

Angina instabile: stratificazione prognostica precoce come guida al trattamento. L'opinione del cardiologo clinico

Marcello Galvani*§, Francesca Ghezzi*, Donatella Ferrini*§, Simona Sorbello§, Alessandro Ramberti§, Filippo Ottani**§

*Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì, **Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Bentivoglio (BO)

§Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Myriam Zito Sacco, Forlì

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 18S-20S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Galvani

Unità di Ricerca
Cardiovascolare
Fondazione Myriam
Zito Sacco
Piazza Fratelli Ruffini, 6
47100 Forlì
E-mail: galvanim@tin.it

Introduzione

Con il termine di sindrome coronarica acuta (SCA) si comprende uno spettro di manifestazioni cliniche che includono l'infarto miocardico con ST elevato e le SCA senza persistenza di ST elevato, vale a dire l'angina instabile e l'infarto miocardico non Q.

In questo lavoro si prende in considerazione la stratificazione precoce del rischio nella seconda categoria di pazienti che è caratterizzata da un meccanismo fisiopatologico comune: la rottura o l'erosione della placca coronarica, con diversi gradi di sovrapposizione trombotica e di embolizzazione distale¹.

Questi pazienti sono a rischio elevato di infarto miocardico e di morte, valutato tra l'8 e il 16% a 30 giorni. Se da un lato il trattamento ottimale dei pazienti con infarto miocardico a ST elevato è piuttosto ben definito, quello del paziente con SCA senza persistenza di ST elevato resta ancora controverso, in parte per la natura eterogenea di questa condizione clinica.

Recenti progressi sono stati fatti nel trattamento di questi pazienti con l'introduzione di agenti antitrombotici più aggressivi, quali gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, e con il miglioramento delle tecniche di interventistica coronarica percutanea.

Tuttavia in molti centri la rivascolarizzazione immediata non è facilmente effettuabile e non sono neppure da trascurare il costo e l'incidenza di eventuali complicanze emorragiche dei trattamenti antitrombotici più potenti.

È perciò evidente quanto sia importante l'elaborazione di un algoritmo di stratifica-

zione del rischio, oggettivo e facile da applicare, in grado di identificare i pazienti che possono essere trattati con terapia conservativa (per i quali una strategia aggressiva avrebbe vantaggi relativi a fronte del rischio correlato), ed i pazienti che, essendo ad alto rischio di complicanze, necessitano di un trattamento aggressivo immediato.

Diagnosi e valutazione del rischio

La diagnosi di SCA si basa sull'anamnesi remota, sul tipo di presentazione clinica (caratteristiche del dolore, esame obiettivo), sull'elettrocardiogramma (ECG) e sulla valutazione dei marcatori biochimici di danno miocardico.

Il momento dell'inquadramento diagnostico coincide già con l'inizio della valutazione prognostica del profilo di rischio individuale del paziente.

Il sesso maschile, l'età e il diabete sono associati a forme più severe della malattia coronarica, pertanto con maggior rischio di prognosi sfavorevole.

Aspetti clinici

La SCA si presenta con un'ampia varietà di sintomi. Il quadro clinico classico è caratterizzato da angina prolungata (> 20 min) a riposo, da angina da sforzo all'esordio (angina *de novo*: classe CCS III), o da recente destabilizzazione di angina stabile con severità ingravescente (almeno classe CCS III).

Le caratteristiche cliniche e il tempo intercorso dal più recente episodio ischemico, oltre alla presenza di angina a riposo e al tipo di risposta al trattamento medico, forniscono importanti informazioni prognostiche². Ad esempio, la classificazione proposta da Braunwald che si basa su questi criteri clinici, è utile non solo per inquadrare il paziente in categorie omogenee dal punto di vista fisiopatologico, ma anche per definirne la prognosi³.

