che il raddoppio, sempre entro 2 ore dal primo prelievo, della concentrazione di tale marcatore, anche in presenza di valori entro la soglia di normalità, è fortemente sospetto per IMA[21].

Relativamente alla determinazione delle isoforme della CK-MB, Puleo et al.[22] hanno riportato, in una coorte di 1110 pazienti con dolore toracico, una sensi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

bilità del 95.7% a 6 ore dall'insorgenza dei sintomi nettamente superiore rispetto al 48% ottenuto con la misurazione della CK-MB "attività" entro lo stesso periodo di tempo. In questo studio però, nessuna categorizzazione dei pazienti è stata compiuta sulla base dell'ECG di ammissione; pertanto nei 121 pazienti (10.9% del totale) con diagnosi finale di IMA sono stati inclusi anche pazienti con IMA evolvente ed ST sopraslivellato, nei quali, come detto, il contributo del marcatore biochimico è ininfluente. Al contrario, Laurino et al.[23] non hanno trovato differenze di sensibilità e specificità sostanziali tra le isoforme della CK-MB e la CK-MB di massa per quanto riguarda la diagnosi precoce di IMA nei pazienti con dolore toracico. Inoltre appare necessario ricordare come il metodo di misurazione delle isoforme della CK-MB, basandosi su una tecnica di elettroforesi, presenti importanti limiti di praticabilità e di razionalizzazione delle risorse del laboratorio, essendo necessaria una strumentazione dedicata il cui utilizzo nell'emergenza risulta scarsamente efficace per i tempi e l'operatività analitica della metodologia stessa.

Studi comparativi. de Winter et al.[24] hanno dimostrato in poco più di 300 pazienti con sospetto IMA, che la misurazione della mioglobina, entro le prime 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, presenta una sensibilità significativamente più elevata rispetto alla CK-MB di massa ed alla troponina T; il valore predittivo negativo medio della mioglobina entro le 6 ore dall'inizio dei sintomi è risultato pari al 94%. Tuttavia dopo le 6 ore, tale valore cominciava a decrescere mentre il valore della CK-MB e della troponina T è aumentato fino quasi a raggiungere il 100% a 10-12 ore dall'inizio dei sintomi. In questo studio ai medici partecipanti era inoltre richiesto di stimare, all'ammissione del paziente, la probabilità di IMA in atto basandosi su una scala con punteggio da 1 a 4. Il valore massimo di 4 rappresentava una probabilità > 75% di avere un IMA; una volta eliminati dall'analisi questi pazienti, che rappresentano, nelle prime ore dall'inizio dei sintomi, dei "falsi negativi", i restanti 207 pazienti hanno costituito una coorte a "basso rischio" per IMA, nell'ambito della quale tutti i marcatori hanno presentato un'accuratezza diagnostica nettamente migliore in termini di valore predittivo negativo, anche se la mioglobina ancora una volta si è rivelata il marcatore migliore per l'esclusione di IMA nelle prime 6 ore dall'insorgenza dei sintomi. Recentemente tale dato è stato rimesso parzialmente in discussione dai risultati del Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction[16], che ha dimostrato, in una coorte di 955 pazienti con dolore toracico, che le isoforme della CK-MB, hanno, entro le 6 ore dall'inizio dei sintomi, una sensibilità superiore, sebbene non statisticamente significativa, rispetto alla mioglobina (91 vs 78%) e nettamente superiore a quella delle troponine ed della CK-MB "attività". Tuttavia, in questo studio, ancora una volta non è stata utilizzata nessuna selezione ECG, per cui l'inclusione di pazienti con IMA evolvente ed ST sopraslivellato, sottoposti a terapia riperfusiva, può avere giocato un ruolo importante quale elemento confondente.

Troponine. Sia la troponina T che la troponina I hanno mostrato una sensibilità comparabile alla CK-MB di massa per la diagnosi di IMA[12,25,26]. Tuttavia il valore predittivo negativo entro 6 ore dall'inizio dei sintomi non è sufficientemente elevato da permettere di escludere la presenza di un IMA nella fase precoce di presentazione del paziente. In generale le troponine non migliorano la capacità di escludere precocemente l'IMA; esse paiono in grado, invece, di identificare in modo rapido (entro 6-12 ore dall'inizio dei sintomi) i pazienti ad alto rischio per eventi coronarici maggiori quali morte ed IMA, sia durante la degenza ospedaliera che nei 30 giorni successivi al ricovero. Lo studio di Hamm et al.[27], i cui risultati principali sono illustrati nella tabella I, ha rappresentato una prima conferma di tale potenzialità. I pazienti con concentrazioni di troponina negativa, ovvero l'85% della popolazione totale valutata (773 pazienti), hanno mostrato una bassissima incidenza di eventi avversi, oscillante dallo 0.3 all'1.1% a seconda del tipo di troponina utilizzata (I o T) e tale dato è apparso indipendente ed addizionale all'ECG (Tab. II). Tuttavia la decisione di dimettere il paziente sulla base della negatività delle sole indagini biochimiche può essere potenzialmente pericolosa. Infatti il valore predittivo della troponina si riduce marcatamente quando si includano tra gli eventi gravi lo shock cardiogeno, l'arresto cardiaco, le tachiaritmie ventricolari, il blocco atrioventricolare avanzato, la necessità di intubazione orotracheale, di contropulsazione aortica o di intervento di rivascolarizzazione miocardica. Polanczyk et al.[28] hanno infatti dimostrato, in 1047 pazienti con dolore toracico ricoverati in Medicina d'Urgenza, che il potere predittivo positivo della troponina I per gli eventi avversi sopraelencati, occorsi entro 72 ore dal ricovero in ospedale, era solo 19%. Tuttavia, nonostante la popolazione in studio fosse così eterogenea e il tempo di osservazione piuttosto breve, l'aumento della concentrazione della troponina I conferiva un rischio relativo di sviluppare eventi di 2 volte superiore rispetto ai pazienti con troponina I nella norma. Dati simili, sia per grandezza del campione di popolazione selezionata che per il contesto clinico e la durata del follow-up (72 ore), sono stati recentemente pubblicati anche per la troponina T[29].

