

Studio osservazionale Coinvolgimento del miocardio remoto nel corso di infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST: le alterazioni ischemiche eterozonali all'elettrocardiogramma

Enrico Onnis¹, Ramona Stara¹, Christian Cadeddu¹, Gabriella Sole², Roberta Montisci¹,
Massimo Ruscazio¹, Luigi Meloni¹

¹Cattedra e Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Cagliari, ²CNR, Cagliari

Key words:
Electrocardiography;
Myocardial ischemia;
Myocardial infarction.

Background. It has been observed that in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) the presence of ST-segment depression (ST \downarrow) in heterozonal electrocardiographic leads (remote ST \downarrow) worsens the patient's prognosis. The aim of this study was to observe in an unselected population with a first STEMI the incidence of remote ST \downarrow and the risk factors related to this condition.

Methods. We evaluated retrospectively 350 patients with a first STEMI; we excluded from our analysis 139 patients because no data about their coronary anatomy was available. ST-segment depression in the heterozonal myocardium was considered significant if >0.1 mV at 60 ms from the J point, in at least two electrocardiographic leads.

Results. Patients were classified according to the presence (group I, 117 patients) or absence (group II, 94 patients) of remote ST \downarrow . The two groups did not differ for age, sex and coronary anatomy. In group I we found more heterozonal wall motion abnormalities than group II (32 vs 18%, $p = 0.018$). In this group there was a higher incidence of smokers (56 vs 33%, $p = 0.025$) and less patients were treated with statins when the STEMI occurred (6 vs 14%, $p = 0.047$). Patients with remote ST \downarrow had higher total cholesterol (214.6 ± 48.9 vs 192.3 ± 29.8 mg/dl, $p < 0.001$) and low-density lipoprotein cholesterol (138.7 ± 40.7 vs 123.2 ± 22.9 mg/dl, $p < 0.0001$) levels.

Conclusions. In patients with STEMI the presence of remote ST \downarrow is rather frequent, and seems to indicate a real heterozonal ischemia, independently of an epicardial coronary stenosis of the non-infarct-related artery. Remote ST \downarrow is associated with a higher incidence of risk factors related to microcirculatory dysfunction, such as cigarette smoking, a worse lipid profile and less protective factors, such as the use of statins prior to acute myocardial infarction.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (2): 115-122)

© 2007 AIM Publishing Srl

Introduzione

Ricevuto il 20 settembre 2006; nuova stesura il 3 gennaio 2007; accettato il 4 gennaio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Enrico Onnis

Corso Vittorio Emanuele,
404

09123 Cagliari

E-mail: eonnis@tiscali.it

La valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG) è un momento fondamentale nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente con dolore toracico¹. Infatti, è sulla presenza di alterazioni rilevabili con questa metodica che si basa la classificazione delle sindromi coronariche acute² o può essere prevista la risposta al trattamento trombolitico³.

È proprio nell'era trombolitica^{4,5} che, nell'infarto miocardico acuto (IMA) associato a sopralivellamento del tratto ST (STEMI), si è osservato un progressivo declino della mortalità intraospedaliera, grazie alla possibilità di raggiungere una rapida ed efficace ricanalizzazione della coronaria responsabile della necrosi (IRA). Ta-

le condizione è il presupposto necessario per ottenere la riperfusione del miocardio che consente di sottrarre alla necrosi una quantità variabile di miociti, con il conseguente recupero contrattile⁶. Sebbene tutti questi fenomeni avvengano nel territorio miocardico di pertinenza dell'IRA, durante la fase acuta dell'infarto è possibile osservare, con metodiche più sensibili dell'ECG, un coinvolgimento funzionale del miocardio remoto, rappresentato da quelle aree del muscolo cardiaco irrorato da vasi differenti dall'IRA⁷⁻⁹. Peraltro, alcuni trial^{10,11} hanno evidenziato che nello STEMI la concomitante presenza di un sottolivellamento in derivazioni diverse da quelle della sede dell'IMA (ST \downarrow remoto) si associa ad una peggiore prognosi.

Inoltre, dal punto di vista prognostico, risulta importante la risoluzione dell' $ST\downarrow$ remoto, conseguente agli interventi effettuati sull'IRA. Infatti, nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica coronarica (PTCA) primaria efficace (completa risoluzione del sopralivellamento), l'incompleta risoluzione del sottolivellamento eterozonale indica una peggiore prognosi¹².

