- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:32:53

Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST: approccio conservativo

Salvatore Riccobono, Francesco Mauri

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 24S-28S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Mauri

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis" Ospedale Niguarda Ca' Granda Piazza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano

Introduzione

La sempre più accurata e completa registrazione dei dati nosologici dei pazienti ricoverati in cardiologia ha permesso di documentare nel corso degli ultimi 20 anni trasformazioni di tipo epidemiologico non indifferenti tra cui l'incremento progressivo dell'età dei soggetti con sindrome coronarica acuta (SCA) e all'interno di questa categoria la netta prevalenza dei soggetti senza sopraslivellamento del tratto ST. Di necessità quindi il problema dell'inquadramento clinico e della terapia dei pazienti con queste caratteristiche ha assunto una rilevanza fondamentale e va affrontato con attenzione e rigore metodologico onde evitare, se possibile, decisioni improvvisate con la scusa che ogni caso fa storia a sé in nome di una variabilità clinica, certamente presente nella realtà, ma non tale da generare una serie sterminata di atteggiamenti terapeutici anche contrastanti, non sempre giustificabili, o inadeguati per l'indifferenza o la rassegnazione che portano ad un accettazione passiva dell'evoluzione naturale della malattia, molto spesso pessima.

D'altra parte però un atteggiamento fortemente aggressivo, in tempi di limitate risorse economiche, può non essere giustificato da risultati non sempre buoni in termini di sopravvivenza; è ben noto infatti che nei soggetti anziani il rischio delle procedure meccaniche di rivascolarizzazione è nettamente maggiore e l'aspettativa di vita è naturalmente inferiore per motivi biologici generali e presenza di comorbilità. È altrettanto vero però che la mancanza di effetti significativi sulla sopravvivenza può promuovere la qualità di vita al rango di obiettivo primario.

Da qui la necessità di rileggere attentamente e senza atteggiamenti precostituiti quanto riportato dalla letteratura in merito, ponendo particolare attenzione non solo all'opportunità o meno di intraprendere procedure interventistiche, ma anche alla tempistica più appropriata per l'applicazione delle stesse.

Dati epidemiologici

Il miglioramento delle condizioni socioeconomiche e la disponibilità di interventi preventivi e terapeutici sempre più efficaci ha determinato nel mondo occidentale un progressivo incremento della sopravvivenza media della popolazione e ciò ha di conseguenza comportato un cambiamento della tipologia dei soggetti che giungono all'osservazione del clinico, ed in particolare a chi si interessa di cardiologia.

Innanzitutto, negli studi internazionali più ampi e recenti, oltre la metà dei pazienti che vengono ricoverati per SCA ha un'età > 65 anni ed il 25-30% > 75 anni (dati provenienti dallo studio GRACE[1]). In particolare, guardando alla realtà del nostro Paese, nello studio EMAI (dati disponibili presso il Centro Studi ANMCO non ancora pubblicati), che fa riferimento a circa 2000 pazienti con SCA arruolati negli anni 1998-1999, è stato visto che il 43% dei soggetti aveva un'età > 70 anni ed il 12% > 80 anni.

In tale popolazione la comorbilità è nettamente aumentata: l'ipertensione arteriosa è presente mediamente nel 60% dei casi, il diabete mellito nel 30%, la broncopneumopatia cronica nel 20%; l'insufficienza renale ha una prevalenza che varia dal 6% fino ad oltre il 15% nei soggetti ≥ 85 anni ed un

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:32:53

pregresso stroke dal 10 al 16%; nei pazienti ≥ 75 anni una limitazione funzionale è presente nel 23-48% dei casi e segni di demenza nel 5-15%[2].

In secondo luogo, negli anni si è progressivamente invertita la proporzione fra infarto ed angina instabile come causa di ricovero in unità di terapia intensiva coronarica. Facendo riferimento ai dati del registro del Montreal Heart Institute, fra i pazienti ricoverati nelle unità di cura coronariche per SCA, la diagnosi di ammissione era quella di infarto nel 65% dei casi ed angina instabile nel 35% nel 1985, mentre la proporzione era quasi capovolta (70% angina instabile e 30% infarto) nel 1998[3].

Studi più recenti, che utilizzano i nuovi criteri di definizione di infarto, fanno emergere inoltre la prevalenza delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTESCA) (angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST-NSTEMI) rispetto al classico infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) all'esordio. Nel GRACE pubblicato nel 2002, fra gli 11 543 pazienti esaminati la percentuale di STEMI è risultata pari al 30%, quella di NSTEMI 25% e di angina instabile 38% (nel 7% dei casi la diagnosi finale escludeva una SCA). Ma in particolare, l'incidenza di STEMI declinava con il progredire dell'età, passando dal 38% nei pazienti di età < 55 anni al 34, 30 e 29% rispettivamente per età > 55, 65 e 75 anni ed in misura reciproca aumentava la quota di angina instabile/NSTEMI (Fig. 1)[1].