Quale strategia per il "rule out" precoce? Lo studio BIOMACS (Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes) ha dimostrato che nessun marcatore utilizzato singolarmente presenta, entro le prime 6 ore dall'inizio dei sintomi, una sensibilità e specificità tali da poter escludere o confermare un IMA in modo sicuro[30]. La situazione migliora utilizzando l'associazione di due marcatori: uno che compaia in circolo precoce-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

Tabella I. Numero di eventi (morte o infarto non fatale) occorsi durante il ricovero in ospedale ed entro il trentesimo giorno di follow-up dall'ammissione in ospedale in accordo alla positività della troponina T o I.

Eventi	Troponina I (+) (n=171)	Troponina I (-) (n=602)	Troponina T (+) (n=123)	Troponina T (-) (n=650)
Morte intraospedaliera	11	0	9	2
IMA intraospedaliero	9	0	7	2
Morte post-dimissione	8	1	7	2
IMA post-dimissione	4	1	4	1
Totale eventi	32 (19%)	2 (0.3%)	27 (22%)	7 (1%)

IMA = infarto miocardico acuto. + = risultato del test positivo; - = risultato del test negativo. Da Hamm et al.[27], modificata.

Tabella II. Eventi cardiaci (morte o infarto non fatale) nelle diverse classi elettrocardiografiche in accordo alla positività o meno della troponina I o T.

Classi ECG	N. eventi			
	Troponina I (+)	Troponina I (-)	Troponina T (+)	Troponina T (-)
ST-T ↓ (n=158)	13 (15%)	1 (1.4%)	11 (22%)	3 (2.8%)
Onde T negative (n=197)	3 (33%)	1 (0.5%)	3 (25%)	1 (0.5%)
ECG normale (n=331)	5 (15%)	0	4 (12%)	1 (0.3%)
ECG non diagnostico (n=87)	11 (27%)	0	9 (32%)	2 (3.4%)
Totale	32 (19%)	2 (0.3%)	27 (22%)	7 (1%)

↓ = sottoslivellamento; + = risultato del test positivo; - = risultato del test negativo. Da Hamm et al.[27], modificata.

mente (ad esempio la mioglobina) ed uno che permanga in circolo per almeno 2 giorni dopo l'inizio della sintomatologia (ad esempio la CK-MB di massa). In questo caso la sensibilità dei due marcatori associati, pari al 59% all'ingresso, mostra un progressivo incremento del 5-10% per ogni 30 min trascorsi, raggiungendo, a 2 ore, un valore del 92% ed a 6 ore un valore del 98%. Questo risultato è la conseguenza della combinazione della rapida e precoce cinetica di rilascio della mioglobina con i più duraturi aumenti plasmatici della CK-MB. È intuitivo che con l'introduzione delle troponine dotate di elevatissima miocardiospecificità oltre che di aumenti persistenti per almeno 4-5 giorni dopo l'inizio della sintomatologia, la combinazione ideale prevederebbe la sostituzione della CK-MB di massa con una troponina cardiaca[25,31].

Diagnosi di reinfarto. Viene considerato reinfarto l'estensione omosede dell'evento iniziale, che si verifica dopo 24 ore dal ricovero fino alla dimissione[32]. La recidiva infartuale è gravata da una mortalità in fase acuta nettamente peggiore rispetto a quella dell'evento iniziale[33]. La distinzione tra un attacco prolungato di angina post-infartuale e il reinfarto è legata ad un nuovo incremento della CK-MB, il *gold standard* per la diagnosi di IMA. In generale, la possibilità di diagnosticare il reinfarto mediante l'uso di marcatori biochimici richiede quindi misurazioni seriate che dimostrino un incremento/decremento del marcatore. La frequenza di campionamento influenza significativamente la possibilità di riconoscere la recidiva dell'evento ischemico. È infatti semplice porre diagnosi di reinfarto, quando i valori della CK-MB siano già ritornati entro il limite di riferimento; di solito ciò accade dopo circa 50-70 ore per quanto riguarda la CK-MB di massa. Più complessa è la diagnosi quando il nuovo episodio si verifica in presenza di valori di CK-MB ancora elevati. In tal caso la diagnosi di reinfarto può venire posta in presenza di un incremento > 50% dei valori di CK-MB al di sopra delle concentrazioni preesistenti in almeno due campioni distanziati tra loro di un minimo di 4 ore[34]. Tuttavia, se la concentrazione di CK-MB è già in fase decrescente, anche un incremento > 25% è ritenuto sufficiente per porre diagnosi corretta. La mioglobina, per la rapidità della sua cinetica di rilascio, presenta un profilo biochimico assai interessante al fine di diagnosticare l'occorrenza del reinfarto. Dopo il primo evento infartuale, questo marcatore torna rapidamente alla norma (≈ 24 ore), consentendo una rapida ed agevole individuazione di nuovi picchi plasmatici. Tuttavia non esistono studi sistematici che abbiano valutato adeguatamente l'indicazione teorica della mioglobina in tale contesto clinico. Da ultimo, anche le troponine sono state proposte per porre diagnosi di estensione dell'IMA[15]; tuttavia per la persistente elevazione delle concentrazioni plasmatiche legata all'evento iniziale, esse appaiono come le più soggette ad andare incontro a falsi negativi.