Scopo di questa ricerca è stato quello di valutare in una popolazione non selezionata di pazienti al primo STEMI l'incidenza e le variabili associate alla presenza di un $ST\downarrow$ remoto, evidente nell'ECG di ingresso.

Materiali e metodi

Sono stati valutati tutti pazienti ricoverati per un primo STEMI, che presentassero all'ingresso un ECG correttamente interpretabile (escludendo quindi quelli con evidenza di blocco di branca sinistra completo, attivazione ventricolare indotta da pacemaker, preeccitazione ventricolare), ricoverati presso l'unità di terapia intensiva coronarica della Cattedra e Divisione di Cardiologia di Cagliari, nel periodo 1 gennaio 1999-31 dicembre 2002. Sono stati così identificati 425 pazienti; fra questi, 75 (18%) avevano avuto un precedente infarto e pertanto sono stati esclusi. Dei restanti 350, sono stati esclusi dall'analisi 139 pazienti (40%) perché non erano disponibili dati relativi all'anatomia coronarica. Sono stati quindi analizzati i dati relativi ai restanti 211 pazienti. La valutazione dell'ECG, effettuato nelle 12 derivazioni standard + V_3R , V_4R , V_7-V_8 , è stata effettuata da due esaminatori che valutavano il tracciato, indipendentemente dalla conoscenza del quadro clinico. La diagnosi elettrocardiografica di IMA è stata posta sulla base delle definizioni fornite dall'European Society of Cardiology/American College of Cardiology¹³: sopralivellamento persistente del tratto ST, al punto J, in 2 o più derivazioni contigue, >0.2 mV in V_1-V_3 o >0.1 mV in tutte le altre derivazioni. La conferma si è avuta dall'analisi seriata degli enzimi cardiaci (tipico andamento della curva enzimatica con incremento degli enzimi cardiaci, 2 volte rispetto ai valori normali). L'identificazione dell'IRA è scaturita dalla valutazione delle alterazioni elettrocardiografiche, dalle alterazioni della cinetica all'ecocardiogramma o alla ventricolografia e sulla base della coronarografia.

L' $ST\downarrow$ remoto è stato considerato significativo se >0.1 mV a 60 ms dal punto J, in almeno 2 derivazioni¹⁰. Nell'analisi non veniva considerato un sottolivellamento in D1 e aVL, in corso di sopralivellamento in sede inferiore (indicativo di "specularità" elettrocardiografica).

Sulla base dell'analisi dell'ECG si sono identificati due gruppi di pazienti, quelli che presentavano $ST\downarrow$ remoto (gruppo I, 117 pazienti) e quelli senza presenza di $ST\downarrow$ remoto (gruppo II, 94 pazienti). Dopo l'ingresso, i pazienti venivano sottoposti a ECG seriati, ad iniziare da quello effettuato 90 min dopo il trattamento ricanalizzante.

Tutti i pazienti erano sottoposti ad ecocardiogramma bidimensionale e color Doppler quanto prima, entro 24 h dall'insorgenza dell'infarto. L'ecocardiogramma veniva effettuato almeno un'altra volta prima della dimissione. Dal punto di vista ecocardiografico si è definito l'interessamento eterozonale quando erano presenti alterazioni della cinetica in segmenti non irrorati dall'IRA, secondo la topografia indicata dall'American Heart Association¹⁴. Un segmento veniva definito ipocinetico quando l'escursione del bordo endocardico era <5 mm e l'ispessimento parietale sistolico era $<30\%$; il segmento veniva definito acinetico quando era assente sia l'ispessimento sistolico che l'escursione del bordo endocardico. La valutazione ecocardiografica veniva effettuata dagli operatori senza che fosse a loro noto il quadro elettrocardiografico.

