

Stratificazione prognostica nel paziente con angina pectoris instabile

Cesare Proto
U.O. Cardiologia Casa di Cura S. Anna - Brescia

Riassunto

Per angina instabile (U.A.) deve considerarsi un'ampia gamma di manifestazioni cliniche caratterizzate da dolore toracico di tipo ischemico ed alterazioni dell'ecg. Comune denominatore l'assenza di sopraslivellamento stabile del tratto ST. Il quadro clinico è quello dell'IMA non Q se la troponina è elevata. La stratificazione del rischio viene valutata in rapporto ai predittori clinici quali l'età, il sesso, i fattori di rischio cardiovascolari, le comorbidità, i precedenti ischemici, le caratteristiche del dolore ed i predittori strumentali quali l'ecg, l'ecocardiogramma ed i marcatori biochimici. La strategia terapeutica attuale è quella di un "atteggiamento aggressivo" o di "vigile attesa" in presenza o assenza di predittori di rischio.

Premessa

Di recente è stato presentato un documento congiunto della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'American College of Cardiology¹ (ACC) col quale è stata proposta una nuova definizione e classificazione delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) basata sull'aspetto elettrocardiografico e sulla positività o meno degli enzimi cardiaci. Secondo la classificazione dell'ESC/ACC le sindromi coronariche acute possono essere suddivise in sindromi (Tab. 1):

A) Con sopraslivellamento del tratto ST.
B) Senza sopraslivellamento del tratto ST.

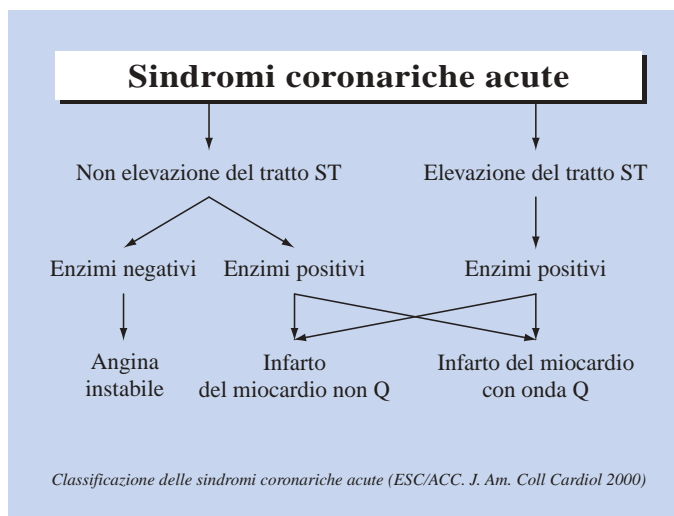
La maggior parte dei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST sviluppano un infarto acuto del miocardio con onda Q (IMA Q), mentre solo una piccola parte un infarto non Q (IMA non Q). La maggior parte dei pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST svilupperà angina instabile (UA), se troponina normale o infarto non Q (IMA non Q), se presente aumento di troponina, mentre solo una piccola percentuale svilupperà un infarto Q (IMA Q)². Fino ad alcuni anni or sono, quando le troponine non erano ancora in auge per le sindromi coronariche acute senza persistente sopraslivellamento del tratto ST venivano identificate due categorie in base al comportamento del CK - MB: i pazienti con CK - MB aumentata venivano etichettati come infarti non Q (poi detti NSTEMI, di "Non - ST - Elevation - Myocardial - Infarction") ed i pazienti con CK - MB normale venivano etichettati come

angina instabile (UA). Con l'affermarsi delle troponine come indicatori prognostici più sensibili, i pazienti con angina instabile vennero suddivisi in due sottogruppi quelli con aumento delle troponine (troponine +) "ad alto rischio", e quelli con troponine non aumentate (troponine =) "a basso rischio".

I pazienti ad alto rischio così identificati costituiscono il 30-40% del totale di quelli senza aumento della CK - MB³. Nella nuova classificazione della Consensus (ESC/ACC) i pazienti senza aumento della CK-MB ma con aumento delle troponine (precedentemente considerate angine instabili ad alto rischio) vengono classificati infarti miocardici non ST - elevato (NSTEMI).