Diagnosi tardiva di infarto. In caso di presentazione tardiva del paziente dopo dolore toracico, i marcatori biochimici svolgono un ruolo importante nel definire se è av-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

venuto o meno un IMA e nel fornire una presunta seppur approssimativa datazione. La CK-MB appare inadeguata per questo scopo, mentre la misurazione dell'attività della lattato deidrogenasi (LDH) o del rapporto LDH-1/LDH-2 sono da sempre considerati i marcatori di riferimento. Tuttavia né la LDH, né il rapporto degli isoenzimi LDH-1/LDH-2 sono miocardiospecifici, essendo elevati in numerose condizioni extracardiache (anemie emolitiche, infarto renale, ecc.)[26]. Le troponine al contrario appaiono superiori rispetto alla LDH; la persistenza del loro aumento nel siero dei pazienti dopo l'evento iniziale (5-7 giorni per la troponina I e fino a 9-10 giorni per la troponina T), associata alla loro miocardiospecificità, le rende particolarmente indicate per questo uso. Tutti i lavori comparativi condotti a tale riguardo hanno dimostrato una sensibilità e specificità nettamente superiori delle troponine T o I rispetto alla misurazione della LDH[35,36].

Stratificazione di rischio nelle sindromi coronariche acute

Patogenesi delle sindromi coronariche acute. È attualmente di uso comune riunificare l'IMA non Q e l'angina instabile sotto la definizione di "sindromi coronariche acute", sulla base del comune retroterra fisiopatologico costituito dalla riduzione/cessazione primaria del flusso coronarico dovuto alla rottura/fissurazione di una placca aterosclerotica all'interno del vaso coronarico con formazione di trombosi subocclusiva o occlusiva[8,37]. A conferma di ciò, anche il meccanismo emocoagulativo risulta fortemente attivato nella fase acuta dell'angina instabile e dell'IMA[38-40] e tale stato di ipercoagulabilità appare persistere fino a 6 mesi dopo la fase acuta[40]. Infine anche la vasocostrizione coronarica e/o lo spasmo coronarico, a livello della lesione colpevole del quadro clinico, possono svolgere un ruolo particolarmente rilevante[8].

Stratificazione prognostica dei pazienti con infarto massivo e tratto ST sopraslivellato. Nei pazienti con IMA evolvente ed ST sopraslivellato la prognosi è correlata all'estensione dell'area infartuale e, a tutt'oggi, la stratificazione precoce di rischio si basa sulla presenza o meno di alcune variabili cliniche che sono grossolanamente correlate all'estensione dell'area di miocardio danneggiato[41]. Tuttavia, è stato di recente dimostrato che la troponina T è capace di predire l'occorrenza di morte e reinfarto non fatale in questi pazienti. Nell'ambito dello studio GUSTO IIa[18], la positività della troponina T all'ingresso, pur in presenza di ST sopraslivellato, aggiunge informazioni indipendenti nel predire sia la mortalità intraospedaliera (13% nei pazienti con troponina T > 0.1 μg/l vs 4.7% nei pazienti con troponina T < 0.1 μg/l) che quella a lungo termine, ovvero ad 1 anno di follow-up[42]. Queste osservazioni hanno trovato ulteriore conferma nei dati pubblicati da Stubbs et al.[43] concernenti una popolazione di 240 pazienti con IMA transmurale; i pazienti con troponina T > 0.2 μg/l hanno mostrato una mortalità a 3 anni del 32%, mentre i pazienti con troponina T < 0.2 μg/l hanno mostrato una mortalità del 13%. Lo studio GUSTO III ha recentemente fornito ulteriore supporto circa il valore prognostico della troponina T misurata all'ingresso in Unità Coronarica, nell'ambito di una coorte di circa 12 000 pazienti suscettibili di trombolisi coronarica[44]. I dati dei tre studi menzionati sono quindi stati da noi metanalizzati; poiché però i tre studi in questione hanno utilizzato metodi differenti (quantitativo vs qualitativo) e cut-off diversi (0.1 vs 0.2 μg/l, oppure un "bedside" qualitativo con risposta sì/no, con una sensibilità analitica piuttosto alta, pari a 0.2 μg/l), per poter effettuare la nostra analisi abbiamo considerato il risultato del test della troponina T come positivo/negativo rispetto al metodo utilizzato in ogni singolo studio[45]. Il risultato ottenuto indica che il riscontro di elevazioni sieriche di troponina T conferisce una probabilità di sviluppare morte o reinfarto a 30 giorni di follow-up di 2.8 (intervallo di confidenza 2.3-3.4, $p < 0.0001$) volte superiore rispetto ai pazienti negativi al test. Sembra quindi ragionevole ritenere che l'uso della troponina T possa concorre a migliorare la capacità di stratificare il rischio dei pazienti con IMA evolvente ed ST sopraslivellato, basato oggi solo su variabili cliniche, anche se alcuni punti oscuri rimangono da chiarire, quale, ad esempio, il valore di cut-off in grado di discriminare nel modo migliore i pazienti ad alto da quelli a basso rischio. Inoltre non sono attualmente disponibili studi che abbiano utilizzato la troponina I in questo tipo di pazienti e ciò rappresenta un altro limite attuale dell'uso di questi marcatori in tale contesto clinico.