Aspetti prognostici

Sebbene vari interventi farmacologici antitrombotici (acido acetilsalicilico-ASA, eparina, inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, clopidogrel) si siano dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di complicanze, la prognosi sia a breve che a medio termine delle NSTESCA risulta tuttora gravata da un'incidenza di eventi gravi (morte, reinfarto, angina refrattaria, stroke) tutt'altro che trascurabile (anche se molto variabile, soprattutto in funzione della tipologia di pazienti considerati nei diversi studi) e questa constatazione ha provocato la maggior spinta allo studio della rivascolarizzazione meccanica in questa patologia.

Fino al 1998 non erano emersi dati definitivi dal confronto fra trattamento invasivo e conservativo: gli studi TIMI IIIB[4] e VANQWISH[5] (pur con follow-up ed endpoint differenti) non avevano dimostrato un significativo vantaggio dell'approccio interventistico.

Dal registro OASIS[6] risultava inoltre che, dal confronto fra paesi ad elevato e basso utilizzo di procedure interventistiche nelle NSTESCA, non vi erano significative differenze in termini di morte/infarto a 7 giorni (4.4 vs 4.9%) e a 6 mesi (10.5 vs 10.9%); tuttavia, nei paesi "interventisti" (Stati Uniti e Brasile) risultava significativamente ridotta l'incidenza di angina refrattaria sia precoce che tardiva (3.8 vs 5.6% a 7 giorni e 13.9 vs 20.1% a 6 mesi) mentre era sempre aumentata l'incidenza di stroke (0.50 vs 0.18% precoce e 1.9 vs 1.2% tardiva) e di complicanze emorragiche maggiori (0.96 vs 0.36% e 1.9 vs 1.1%) rispetto ai paesi "conservativi" (Canada, Australia, Ungheria e Polonia). Confrontando poi i pazienti trattati presso centri che avevano o meno la disponibilità di una struttura di emodinamica, emergeva che a fronte di un maggior utilizzo del cateterismo e della rivascolarizzazione meccanica, non vi era invece alcuna differenza significativa in termini di outcome e complicanze (Fig. 2)[6].

Successivamente, invece, con il miglioramento dell'esperienza e dei presidi disponibili, due studi hanno dimostrato la superiorità della strategia invasiva (con ampio utilizzo dello stent) in termini di riduzione degli eventi precoci e tardivi.

Nel FRISC II[7] 3048 pazienti con NSTESCA venivano trattati con dalteparina in aggiunta alla terapia standard e quindi 2457 pazienti che non avevano fattori di alto rischio per procedure di rivascolarizzazione meccanica (e cioè età > 75 anni e pregresso bypass aortocoronarico) venivano randomizzati ad una strategia invasiva o conservativa (in questi ultimi la rivascolariz-

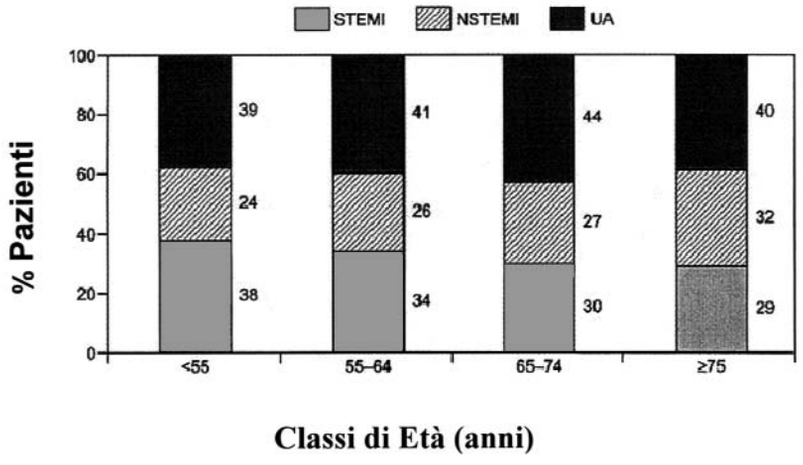

Figura 1. *Distribuzione delle varie sindromi coronariche acute per classi di età. NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; UA = angina instabile. Da Steg et al.[1], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:32:53