Quindi la più importante classificazione delle S.C.A. si basa su una semplice divisione dicotomica dell'ECG, in cui la presenza di sopraslivellamento del tratto ST pone l'indicazione ad un tentativo immediato di riaprire l'arteria colpevole dell'ischemia acuta, mentre la sua assenza suggerisce l'opportunità di una stabilizzazione farmacologica, prima di ulteriori scelte terapeutiche. La definizione più

appropriata dell'angina instabile/infarto non Q è quella di un quadro clinico che racchiude un ampio spettro di situazioni caratterizzate da dolore toracico di natura ischemica, associato o meno ad alterazioni biochimiche esprimenti una piccola necrosi miocardica. Questa ampia gamma di manifestazioni cliniche racchiuse in questa definizione può avere diverso significato prognostico ed espressioni elettrocardiografiche differenti, tuttavia con un unico denominatore comune rappresentato dall'assenza di sopraslivellamento stabile del segmento ST.

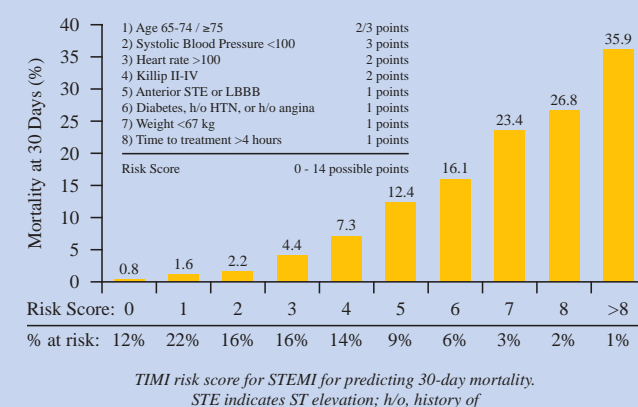


Tab. 1

Stratificazione del rischio

A partire dal 1985, la disponibilità dei database dei grandi trial delle terapie trombolitiche ha migliorato le nostre conoscenze sulla stratificazione di rischi nei pazienti con IMA e sopraslivellamento del tratto ST, permettendo lo sviluppo di modelli predittivi multivariati (Tab. 2). Solo di recente, invece, i database sulle sindromi senza sopraslivellamento ST hanno raggiunto dimensioni tali da permettere lo sviluppo di modelli altrettanto potenti, grazie all'esplosione delle conoscenze nella terapia anti-trombotica e ai trial di confronto tra strategie invasive verso inizialmente conservative. I principali database che hanno generato modelli predittivi sono quelli degli studi FRISC⁴ GUSTO II B⁵ PURSUIT⁶⁻⁷ OASIS II⁸ e ESSENCE (TIMI II B)⁹. Una valutazione mirata delle condizioni cliniche del paziente e della storia clinica ha un valore elevato predittivo nell'identificare pazienti a rischio più elevato. I predittori clinici di mortalità ad un anno, sono molto simili nelle sindromi coronariche acute con o senza sopraslivellamento del tratto ST¹¹. Nell'angina instabile/NSTEMI è estremamente importante eseguire una stratificazione prognostica precoce nel singolo paziente allo scopo di identificare i casi nei quali la probabilità di progressione verso l'IMA e/o la morte improvvisa è maggiore. La valutazione del profilo di rischio dovrebbe esse-

Morrow et al TIMI Risk Score for STEMI



Tab. 2

Classificazione dell'angina instabile

Severità

Classe I: angina da sforzo, CCS III < mesi
Classe II: angina a riposo subacuta > 48 ore
Classe III: angina a riposo acuta < 48 ore

Circostanze cliniche

Classe A: Secondaria ad aumentata richiesta: anemia, infezione, febbre, ipotensione, tachiaritmie, tireotossicosi, insufficienza respiratoria
Classe B: Primaria
Classe C: Postinfartuale < 2 settimane da IMA

Intensità del trattamento

1: Assenza di trattamento o trattamento minimo per via orale
2: Dosi convenzionali di beta -bloccanti, calcioantagonisti, nitroderivati
3: Massime dosi tollerate dei precedenti farmaci comprensivi nitroderivati ev