Stratificazione prognostica dei pazienti con infarto non Q e angina instabile. Sebbene per molti anni l'IMA non Q sia stato, dal punto di vista prognostico, accomunato all'angina instabile, recenti studi longitudinali[7,46] hanno dimostrato che esso è assai più simile all'IMA ad onde Q di quanto non fosse stato ritenuto. Tuttavia la distinzione nosologica tra IMA ad onde Q e IMA non Q è stata ed è necessaria, almeno fino ad oggi, poiché, pur se simili, le due condizioni presentano alcune differenze piuttosto importanti dal punto di vista fisiopatologico e quindi prognostico. Al contrario di quanto accade nell'IMA transmurale, infatti, i pazienti con IMA non Q tendono a sviluppare infarti più piccoli e raramente viene documentata all'angiografia coronarica l'occlusione completa dell'arteria correlata all'IMA[47,48]; inoltre le recidive infartuali tendono ad essere prevalentemente omosede[49]. Dal punto di vista prognostico, la mortalità iniziale è ridotta rispetto all'IMA ad onde Q, ma il rischio di sviluppare una prognosi avversa nel medio-lungo termine è così elevato, che già a 6 mesi risultano annullate le differenze in termini di sopravvivenza libera da eventi maggiori rispetto all'IMA ad onde Q[7]. L'angina instabile, la cui diagnosi è meramente clinica, è invece definita e, di con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

seguenza, classificata come una sindrome coronarica acuta che si colloca in posizione intermedia tra l'angina stabile cronica e l'IMA[50]. La patogenesi va dallo spasmo coronarico alla formazione di trombosi endovasale, che, a loro volta, si sovrappongono ad un grado di malattia aterosclerotica delle coronarie che si estende dall'assenza di stenosi significative alla presenza di malattia trivascolare. Tuttavia se il comune meccanismo fisiopatologico giustifica l'assenza di una chiara differenza tra l'angina instabile severa e l'IMA non Q[8], anche al punto di vista clinico le differenze tra le due condizioni possono essere abbastanza sfumate[51].

La "zona grigia" tra angina instabile ed infarto non Q. Già nel 1963, Allison et al.[52] documentarono la presenza di "microinfarti" nei pazienti deceduti per angina instabile. Successivi studi *post-mortem* hanno esteso queste pionieristiche osservazioni dimostrando che l'angina instabile evolvente in IMA conclamato o morte cardiaca improvvisa è frequentemente preceduta da "microinfarti", che, si suppone, siano dovuti all'embolizzazione periferica di frammenti trombotici staccatisi dalla placca instabile, cui segue l'occlusione di arteriole intramurali di piccolo calibro[53,54]. Questo almeno è quanto si suppone accada in un sottogruppo ad alto rischio di pazienti con angina instabile. Questo *continuum* fisiopatologico rappresenta pertanto una vera "sfida" diagnostica. La semplice distinzione basata sui tradizionali criteri dell'OMS appare insufficiente per una corretta stratificazione di rischio dei pazienti che si collocano in questa zona "grigia" del gradiente di gravità della malattia ischemica acuta. A tal riguardo, Ravkilde et al.[13] hanno recentemente studiato 196 pazienti con dolore toracico, di cui 72 sono risultati affetti da IMA confermato secondo i criteri "classici" dell'OMS, mentre nei rimanenti 124 pazienti l'IMA è stato escluso. La frequenza di morte o IMA è stata dell'11% (8/72) nei pazienti con IMA, e solo dell'1.6% (2/124) nei pazienti senza IMA al follow-up intraospedaliero; 21 vs 6% al follow-up ad 1 anno; 29 vs 9% al follow-up a 28 mesi. Quando però i pazienti senza IMA "classico" sono stati riclassificati sulla base dell'elevazione o meno nel siero dei nuovi marcatori di danno miocardico, il sottogruppo di pazienti positivi alla misurazione della CK-MB di massa, della troponina T e delle catene leggere di miosina ha dimostrato una frequenza di eventi avversi a 2 anni di follow-up sostanzialmente sovrapponibile a quella del gruppo di pazienti con IMA diagnosticato secondo i classici criteri dell'OMS (22 vs 29%). Al contrario, il sottogruppo di pazienti con marcatori nei limiti della norma ha mostrato un'incidenza di eventi avversi drammaticamente inferiore (5%). Il messaggio finale che emerge con chiarezza da questo studio è che allo stato attuale delle conoscenze appare più appropriato ed efficace definire il rischio del singolo paziente all'interno dell'intero spettro delle sindromi coronariche acute mediante il grado di positività dei nuovi marcatori biochimici piuttosto che cercare la distinzione diagnostica tra IMA ed angina instabile.

CK-MB. In passato, numerosi autori hanno cercato di identificare degli indicatori prognostici efficaci nei pazienti con angina instabile in cui l'IMA fosse stato escluso sulla base della valutazione clinica ed ECG e sulla negatività delle misurazioni enzimatiche[55-59]. In tali pazienti, il termine di "microinfarto" è stato utilizzato per descrivere il pattern di incremento di rilascio della curva di CK-MB "attività" a fronte di una negatività della curva di rilascio della CK totale. Tuttavia, sebbene alcuni studi[56,60] abbiano suggerito per questi pazienti una somiglianza prognostica con i pazienti con IMA non Q, altri dati sono risultati inconclusivi[13,61,62]. Una parziale spiegazione sarebbe da ricercare nel fatto che la metodica elettroforetica, impiegata in questi studi, mancando di sensibilità analitica, non è in grado di discriminare lievi incrementi della frazione della CK-MB presenti in questi pazienti[63]. Tuttavia, anche quando misurata con il metodo di immunoinibizione la CK-MB "attività" non è stata in grado di fornire indicazioni prognostiche. La misurazione della CK-MB in concentrazione di massa è al contrario più sensibile ed è stato dimostrato che, utilizzando questa metodologia, circa un terzo dei pazienti con angina instabile presenta una modesta, ma significativa, dismissione della CK-MB[13,64-68]. L'incidenza globale della combinazione di morte e IMA non fatale, quando si sommino i dati dei singoli studi poc'anzi citati, dimostra che i pazienti con "minime dismissioni" di CK-MB massa presentano una frequenza di eventi avversi pari al 34%, nettamente superiore alla frequenza del 5% riscontrata nei pazienti senza significative elevazioni sieriche di CK-MB. Il dato, tuttavia, nonostante l'apparente chiarezza, rimane assai controverso poiché la maggior parte degli studi in questione ha incluso nella popolazione valutata un elevato numero di pazienti con dolore toracico di origine non coronarica, il che ha probabilmente contribuito ad abbassare eccessivamente la frequenza degli eventi avversi nel gruppo di controllo.