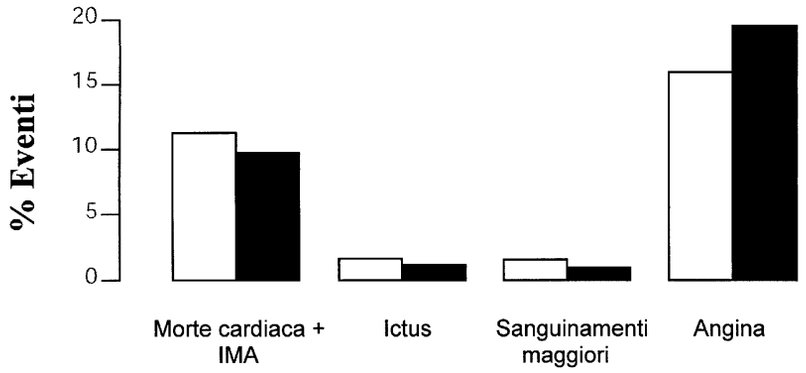

Figura 2. *Prevalenza di eventi in centri dotati* (barre bianche) *o non dotati* (barre nere) *di laboratorio di emodinamica. IMA = infarto miocardico acuto. Da Yusuf et al.[6], modificata.*

zazione veniva eseguita solo in caso di angina refrattaria e ricorrente, marcata positività della prova da sforzo, infarto miocardico acuto). A 6 mesi l'incidenza di morte o infarto miocardico acuto era pari al 9.4% nei pazienti assegnati al braccio invasivo contro il 12.1% dei pazienti del braccio conservativo ($p < 0.031$) e tale guadagno si manteneva anche a distanza di 1 anno. Tali risultati indicavano quindi che l'applicazione di una strategia invasiva (dilazionata) in pazienti con NSTESCA precedentemente trattati con le eparine a basso peso molecolare, ASA, nitrati e betabloccanti era preferibile ad una strategia routinariamente conservativa.

Nel trial TACTICS-TIMI 18[8], 2220 pazienti ricevevano un trattamento antitrombotico con ASA, eparina e anti-glicoproteina IIb/IIIa (tirofiban) e venivano quindi randomizzati ad un trattamento invasivo precoce (angiografia entro 48 ore ed eventuale rivascolarizzazione secondo l'anatomia coronarica) o conservativo. A 6 mesi l'incidenza dell'endpoint combinato di morte/infarto/riospedalizzazione per SCA risultava pari a 15.9% nel gruppo assegnato alla strategia invasiva rispetto al 19.4% del gruppo conservativo ($p = 0.025$); anche considerando solo l'incidenza di morte e infarto miocardico acuto era confermata una differenza a favore del gruppo invasivo (7.3 vs 9.5%, $p < 0.05$). Tuttavia il vantaggio in termini di outcome era osservato solo nei pazienti a rischio elevato (aumento significativo della troponina serica, presenza di alterazioni del tratto ST, TIMI risk score > 3) mentre si perdeva nei pazienti a più basso rischio.

Attualmente, in base ai dati dei più recenti registri e dell'insieme dei più importanti studi sulle NSTESCA, si può stimare che globalmente la mortalità intraospedaliera si aggiri intorno al 5% per NSTEMI e al 3% per angina instabile, e l'incidenza globale nelle NSTESCA di morte e reinfarto a 30-42 giorni vari fra il 10 ed il 18%.

Tipo e cronologia degli eventi

Fra i vari studi esistono differenze per quanto riguarda l'endpoint primario valutato che spesso è combinato ed il termine temporale per la valutazione della prevalenza di eventi. Accade così che non sia sempre distinguibile l'incidenza della mortalità in sé rispetto ad altri eventi, e nella maggior parte degli studi vengono valutate insieme quantomeno la mortalità e l'infarto (o reinfarto) che poi spesso sono congiunti ad un altro evento maggiore (ischemia ricorrente o refrattaria, stroke, evento emorragico grave).

Da una recente valutazione dei dati dello studio CURE[9] in cui si indagava l'effetto precoce e tardivo della somministrazione del clopidogrel è possibile ricavare tuttavia alcuni dati riguardanti l'andamento fin dalle prime ore di ricovero e poi nelle prime giornate di degenza dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare/infarto non fatale/stroke rispettivamente nel gruppo di trattamento e nel gruppo placebo: risulta così che tale incidenza è pari a 4.3-5.4% a 30 giorni, 2.1-2.5% a 7 giorni, 1.1-1.4% a 3 giorni, 0.8-1.0% a 2 giorni, 0.4-0.5% ad 1 giorno, con un incremento lineare anche nelle prime ore dal ricovero. Questi dati dimostrano come l'incremento del rischio di eventi gravi descriva un andamento costante e non concentrato nelle prime ore, e si mantenga accettabilmente basso fino al secondo-terzo giorno.