Tutti i pazienti venivano sottoposti a prelievi seriati degli enzimi cardiaci e degli esami ematochimici di routine; la valutazione dell'assetto lipidico era effettuata entro le prime 24 h dall'insorgenza dell'infarto. Il trattamento farmacologico, gli esami diagnostici e l'effettuazione dello studio emodinamico erano rimessi alle decisioni del medico curante, sulla base delle linee guida internazionali¹⁵.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili non continue sono state analizzate con il test del χ^2 , assumendo come significativi i valori di $p < 0.05$. Le variabili continue, invece, sono state analizzate mediante test non parametrico di Mann-Whitney. I dati sono stati espressi come media \pm DS.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti (Tabella 1)

I due gruppi di pazienti hanno mostrato caratteristiche simili, per quanto riguarda l'età media (gruppo I: 62.5 ± 13.2 anni, range 36-96 anni; gruppo II: 61.8 ± 11.9 anni, range 33-84 anni; $p = NS$) e il genere (gruppo I: maschi 76%, femmine 24%; gruppo II: maschi 81%,

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

	Gruppo I	Gruppo II	p
Età (anni)	62.5 ± 13.2	61.8 ± 11.9	NS
Maschi/femmine (%)	76/24	81/19	NS
Peso corporeo (kg)	73.4 ± 3.4	74.09 ± 3.1	NS
Tempo precoronarico (min)	340 ± 320	470 ± 450	0.006
Anatomia coronarica (%)			
1 vaso	43	41	NS
2 vasi	32	36	NS
3 vasi	21	16	NS
Tronco comune	3	2	NS
No stenosi	2	4	NS

femmine 19%; $p = \text{NS}$). Il tempo intercorso fra l'insorgenza dei sintomi e la presentazione in ospedale è risultato significativamente minore nei pazienti con ST \downarrow remoto (gruppo I: 340 ± 320 min; gruppo II: 470 ± 450 min; $p = 0.006$).

Una coronaropatia monovascolare, definita come presenza di stenosi coronarica $>50\%$ del diametro di uno dei tre rami coronarici principali, è risultata simile nei due gruppi, così come l'incidenza di interessamento plurivascolare o del tronco comune. In una minima percentuale di pazienti, non differente nei due gruppi, le coronarie sono risultate prive di lesioni significative.

Fattori di rischio coronarico e terapia al momento del ricovero (Tabella 2)

Nei due gruppi di pazienti si è osservata una simile incidenza di familiarità per malattia coronarica, di ipercolesterolemia nota, di diabete mellito tipo II. Si è, invece, osservata una significativa maggiore incidenza di fumatori fra i pazienti che presentavano alterazioni ischemiche eterozonali e una maggiore, ma non significativa, incidenza di ipertensione arteriosa.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica in atto al momento del ricovero, nel gruppo di pazienti con ST \downarrow remoto si è osservata una percentuale significativamente minore di pazienti trattati con statine, mentre non si sono osservate differenze per le altre usuali terapie cardiologiche.

Condizioni all'ingresso ed evoluzione clinica (Tabella 3)

Nei due gruppi esaminati era simile l'incidenza dei pazienti asintomatici fino al momento dell'infarto. L'incidenza di angina presente da oltre 1 mese prima del ricovero era maggiore, ma non significativamente, nel gruppo I, rispetto al gruppo II (21 vs 11%, $p = \text{NS}$). È risultata simile l'incidenza di angina insorta da meno di

Tabella 2. Fattori di rischio coronarico e terapia al momento del ricovero.

	Gruppo I	Gruppo II	p
Fattori di rischio (%)			
Familiarità	21	28	NS
Fumo di sigaretta	56	33	0.025
Ipercolesterolemia	41	29	NS
Ipercolesterolemia	34	26	NS
Diabete mellito	14	11	NS
Terapia precedente (%)			
ASA	4	11	NS
Nitrati	3	1	NS
Betabloccanti	5	7	NS
ACE-inibitori	12	17	NS
Statine	6	14	0.047
Calcioantagonisti	11	12	NS
Anticoagulanti	1	2	NS

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ASA = acido acetilsalicilico.

Tabella 3. Condizioni all'ingresso ed evoluzione clinica.

	Gruppo I	Gruppo II	p
Angina preinfartuale (%)			
<1 settimana	12	17	NS
<1 mese	5	9	NS
>1 mese	21	11	NS
No	62	64	NS
Classe Killip (%)			
1	77	79	NS
2	17	17	NS
3	2	2	NS
4	4	2	NS
CPK picco (UI/l)	2807 ± 2541	2506 ± 2269	NS
Alterazioni eterozonali della cinetica (%)	32	18	0.018
Frazione di eiezione (%)	47.7 ± 10.8	49.1 ± 11.3	NS
WMSI all'ingresso	1.42 ± 0.5	1.38 ± 0.4	NS
WMSI alla dimissione	1.39 ± 0.6	1.38 ± 0.5	NS

CPK = creatinfosfochinasi; WMSI = indice di cinesi parietale.