Troponine. Il primo studio prospettico che ha delineato con precisione l'importanza del ruolo prognostico svolto dall'elevazione della troponina T è quello di Hamm et al.[69] pubblicato nel 1992. Da allora più di 5000 pazienti con sindrome coronarica acuta, ovvero IMA non Q e/o angina instabile, sono stati valutati in 20 differenti studi clinici[18,43,44,67,69-84] che hanno utilizzato sia il dosaggio della troponina T che della troponina I ed i cui risultati abbiamo ancora una volta metanalizzato, riportando il risultato globale più sotto[45]. I criteri di inclusione che hanno condotto alla selezione dei lavori citati da un gruppo iniziale più ampio sono stati i seguenti: a) l'avere incluso almeno 50 pazienti nello studio; b) che fosse possibile estrarre in modo diretto ed inequivocabile i dati riguardanti gli end point della morte e (re)IMA non fatale combinati ed il solo end point della morte cardiaca sia per quanto riguarda la popolazione generale che il sottogruppo dei pazienti con diagnosi finale di angina instabile; c) che fosse possibile distinguere il follow-up a 30 giorni dal follow-up a lungo termine. Il risultato po-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

sitivo del test (su base dicotomica, ovvero positivo/negativo, riguardo al metodo ed al cut-off utilizzato in ogni singolo studio) si è dimostrato in grado di dividere questa coorte di pazienti in due grandi sottogruppi a prognosi completamente differente. I pazienti positivi al test, che rappresentano circa un terzo dei pazienti totali, presentano un rischio di morte o IMA non fatale 4.8 volte superiore a 30 giorni di follow-up rispetto ai pazienti negativi (Fig. 1). La maggiore probabilità di una prognosi sfavorevole si mantiene evidente anche nel lungo periodo (follow-up da 5 mesi a 3 anni) e ciò è vero, sia a breve che a lungo termine, anche per il solo end point della morte cardiaca (Fig. 2). Tuttavia, l'informazione prognostica offerta da questi indicatori non si esaurisce semplicemente nel riscontro del loro aumento nel plasma. Il rischio di sviluppare una prognosi infausta cresce in maniera proporzionale al crescere del valore rilevato, come dimostrato dallo studio FRISC in cui la frequenza di prognosi avversa nei pazienti con marcatore positivo ha presentato valori incrementali da 4.4 a 17.7% parallelamente al crescere della concentrazione sierica di troponina T[79]. Tale dato è stato poi confermato dallo studio TIMI IIIB anche per quanto riguarda il dosaggio della troponina I[71]. Tale capacità prognostica diviene peculiare proprio nei pazienti con angina instabile "pura", ovvero quei pazienti che possono presentare "microinfarti" non identificati da alcuna elevazione di CK-MB. A 30 giorni di follow-up, questi pazienti presentano una probabilità di morte ed IMA non fatale 12 volte superiore rispetto ai pazienti negativi e tale rischio rimane elevato anche nel lungo periodo (Fig. 2). Negli studi attualmente disponibili di comparazione diretta tra le due molecole non si sono inoltre rilevate differenze significative nella capacità di stratificazione prognostica tra troponina T e I[76,78,80]. Appare importante, ai fini della stratificazione prognostica nelle sindromi coronariche acute, sottolineare che, specialmente nei pazienti con angina instabile dove il danno miocardico può essere molto modesto è necessario utilizzare una sequenza di prelievi ripetuta ogni 6-12 ore per le prime 24 ore dal ricovero per cogliere tutte le elevazioni di tali marcatori, al di

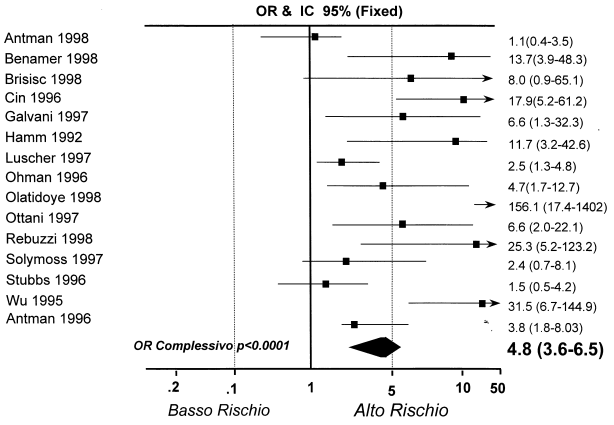

Figura 1. *Metanalisi degli studi sul ruolo prognostico della determinazione delle troponine cardiache nei pazienti con angina instabile e/o infarto non Q a 30 giorni di follow-up. In tale periodo di osservazione il rischio di morte o (re)infarto non fatale conferito dal test positivo è 5 volte superiore rispetto ai pazienti negativi al test. IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.*