Tab. 3

Predittori di rischio nell'angina instabile

- ETÀ
- SESSO
- FATTORI DI RISCHIO CV (Dislipidemia, IA ecc.)
- COMORBILITÀ (Diabete Mellito, Patologia Polmonare, Insufficienza Renale)
- PRECEDENTE PATOLOGIA ISCHEMICA (Angina, PTCA, By-pass a.c., Ictus, Stenosi Carotidea)
- CARATTERISTICHE DEL DOLORE

Tab. 4

re un processo continuo, aggiornato in funzione dei dati clinici e strumentali emersi nel corso dell'iter diagnostico.

La valutazione complessiva di tutti i parametri è indispensabile per una corretta quantificazione del profilo prognostico non essendo ancora identificato un singolo indicatore in grado di definire adeguatamente il rischio globale del paziente.

La nota classificazione dell'angina instabile di Braunwald¹⁰⁻¹² (Tab. 3) basata sulla severità dei sintomi, circostanze cliniche e intensità al trattamento non è altro che un tentativo di stratificazione del rischio, che mirava ad inserire i pazienti in gruppi omogenei.

Tuttavia le varie classi hanno dimostrato prognosi differenti in rapporto a vari predittori di rischio che possono essere così considerati (Tab. 4).

Età: è un incremento del rischio in rapporto all'età.

È un debole predittore prima dei 65 anni, assume significato maggiore oltre 70 anni (39% per ogni decade).

Sesso: femminile ha una prognosi peggiore all'analisi univariata; il sesso maschile risulta penalizzato all'analisi multivariata.

Fattori di rischio cardiovascolare: la presenza nella storia clinica di tabagismo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, non sembrano associarsi a differenti probabilità di eventi maggiori.

Comorbidità: importanti variabili prognostiche peggiorative sono rappresentate da diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale. **Precedenti ischemici:** Angina pectoris, PTCA, By-pass A-C, ictus cerebrali, patologia carotidea si associano ad una incidenza di eventi maggiori più elevata.

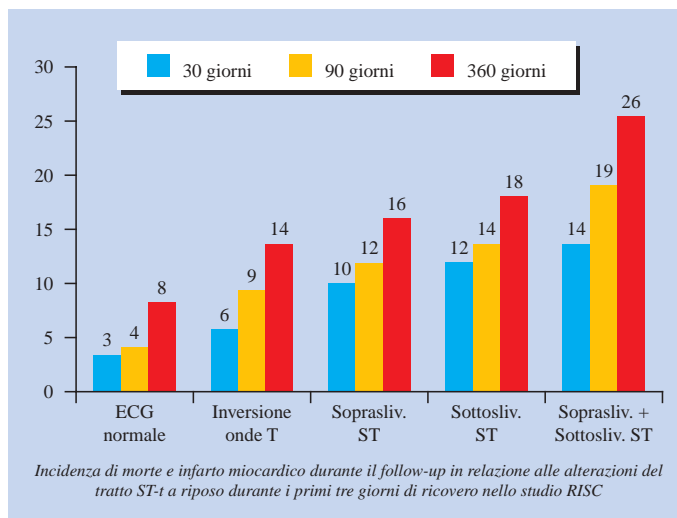
Caratteristiche del dolore: a riposo e/o ricorrenti è associato a rischio più elevato, così pure la durata ed il numero degli attacchi ischemici. Recidiva del dolore o persistenza durante terapia il rischio di eventi maggiori va oltre il 50%.

È stata utilizzata la classificazione di Braunwald con un punteggio da 1 a 6 per ciascuna situazione contemplata in base alle circostanze e intensità del dolore.

Ma i predittori di rischio da valutare con attenzione al momento dell'impatto col paziente sono i predittori strumentali quali:

- Elettrocardiogramma (ECG).
- Ecocardiogramma.
- Marcatori Biochimici: emostasi, infiammazione e danno tissutale.