Stratificazione del rischio ed efficacia del trattamento in funzione della classe di rischio

In base a dati anamnestico-clinici, elettrocardiografici e al dosaggio di marker miocardio-specifici è possibile inquadrare precocemente il paziente con NSTESCA in classi di elevato, moderato o basso rischio di eventi.

L'età > 75 anni rappresenta di per sé un fattore di elevato rischio di morte o infarto non fatale a breve termine. Altri indicatori di rischio elevato sono la presenza di crisi subentranti di angina nelle ultime 48 ore, angor persistente da oltre 20 min, segni di insufficienza ventricolare sinistra, terzo tono cardiaco, soffio da insufficienza mitralica di nuovo riscontro, ipotensione, bradicardia marcata o tachicardia, deviazioni del tratto ST durante angor a riposo, blocco di branca di nuovo riscontro, tachicardia ventricolare sostenuta, elevazione della troponina.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:32:53

Come noto il TIMI risk score[10] integra sette fattori di rischio indipendenti di tipo clinico, anamnestico, elettrocardiografico e bioumorale fornendo un punteggio di previsione del rischio di eventi: vengono considerati l'età ≥ 65 anni, la presenza di tre o più fattori di rischio cardiovascolare, la presenza già nota di stenosi coronarica, lo slivellamento del tratto ST di almeno 0.5 mm, la presenza di due o più attacchi anginosi nelle ultime 24 ore, l'uso di ASA da almeno 1 settimana, l'elevazione dei marker di danno miocardico. In base al numero di fattori presenti ed al relativo punteggio è possibile graduare il rischio dal 4.7 fino al 40.9%.

Nello studio di Antman et al.[11], la maggioranza dei pazienti (61%) si collocava nella fascia intermedia con la presenza di tre-quattro fattori ed un rischio di eventi (endpoint combinato di morte/infarto/necessità di rivascolarizzazione urgente per ischemia ricorrente) compreso fra 13.2 e 19.9% a 14 giorni; solo il 17% dei pazienti mostrava invece caratteristiche di rischio nettamente elevato per la positività di cinque criteri o più.

Particolare risalto ai fini prognostici ha indipendentemente acquisito la valutazione dei livelli serici di troponina (I o T), virtualmente assente nel normale. Non solo la positività di questo marker di miocardionecrosi si associa ad un maggior rischio di eventi, ma la mortalità a 42 giorni è proporzionale ai livelli di proteina rilevata passando dall'1% per livelli massimi di troponina < 0.4 ng/ml al 7.5% per dosaggi ≥ 9 ng/ml, con un incremento piuttosto lineare[11].

La terapia aggressiva sia farmacologica con anti-glicoproteina IIb/IIIa che di rivascolarizzazione meccanica precoce con intervento coronarico percutaneo (PCI) ha dimostrato un vantaggio significativo solo nei pazienti in cui il profilo di rischio risultava elevato per la positività della troponina e/o TIMI score ≥ 4 (Fig. 3)[5].

Aspetti particolari dei trattamenti nell'anziano

Nel paziente anziano le complicanze (neurologiche in particolare) legate a procedure di angiografia coronarica e PCI sono intuitivamente aumentate per la presenza di più grave ed estesa patologia ateromasica interessante sia i grandi vasi che le coronarie ed i vasi cerebrali, di maggior labilità emodinamica con aumentato rischio di ipotensione anche severa durante procedura e di maggior suscettibilità a complicanze emorragiche e renali. In particolare, la mortalità secondaria a procedure di angioplastica coronarica è sensibilmente aumentata rispetto alla popolazione più giovane e si attesta intorno a valori di 1-2% nei pazienti senza infarto miocardico acuto, raggiungendo valori ben più elevati (oltre 10%) in caso di PCI nelle prime ore di infarto[12].

Come già detto precedentemente, nello studio FRISC II l'età > 75 anni rappresentava un criterio di esclusione dalla randomizzazione a procedure di rivascolarizzazione perché tale procedura era considerata a rischio nettamente aumentato in tali pazienti.