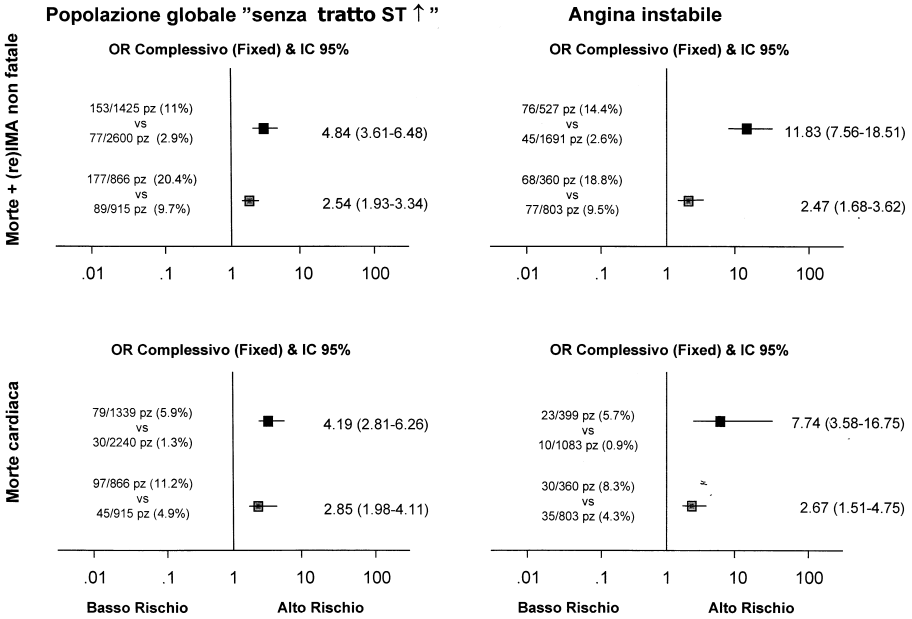

Figura 2. *Metanalisi dei dati derivati dagli studi sul ruolo prognostico della determinazione delle troponine cardiache. La popolazione totale, valutata sia a breve che a lungo termine, supera i 5000 pazienti. La probabilità di andare incontro ad eventi (OR) è presentata separatamente per la popolazione totale (infarto non Q più angina instabile)* (a sinistra) *e per il sottogruppo dell'angina instabile* (a destra). *I grafici* in alto *riportano l'end point combinato di morte cardiaca e (re)infarto non fatale, mentre i grafici* in basso *solo l'end point della morte cardiaca. Il* quadrato nero *si riferisce al follow-up a 30 giorni, mentre il* quadrato grigio *al follow-up a lungo termine (6 mesi-3 anni).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

là di quelle evidenziabili all'ingresso[73,78,79]. Un punto che ancora necessita di chiarimenti definitivi è il controverso rapporto tra la capacità prognostica delle troponine e quella dell'ECG[13]. Sebbene la maggior parte degli studi eseguiti attribuisca un ruolo prognostico indipendente ed addizionale alla presentazione ECG nei pazienti con sindrome coronarica acuta[27,73,78,79], recentemente tale assunto è stato parzialmente rimesso in discussione dalla pubblicazione dei dati del sottoprogetto ECG dello studio TRIM[85].

Implicazioni terapeutiche. La più accurata identificazione del danno miocardico mediante l'impiego di questi nuovi marcatori potrebbe essere effettivamente utile per scegliere tra diversi tipi di trattamento (più aggressivi in confronto a meno aggressivi) dei pazienti con sindrome coronarica acuta. Sulla base dei dati attualmente disponibili, che derivano dall'analisi retrospettiva degli studi FRISC[86] e CAPTURE[87], è possibile affermare che il beneficio del trattamento antitrombotico e/o antipiastrinico basato sull'utilizzo di nuovi farmaci quali, ad esempio, la deltaeparina (appartenente alla categoria delle eparine a basso peso molecolare) e l'abciximab (capostipite della categoria di farmaci inibitori dei recettori delle glicoproteine di membrana IIb/IIIa), sembrerebbe limitato ai pazienti con evidenza di danno miocardico definito dell'elevazione delle troponine. Nello studio FRISC, infatti, i pazienti "troponina-positivi" sottoposti a trattamento con deltaeparina hanno mostrato una drammatica riduzione dell'end point composito di morte e (re)IMA rispetto ai pazienti "troponina-positivi" randomizzati a placebo (7.4 vs 14.2%; riduzione del rischio relativo pari al 48%), mentre i pazienti "troponina-negativi", indipendentemente dal trattamento ricevuto, hanno presentato un'incidenza invariata dell'end point combinato (5.7 vs 4.7%)[86]. Sovrapponibili nell'andamento i risultati dello studio CAPTURE; anche in questo trial, i pazienti "troponina-positivi" randomizzati al trattamento con abciximab hanno presentato un significativo miglioramento della prognosi a 30 giorni, rispetto ai pazienti "troponina-positivi" randomizzati a placebo (5.8 vs 19.6%). Nessuna differenza tra abciximab e placebo è stata invece rilevata nei pazienti risultati negativi al test della troponina T[87]. Anche se rimane da valutare in modo prospettico, tale dato già fin d'ora si presenta di impatto pratico potenzialmente enorme in termini clinici e di costo/beneficio.