ECG: La valutazione del tracciato risulta ancora il miglior predittore di rischio. Con un ECG normale (Tab. 5) nei primi tre giorni, la previsione di eventi maggiori (IMA - Morte improvvisa) è del 7,6%, con una onda T invertita del 13,6% con un sottoslivellamento ST del 18% e con associato sopraslivellamento 25%. Nuove onde T negative o positivizzazione di onda T negativa, senza modificazione del tratto ST sono espressioni di basso rischio. A sei mesi di follow-up il gruppo con inversione dell'onda T mostrava la più bassa incidenza di eventi a 6 mesi (8,1%), con sopraslivellamento del tratto ST una incidenza intermedia (12,3%) con sottoslivellamento ST una incidenza maggiore (15,4%), sovrapponibile a quella con associato sopraslivellamento (15,7%)⁵.



Tab. 5

Mortalità ad un anno (Studio PARAGON. A applicato al GUSTO IIB)

Sottoslivellamento ST	Mortalità
≥ 2 mm	13,4%
= 1 mm	7,8%
=	2%

Tab. 6

Questi dati confermavano quanto era emerso dallo Studio RISC⁴ in 911 pazienti nei quali la stratificazione del rischio era stata effettuata in base al solo ECG al momento del ricovero per angina instabile. Importante, inoltre, è l'analisi quantitativa del sottoslivellamento del tratto ST, come dimostrato nello Studio PARAGON.A applicato allo Studio GUSTO II B¹⁴⁻¹⁵ (Tab. 6).

Ecografia: l'esame ecografico deve essere attuato il più precocemente possibile in quanto la presenza di disfunzione del ventricolo sinistro ha notevole importanza nell'evoluzione clinica.

Marcatori Biochimici (Tab. 7): numerosi studi prospettici hanno evidenziato la possibilità di migliorare la valutazione prognostica precoce con i nuovi marcatori biochimici.

I marcatori di emostasi quali il fibrinopeptide, i prodotti di degradazione della fibrina ed il fibrinogeno pur dimostrando aver valore prognostico indipendente e addizionale, non hanno trovato ancora valore diagnostico pratico. La proteina C reattiva quale marker non specifico dell'infiammazione può essere presente in concentrazione elevata nell'ampio spettro della malattia aterosclerotica coronarica pur dovendo considerare il suo incremento come valore prognostico autonomo e addizionale rispetto alla troponina T sulla mortalità a 14 giorni nel TIMI II A. Tra i marcatori di danno tissutale miocardico la sequenza aminoacidica delle troponine T ed I proveniente dal muscolo cardiaco è diversa da quella del muscolo scheletrico, pertanto un suo innalzamento deve essere considerato come danno miocardico necrotico utile specialmente in presenza di ECG confondente come nel blocco di branca Sx o da ritmo di pace-maker. Valori al di sopra delle normalità debbono far porre diagnosi di necrosi, anche minima, e la stratificazione diagnostica sarà da porre nell'ambito dell'IMA non Q.

Atteggiamento terapeutico in base al rischio

La stratificazione prognostica del rischio è importante per le scelte decisionali anche a livello di Pronto Soccorso e/o UTIC quali¹⁶:

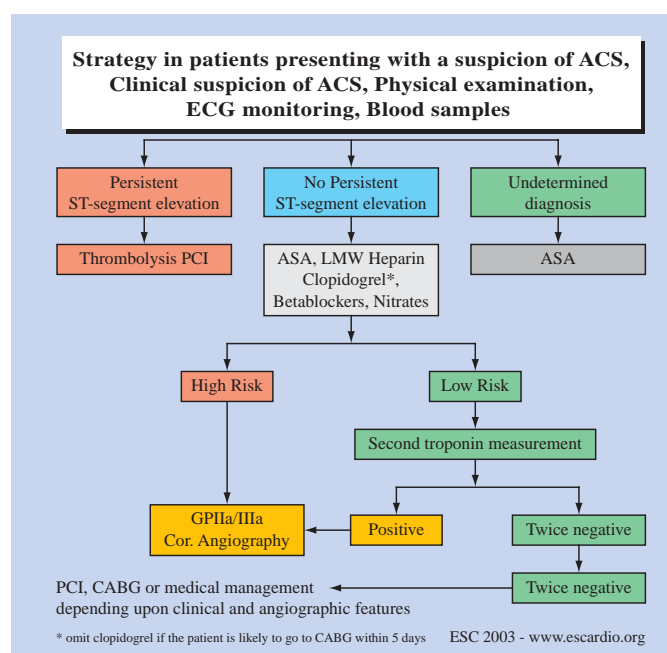
- Necessita di ricovero ospedaliero.
- Trasferimento in UTIC.
- Scelta del trattamento.
- Ricorso a coronarografia e rivascularizzazione.