Esame obiettivo

Come è noto, l'esame obiettivo è spesso normale. Questo deve far escludere la genesi non cardiaca del dolore toracico, o altre malattie cardiache non ischemiche (pericardite, cardiopatie valvolari). È fondamentale invece cercare i segni di instabilità emodinamica. La presenza di ipotensione arteriosa e/o di rantoli polmonari (classe Killip > 1) è una modalità non frequente di presentazione di una SCA al momento del ricovero ospedaliero: tuttavia il riscontro di tali segni indica con elevata specificità una prognosi sfavorevole⁴.

Elettrocardiogramma

L'ECG a riposo è fondamentale nel sospetto di una SCA. Permette subito di evidenziare diagnosi alternative quali pericardite, embolia polmonare o cardiomiopatie. Il raffronto con ECG precedenti, se disponibili, è molto utile e indicativo specie nei pazienti con patologia cardiaca concomitante (ad esempio ipertrofia ventricolare sinistra, pregresso infarto miocardico).

Lo slivellamento del tratto ST > 0.5 mm e l'onda T negativa > 1 mm sono i più affidabili indicatori elettrocardiografici di instabilità della malattia coronarica.

Alterazioni non specifiche del segmento ST e dell'onda T < 1 mm sono invece meno specifiche. Un ECG del tutto normale non esclude tuttavia la possibilità di una SCA.

L'ECG è fondamentale non solo per la diagnosi ma anche per la prognosi. I pazienti con tratto ST sottoslivellato hanno un rischio più alto di eventi cardiaci successivi rispetto all'inversione isolata dell'onda T che, a sua volta, è indice di rischio maggiore rispetto a un ECG normale al momento del ricovero ospedaliero⁵.

Nella cardiopatia ischemica instabile circa i due terzi di tutti gli episodi ischemici sono silenti, quindi difficilmente rilevabili con l'ECG a riposo. Il riscontro di ischemia silente, che può essere individuata con il monitoraggio continuo del tratto ST, ha un importante impatto prognostico a breve termine⁶.

Marcatori biochimici di danno miocardico

Le troponine cardiache I e T sono i migliori marker di necrosi miocardica perché sono indicatori di danno

miocardico più sensibili e specifici rispetto ai tradizionali "enzimi cardiaci" (creatinchinasi e creatinchinasi-MB).

La troponina compare nel sangue periferico dopo circa 3-4 ore dall'infarto miocardico e persiste elevata fino a 2 settimane. La misurazione delle troponine permette l'individuazione di danno miocardico in circa un terzo dei pazienti con angina instabile anche in assenza di alterazioni minime della creatinchinasi-MB. A tal fine il campionamento della troponina va ripetuto nelle prime 6-12 ore dal momento del ricovero.

I risultati di una recente metanalisi hanno definitivamente accertato che i pazienti con SCA ed elevati livelli di troponina hanno una prognosi più sfavorevole a breve e lungo termine, rispetto ai casi troponina-negativi⁷.

Marker di attività infiammatoria

L'incremento del fibrinogeno e della proteina C reattiva sono considerati indicatori di rischio nelle SCA, sebbene i dati non siano sempre consistenti. La proteina C reattiva è una proteina della fase acuta prodotta a livello epatico dalla stimolazione delle citochine: il suo incremento è risultato predittivo di eventi avversi in una popolazione altamente selezionata di pazienti con angina instabile⁸. Il valore predittivo a breve termine della proteina C reattiva nella popolazione generale dei pazienti con SCA è tuttavia inferiore rispetto a quello della troponina. Questo si spiega in parte per la risultanza di molteplici meccanismi che possono provocare incrementi della proteina C reattiva in corso di cardiopatia ischemica instabile, come la progressione dell'instabilità della placca aterosclerotica e l'estensione del danno miocardico. È stato invece chiaramente dimostrato che la proteina C reattiva è un forte predittore della mortalità a lungo termine. La misurazione della proteina C reattiva è particolarmente significativa se associata ai livelli di troponina, in quanto può indicare un aumentato rischio di eventi cardiaci in pazienti con test della troponina negativo⁹.