1 mese e di angina preinfartuale insorta da meno di 1 settimana.

All'ingresso le condizioni emodinamiche, indicate dalla classe Killip, sono risultate simili nei due gruppi di pazienti. Anche l'entità del danno miocardico, indicata dal valore di creatinfosfochinasi di picco, è risultata simile nei due gruppi, così come la funzione sistolica del ventricolo sinistro valutata mediante ecocardiografia ed espressa sia come frazione di eiezione sia come indice di cinesi parietale.

Nei pazienti con ST \downarrow remoto si sono osservate alterazioni distrettuali della cinetica (acinesia/ipocinesia) nei segmenti non irrorati dall'IRA in percentuale significativamente maggiore rispetto all'altro gruppo. Tali alterazioni, nella maggior parte dei casi, sono state transitorie, non essendo più rilevabili nell'ecocardiogramma predimissione e con simili indici di frazione di eiezione e di indice di cinesi variabile.

Gli eventi intraospedalieri sono risultati simili in entrambi i gruppi: decessi (gruppo I 4%, gruppo II 3%; $p = \text{NS}$), angina postinfartuale (gruppo I 8%, gruppo II 16%; $p = \text{NS}$), reinfarto (gruppo I 3%, gruppo II 2%; $p = \text{NS}$), insufficienza cardiaca o shock (gruppo I 9%, gruppo II 6%; $p = \text{NS}$).

Terapia ricanalizzante (Figura 1)

I pazienti valutati nello studio sono stati sottoposti ad una terapia ricanalizzante (farmacologica o meccanica) in un'elevata percentuale e solo il 16% dei pazienti del gruppo I e il 21% del gruppo II non è stato sottoposto al trattamento ($p = \text{NS}$). Per lo più i pazienti sono stati trattati con PTCA primaria e impianto di stent mentre una percentuale inferiore è stata trattata con trombolisi (attivatore tissutale del plasminogeno). Il tipo di trattamento non è risultato significativamente differente nei due gruppi di pazienti. Nel 12% dei casi nel gruppo I e nel 9% del gruppo II ($p = \text{NS}$) è stato necessario effet-

Terapia ricanalizzante

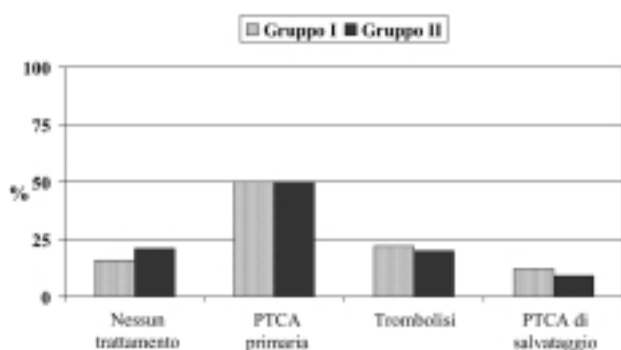


Figura 1. Utilizzazione della terapia ricanalizzante (espressa come percentuale dei pazienti) nei due gruppi di pazienti (gruppo I: pazienti con sottolivellamento eterozonale; gruppo II: pazienti senza sottolivellamento eterozonale). Non si rilevano differenze significative fra i due gruppi di pazienti. PTCA = angioplastica coronarica.

tuare una PTCA di salvataggio dopo trombolisi. Fra i pazienti sottoposti a terapia ricanalizzante si è osservato che, in media, i pazienti del gruppo I venivano sottoposti a terapia più precocemente (intervallo dolore-PTCA 350 ± 320 min, intervallo dolore-trombolisi 310 ± 290 min), rispetto ai pazienti del gruppo II (intervallo dolore-PTCA 490 ± 360 min, intervallo dolore-trombolisi 420 ± 320 min).

Presentazione ed evoluzione elettrocardiografica (Tabella 4)

La presenza di ST \downarrow remoto all'ECG qualificante, eseguito all'arrivo del paziente in unità di terapia intensiva coronarica, è risultata significativamente più frequente negli infarti con evidenza di sopralivellamento in sede inferiore. Nei 117 pazienti che hanno presentato alterazioni ischemiche in sede differente da quella dell'infarto, il sottolivellamento del tratto ST è risultato in media di 2.1 ± 1.4 mm e tali modificazioni si sono evidenziate in più di 3 derivazioni (3.6 ± 1.4 derivazioni).