Gli studi recenti sulle strategie terapeutiche ottimali nell'angina instabile hanno evidenziato il vantaggio di una stratificazione precoce del rischio, passando da un atteggiamento prudente di "vigile attesa"¹⁶ ad un comportamento più aggressivo e precoce, specie nei soggetti a maggior rischio. Solo pochi anni or sono il cardiologo si proponeva, con tutti i presidi farmacologici disponibili, di raffreddare la sintomatologia e poi attuare con i vari stress test la stratificazione. Oggi con la valutazione dei vari predittori di rischio clinici, strumentali e biomorali è possibile individuare i soggetti che necessitano di un trattamento aggressivo. Ci sembra opportuno, in tal senso, proporre la seguente flow-chart proposta a Vienna al Congresso dalla Società Europea di Cardiologia (30 agosto - 2 settembre 2003) (Tab. 8).

Marcatori biochimici nell'ischemia cardiaca

Marcatori di emostasi:	Fibrinopatie (FPA) Prodotti di degradazione della fibrina (xI-fdPs) Fibrinogeno
Marcatori di infiammazione:	Proteina C reattiva (PCR)
Marcatori di danno tissutale:	Troponina T Troponina I CK-MB

Tab. 7



Tab. 8

Bibliografia

1. Antman E, Bassand JP et al: Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction: J. Am Coll Cardiol 2000; 36: 359-69
2. De Marco E., Crea F.: Calano gli infarti Q e aumentano i non Q: quali le cause e le conseguenze? Conoscere e curare il cuore 2003; 20: 109-115.
3. Geraci E: Si va verso una ridefinizione dell'infarto? Conoscere e curare il cuore 2003; 20: 299-316
4. Nyman I, Areskoj M et al: Very early risk stratification by electrocar-

5. Savonitto S, Ardissimo D et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes JAMA 1999; 281: 707-13
6. The Pursuit Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein II b/III A with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes N. Engl J. Med. 1998; 339: 436-477

7. Boersma E, Pieper KS et al: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9431 patients. Circulation 2000; 101: 2557-67
8. OASIS2 - "Investigastors effects of recombinant hirudin compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 429 -38
9. Antman EM, Cohen M et al: The TIMI risk score for unstable angina/non elevation - STEMI: a method for prognostication and therapeutic decision making. Jama 2000; 284: 835-42
10. Braunwald E et al: ACC/AHA Unstable Angina Guidelines: summary Article Circulation 2002 892-1899
11. Morrow D.A. et al: TIMI risk score for STEMI- Circulation 2000; 2031-37
12. Braumwald E: Unstable Angina. Circulation 1989; 80: 410-14
13. Campbell RWF, Wallentin L et al: Management strategy for a better outcome in unstable coronary artery disease. Clin Cardiol 1998; 21: 314-22
14. Kaul P, Fu Y et al: Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-II B J. Am Coll. Cardiol 2001; 38: 64-71
15. GUSTO II B Investigators N. Engl. J. Med. 1996;335: 775-82
16. De Servi S., Mandoni P et al: Strategia di "cure" e "tattiche" interventistiche nella angina instabile/infarto non Q Italian Heart J. Suppl. 3 2002;:943- 48

Testi consultati

1. Braunwald E: "Malattie del cuore. Trattato di medicina cardiovascolare" - Piccin V Edizione italiana sulla V Americana 1997 - Volume II pag 1859-1870
2. Braunwald E: "Atlante delle malattie cardiache" - 1999 Volume IV - Science Press Limited 34.42 Cleveland Street London
3. Trattato di Cardiologia (ANMCO) 2000 - Excerpta Medica Volume II - Cavallini C., Viani S., Angina pectoris instabile pag 1177-1221