Marker di coagulazione

La misurazione dei marker di attivazione dell'emostasi può essere importante per la stratificazione del rischio in quanto l'attivazione di certi peptidi può riflettere la tendenza alla progressione della trombosi coronarica. La correlazione tra aumentata formazione di trombina e prognosi sfavorevole nell'angina instabile, evidenziata in alcuni trial¹⁰, non è stata tuttavia confermata da tutti. Anche sul versante dello studio della fibrinolisi mancano al momento dati definitivi sulla relazione tra incrementi dei livelli di D-dimero, il principale dei prodotti di degradazione della fibrina stabilizzata, e la prognosi dei pazienti con SCA.

Stratificazione del rischio: un approccio integrato

Il numero di indicatori prognostici disponibili per una rapida stratificazione del rischio nelle SCA è elevato. Come già illustrato, la lista comprende diversi fattori clinici, elettrocardiografici e biochimici.

Tuttavia l'importanza relativa di ogni singolo indicatore di rischio può essere estremamente variabile in relazione a vari fattori: la stretta relazione tra indicatore e meccanismi responsabili di una prognosi sfavorevole, la tipologia della popolazione studiata, il numero dei pazienti, le caratteristiche oggettive e soggettive degli indicatori, e così via.

Un notevole progresso nel campo è rappresentato dall'elaborazione di score di rischio clinici che attribuiscono un punteggio ad una serie di variabili predittive di eventi nella popolazione studiata. La somma dei singoli punteggi è un numero che riassume il profilo di rischio del singolo individuo. Uno score di rischio che è entrato rapidamente nella pratica clinica è quello del gruppo TIMI, elaborato sulla base dei dati degli studi ESSENCE e TIMI 11B¹¹. Lo score è composto dalla somma di sette variabili (età > 65 anni, tre o più fattori di rischio, due o più episodi anginosi nelle 24 ore precedenti il ricovero, precedente documentazione angiografica di coronaropatia significativa, uso di aspirina nei 7 giorni precedenti il ricovero, slivellamento del tratto ST all'ECG, elevazione dei marcatori cardiaci al momento del ricovero) alle quali viene attribuito il punteggio di 1 se presenti e di 0 se assenti. Lo score quindi può variare da 0 a 7. I pazienti con score 0-2 vengono considerati a basso rischio, quelli con score 3-4 a rischio intermedio, quelli con score 5-7 a rischio alto. Applicando questo score è stato recentemente dimostrato che i pazienti a rischio intermedio o alto beneficiano di un trattamento antitrombotico aggressivo e di rivascolarizzazione immediata¹². Tuttavia la capacità predittiva di questi modelli è relativamente limitata e, allo stato attuale, vanno utilizzati solamente come supporto all'inquadramento prognostico iniziale del paziente.

È possibile che l'integrazione dei marker bioumorali all'interno degli score di rischio clinico possa migliorare la predittività di questi modelli e diventare parte integrante della gestione del paziente con SCA.

Bibliografia

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
2. 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.
3. Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
4. Galvani M, Marzalani M, Bologna F. Validazione prospettica della classificazione di Braunwald dell'angina instabile: risultati dell'indagine AI-CARE. (abstr) *G Ital Cardiol* 1996; 26 (Suppl I): 26.
5. Nyman I, Areskog M, Areskog N, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.
6. Langer A, Freeman M, Armstrong P. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1496-502.
7. Ottani F, Galvani M, Panteghini M, et al. Ruolo dei marcatori biochimici di danno miocardico nella pratica clinica: diagnosi di infarto e stratificazione del rischio. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 54-64.
8. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 33: 417-24.
9. Heeschen C, Hamm CW, Bruegger J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-42.
10. Ardissino D, Merlini PA, Gamba G, et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9.
11. 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.
12. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. 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; 334: 1879-87.