In un recente studio condotto specificamente su pazienti anziani con cardiopatia ischemica cronica sintomatica e randomizzati a terapia medica ottimizzata o PCI si è documentato che la rivascolarizzazione meccanica non incideva sostanzialmente sulla mortalità e l'incidenza di infarto miocardico acuto ad 1 anno, migliorava però la qualità di vita riducendo gli eventi cardiovascolari globalmente considerati ed in particolare l'ischemia ricorrente ed i ricoveri per rivascolarizzazione[13].

Per quanto riguarda poi la terapia con anti-glicoproteina IIb/IIIa, esaminando i dati cumulativi degli studi EPIC-CAPTURE-EPILOG-EPISTENT emerge che l'incidenza di sanguinamenti maggiori è nettamente aumentata nei pazienti con età > 70 anni, con valori doppi rispetto ai pazienti con età < 55 anni[14].

Conclusioni

Bisogna sottolineare anzitutto come la maggior parte degli studi disponibili non si riferisce a soggetti anziani, anzi spesso utilizza l'età avanzata come criterio discriminante per escludere dalla sperimentazione.

Consci di questo limite allo stato attuale delle conoscenze appaiono abbastanza definiti alcuni aspetti che possono guidare la nostra condotta:

- la terapia invasiva precoce riduce significativamente gli eventi nei pazienti che già all'ingresso presentano un profilo di rischio elevato;
- la maggioranza dei pazienti con SCA si situa in una fascia intermedia di rischio e l'età avanzata, rappresentando di per sé un elemento prognostico sfavorevole a parità

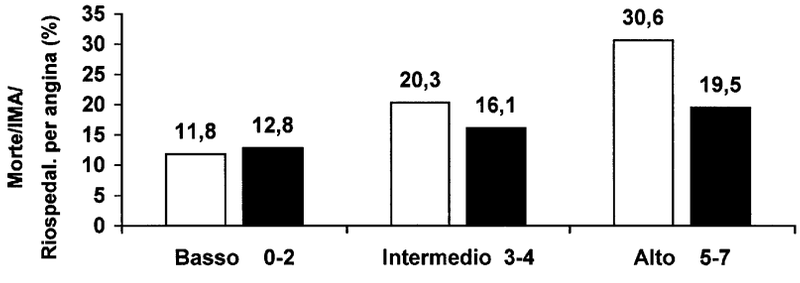

Figura 3. *Eventi cardiaci avversi maggiori in funzione della classe di rischio TIMI e del trattamento conservativo* (barre bianche) *o invasivo* (barre nere). *IMA = infarto miocardico acuto. Da Boden et al.[5], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Tue, 08 Jul 2025, 07:32:53

di altre variabili, figura fra i fattori che determinano il livello di rischio;
• le attuali strategie farmacologiche antitrombotiche si sono dimostrate efficaci fin dalle prime ore del ricovero e sembra che l'incidenza di mortalità sia globalmente accettabile fino a 48-72 ore;
• gli anziani dimostrano un maggior rischio di mortalità e complicanze secondario a PCI.

Sulla base di questi presupposti, nel paziente anziano con NSTESCA, che non presenti all'ingresso un significativo incremento della troponina o fattori clinici chiaramente indicativi di elevato rischio, ci sembra preferibile un atteggiamento inizialmente conservativo ma con stretto monitoraggio clinico-strumentale-bioumorale possibilmente in ambiente di cure intensive, subordinato ad un'eventuale procedura di rivascolarizzazione e ad una più prolungata e completa valutazione.

Tale atteggiamento, tuttavia, al momento è dettato prevalentemente dal buon senso, e sono attesi nuovi studi che valutino la specifica problematica delle SCA nel paziente anziano o molto anziano, giungendo così all'identificazione di più corretti parametri di valutazione di una scala del rischio clinico globale e non semplicemente cardiologico e della condotta terapeutica più efficace nelle varie classi.

Bibliografia

1. Steg PG, Golberg RJ, Gore JM, et al, for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol 2002; 90: 358-63.
2. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 736-41.
3. American Heart Association. Heart and stroke facts. AHA Supplement, 1996: 1-23.
4. Effects of tissue plasminogen activator and comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89: 1545-56.
5. 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.
6. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Lancet 1998; 352: 507-14.
7. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999; 354: 708-15.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
9. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al, for the CURE Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003; 107: 966-72.
10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-42.
11. Antman EM, Tanasijevic MJ, 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.
12. Klein LW, Block P, Brindis RG, et al, for the ACC-NCDR Registry. Percutaneous coronary interventions in octogenarians in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry: development of a nomogram predictive of in-hospital mortality. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 394-402.
13. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy. One-year results of the randomized TIME trial. JAMA 2003; 289: 1117-23.
14. Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. Drugs Aging 2000; 16: 179-87.