Riassunto

Per molti anni la creatinchinasi (CK) ed il suo isoenzima CK-MB sono stati utilizzati, congiuntamente all'ECG, per confermare la presenza o meno di infarto miocardico. Durante gli ultimi 10 anni sono stati introdotti nella pratica clinica nuovi marcatori biochimici di danno miocardico; tra essi, un ruolo preminente si è venuto delineando a favore delle troponine cardiache (T o I). I test, di elevato livello tecnologico, utilizzati per la misura di questi marcatori, hanno evidenziato una sensibilità elevatissima, essendo in grado di identificare pazienti con piccolissime, a volte microscopiche, quantità di necrosi miocardica, pazienti che altrimenti non avrebbero soddisfatto i criteri convenzionali di definizione di infarto miocardico. Un altro vantaggio fondamentale delle troponine rispetto agli "enzimi cardiaci convenzionali" è dato dal fatto che la loro elevazione si è dimostrata in grado di predire la prognosi clinica a breve e lungo termine nei pazienti con sindrome coronarica acuta e tale aspetto appare di particolare rilevanza nei pazienti con micronecrosi, i quali costituiscono un sottogruppo ad elevatissimo rischio di futuri eventi cardiovascolari nell'ambito dei pazienti con angina instabile. Anche la mioglobina è stata estensivamente utilizzata come marcatore di danno miocardico. Pur mancando di miocardiospecificità, essa appare il marcatore cardiaco che mostra la più precoce elevazione dei valori sierici dopo occlusione coronarica, cosicché l'uso combinato della mioglobina e di una proteina strutturale come la troponina T o I appare una strategia promettente per quanto concerne la valutazione biochimica dei pazienti con dolore toracico. I recenti progressi nel campo dei marcatori di danno miocardico hanno dischiuso nuovi orizzonti sia per quanto riguarda la diagnosi di infarto (rendendo obsoleta la ormai datata definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) che per quanto riguarda la stratificazione di rischio nei pazienti con dolore toracico, con prospettive addirittura impensabili fino a poco tempo addietro. Tuttavia, l'uso di questi marcatori ha anche posto l'accento su alcune importanti domande quali: a) la miglior strategia diagnostica, anche in termini di costo/efficacia nei pazienti con dolore toracico; b) il ruolo residuo dei marcatori enzimatici convenzionali; c) le conseguenze terapeutiche di un risultato positivo di questi test.

Parole chiave: Infarto miocardico acuto; Troponina T; Troponina I; Enzimi cardiaci.

Bibliografia

1. Dolci A, Vernocchi A, Zaninotto M, et al. I marcatori biochimici di danno miocardico. G Ital Cardiol 1999; 29: 739-47.
2. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force and Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Circulation 1979; 59: 607-9.
3. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouvel P, Arveiler D, Rajakangas A-M, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration, procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994; 90: 583-612.
4. Gillum R, Fortmann S, Prineas R, Kottke T. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. Am Heart J 1984; 108: 150-8.
5. Galvani M, Ferrini D, Puggioni R, Ruggeri S, Ottani F. New

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

markers for early diagnosis of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1998; 65 (Suppl 1): S17-S22.
6. McQueen M, Holder D, El-Maraghi N. Assessment of the accuracy of serial electrocardiograms in the diagnosis of myocardial infarction. Am Heart J 1983; 105: 258-61.
7. Armstrong P, Fu Y, Chang W, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO IIb trial. Prognostic insight and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998; 98: 1860-8.
8. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1195-206.
9. Karlson B, Herlitz J, Wiklund O, Richter A, Hjalmarson A. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. Am J Cardiol 1991; 68: 171-5.
10. Katus H, Remppis A, Neumann F, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 902-12.
11. Wu A, Lane P. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. Clin Chem 1995; 41: 1228-33.
12. Adams JE, Schechtman K, Landt Y, Ladenson J, Jaffe A. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin Chem 1994; 40: 1291-5.
13. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 574-81.
14. Hartman F, Kampmann N, Frey N, Muller-Bardorff M, Katus A. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl N): N2-N7.
15. Falahati A, Sharkey S, Christensen D, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as a marker for detection of acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137: 332-7.
16. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. Circulation 1999; 99: 1671-7.
17. Rouan G, Lee T, Cook E, Brand D, Weisberg M, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non specific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol 1989; 64: 1087-92.
18. Ohman E, Armstrong P, Christenson R, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIa Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1333-41.
19. Montague C, Kircher T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. Am J Clin Pathol 1995; 104: 472-6.
20. Woo J, Lacbawan F, Sunheimer R, LeFever D, McCabe J. Is myoglobin useful in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department setting? Am J Clin Pathol 1995; 103: 725-9.
21. Tucker J, Collins R, Anderson A, et al. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1994; 24: 704-8.
22. Puleo P, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay for subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out myocardial infarction. N Engl J Med 1994; 331: 1566-9.
23. Laurino J, Bender E, Kessimian N, Chang J, Pelletier T, Usategui M. Comparative sensitivities and specificities of the mass measurements of CK-MB2, CK-MB, and myoglobin for diagnosing acute myocardial infarction. Clin Chem 1996; 42: 1454-9.
24. de Winter R, Koster R, Sturk A, Sanders G. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. Circulation 1995; 92: 3401-7.
25. Adams JI, Abendschein D, Jaffe A. Biochemical markers of myocardial injury: is MB the choice for the 1990's? Circulation 1993; 88: 750-63.
26. Bhayana V, Henderson A. Biochemical markers of myocardial damage. Clin Biochem 1995; 28: 1-29.
27. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997; 337: 1648-53.
28. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 8-14.
29. Johnson P, Goldman L, Sacks D, et al. Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients seen at the emergency department for acute chest pain. Am Heart J 1999; 137: 1137-44.
30. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Early diagnosis and exclusion of acute myocardial infarction using biochemical monitoring. The BIOMACS Study Group. Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. Coron Artery Dis 1995; 6: 321-8.
31. Adams JE, Bodor G, Davila-Roman V, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993; 88: 101-6.
32. Weisman H, Healy B. Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: pathophysiologic concepts. Prog Cardiovasc Dis 1987; 30: 73-110.
33. 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.
34. Roberts R. Enzymatic diagnosis of acute myocardial infarction. Chest 1988; 93: 3S-6S.
35. Martins J, Li D, Baskin L, Jialal I, Keffer J. Comparison of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for the late diagnosis of myocardial injury. Am J Clin Pathol 1996; 106: 705-8.
36. Jaffe A, Landt Y, Parvin C, Abendschein D, Geltman E, Ladenson J. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. Clin Chem 1996; 42: 1770-6.
37. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med 1992; 326: 310-8.
38. Eisenberg PR, Sherman LA, Schectman K, Perez J, Sobel BE, Jaffe AS. Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis. Circulation 1985; 71: 912-8.
39. Galvani M, Abendeschein DR, Ferrini D, Ottani F, Rusticali F, Eisenberg PR. Failure of fixed dose intravenous heparin to suppress increases in thrombin activity after coronary thrombolysis with streptokinase. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1445-52.
40. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 61-8.
41. 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.
42. Newby L, Christenson R, Ohman E, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. Circulation 1998; 98: 1853-9.
43. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. Circulation 1996; 94: 1291-7.
44. Ohman EM, Armstrong PW, Weaver WD, et al. Prognostic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

value of whole-blood qualitative troponin T testing in patients with acute myocardial infarction in the GUSTO III trial. (abstr) Circulation 1997; 96: I-216.
45. Ottani F, Galvani M, Nicolini F, et al. Quantification of the prognostic role of cardiac troponins through a cumulative meta-analysis of the available clinical trials. Eur Heart J 1999; 20: 396.
46. Aguirre FV, Younis LT, Chaitman BR, et al. Early and 1-year clinical outcome of patients' evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. Results from the TIMI II study. Circulation 1995; 91: 2541-8.
47. Ambrose JA, Hjemdahl-Monsen CE, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 244-7.
48. DeWood M, Stifter V, Simpson C. Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. N Engl J Med 1986; 315: 417-23.
49. Hutter A Jr, DeSanctis RW, Flynn T, Yeatman LA. Nontransmural myocardial infarction: a comparison of hospital and late clinical course of patients with that of matched patients with transmural anterior and transmural inferior myocardial infarction. Am J Cardiol 1981; 48: 595-602.
50. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994; 90: 613-22.
51. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1659-63.
52. Allison RB, Rodriguez FL, Higgins EA Jr. Clinicopathologic correlations in coronary atherosclerosis. Four hundred patients studied with postmortem coronary angiography. Circulation 1963; 27: 170-84.
53. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985; 71: 699-708.
54. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangarther JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation 1986; 73: 418-27.
55. Cairns JA, Singer J, Gent M. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375 000 people. Can J Cardiol 1989; 5: 239-46.
56. Armstrong PW, Chiong MA, Parker JO. The spectrum of unstable angina: prognostic role of serum creatine kinase determination. Am J Cardiol 1982; 49: 1849-52.
57. Gazes PC, Mobley EM Jr, Faris HM Jr, Duncan RC, Humphries CB. Preinfarctional (unstable) angina - A prospective study - Ten year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. Circulation 1973; 48: 331-7.
58. Heng MK, Norris RM, Singh BN, Partridge JB. Prognosis in unstable angina. Br Heart J 1976; 38: 921-5.
59. Launbjerg J, Fruergaard P, Jacobsen HL, Madsen JK. Risk factors related to the 7-year prognosis for patients suspected of myocardial infarction with and without confirmed diagnosis. Cardiology 1992; 80: 294-301.
60. Hong RA, Licht JD, Wei JY, Heller GV, Blaustein AS, Pasternak RC. Elevated CK-MB with normal total creatine kinase in suspected myocardial infarction: associated clinical findings and early prognosis. Am Heart J 1986; 111: 1041-7.
61. Yusuf S, Collins R, Lin L, Sterry H, Pearson M, Sleight P. Significance of elevated MB isoenzyme with normal creatine kinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 245-50.
62. White R, Grande P, Califf L, Pameri S, Califf R, Wagner G. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in patients with unstable angina. Am J Cardiol 1985; 55: 1478-84.
63. Panteghini M. Creatinchinasi MB e le sue isoforme: fisiologia ed aspetti metodologici. Medicina e Laboratorio 1996; 4: 136-40.
64. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. Scand J Clin Lab Invest 1993; 53: 677-85.
65. Petterson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CK-MB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. Eur Heart J 1992; 13: 1387-92.
66. Markenvard J, Dellborg M, Jagenburg R, Swedberg K. The predictive value of CK-MB mass concentration in unstable angina pectoris: preliminary report. J Intern Med 1992; 231: 433-6.
67. Wu A, Abbas S, Green S, et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1995; 76: 970-2.
68. de Winter R, Koster R, Schotveld J, Sturk A, van Straalen J, Sanders G. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. Heart 1996; 75: 235-9.
69. Hamm C, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992; 327: 146-50.
70. Cin V, Gok H, Kaptanoglu B. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. Int J Cardiol 1996; 53: 237-44.
71. Antman E, Tanasijevic M, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-9.
72. Antman E, Sacks D, Rifai N, McCabe C, Cannon C, Braunwald E. Time to positivity of a bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 326-30.
73. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997; 95: 2053-9.
74. Solymoss B, Bourassa M, Wesolowska E, et al. The role of cardiac troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest pain syndromes. Clin Cardiol 1997; 20: 934-42.
75. Pettijohn TL, Doyle T, Spiekerman AM, Watson LE, Riggs MW, Lawrence ME. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997; 80: 510-1.
76. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. Am Heart J 1999; 137: 284-91.
77. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Concurrent elevations of cross-linked fibrin degradation products identify high-risk of coronary events in patients with acute coronary syndromes and elevated troponin I. (abstr) Circulation 1997; 96: I-332.
78. Luscher M, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. Circulation 1997; 96: 2578-85.
79. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group. Circulation 1996; 93: 1651-7.
80. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. Am J Cardiol 1998; 81: 1405-10.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:17:30

81. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998; 82: 715-9.
82. Brscic E, Chiappino I, Bergerone S, et al. Prognostic implications of detection of troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998; 82: 971-3.
83. Benamer H, Steg P, Benessiano J, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998; 82: 845-50.
84. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. BMJ 1996; 313: 262-4.
85. Holmvang L, Lüscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease. A Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TRIM) substudy. The TRIM Study Group. Circulation 1998; 98: 2004-9.
86. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 43-8.
87. Hamm C, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. N Engl J Med 1999; 340: 1623-9.