Nei pazienti del gruppo I, l'entità del sopralivellamento del tratto ST nella zona dell'infarto è risultata significativamente maggiore rispetto a quella osservata

Tabella 4. Presentazione ed evoluzione elettrocardiografica.

	Gruppo I	Gruppo II	p
Sede ST \uparrow (%)			0.0001
Anteriore	38	66	
Inferiore	59	26	
Laterale	3	9	
ST \uparrow (mm)	3.4 ± 2	2.8 ± 1.7	0.0001
N. derivazioni con ST \uparrow	4.4 ± 1.8	4.6 ± 1.9	NS
90 min risoluzione >70% ST \uparrow (%)	39	50	NS
Evoluzione con onda Q (%)	83	65	0.003

ST \uparrow = sopralivellamento del tratto ST.

nei pazienti senza alterazioni eterozonali, ma era rilevabile in un numero simile di derivazioni. L'effettiva ri-perfusione, indicata da una riduzione del sopralivellamento del tratto ST $\geq 70\%$, a 90 min dall'intervento farmacologico o meccanico, è stata osservata nei pazienti del gruppo II in una percentuale maggiore, anche se in maniera non significativa (gruppo I 39%, gruppo II 50%). Di rilievo, l'evoluzione elettrocardiografica ha mostrato una significativa maggiore presenza di onda Q nei pazienti con evidenza di ischemia eterozonale.

Assetto lipidico (Figura 2)

La valutazione dell'assetto lipidico, effettuata entro le prime 24 h dall'insorgenza dell'infarto, ha evidenziato livelli di colesterolo totale (214.6 ± 48.9 vs 192.3 ± 29.8 mg/dl, $p = 0.001$) e di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) (138.7 ± 40.7 vs 123.2 ± 22.9 mg/dl, $p < 0.0001$) significativamente maggiori nel gruppo di pazienti con alterazioni eterozonali all'ECG, così come sono risultati maggiori i livelli di trigliceridi (128.7 ± 58.3 vs 112.4 ± 57.2 mg/dl, $p < 0.001$). Non si sono osservate differenze del colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (39.5 ± 10.7 vs 42.5 ± 11.7 mg/dl, $p = NS$).

Discussione

La valutazione dell'ECG, effettuato in un paziente con dolore toracico, ha un valore fondamentale, dato che la presenza o meno di sopralivellamento del tratto ST è alla base della classificazione delle sindromi coronariche acute² e ha importanti implicazioni prognostiche¹⁶ e terapeutiche³.

Sebbene diverse condizioni possano determinare alterazioni elettrocardiografiche che simulano l'infarto¹⁷, la presenza di un sopralivellamento del tratto ST permette di confermare la diagnosi e di identificare

Assetto lipidico

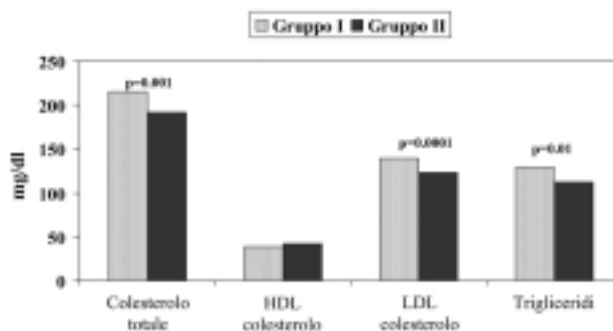


Figura 2. Assetto lipidico nei due gruppi di pazienti (gruppo I: pazienti con sottolivellamento eterozonale; gruppo II: pazienti senza sottolivellamento eterozonale). Si osservano valori significativamente più elevati nei pazienti del gruppo I per quanto riguarda il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i trigliceridi. HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità.

l'IRA¹⁸. Infatti, il tratto ST riflette il potenziale d'azione transmembrana della fase 2 del miocita, che in condizioni normali risulta isoelettrico dato che le variazioni del potenziale sono scarse. In presenza di ischemia, secondo la teoria della "corrente diastolica di lesione"¹⁹, si ha una riduzione o la perdita di potenziale a riposo nelle cellule interessate e pertanto si genera un flusso di corrente dalla zona non lesa verso quella lesionata. Ne risulta una depressione del tratto T-Q che viene però automaticamente riportato a livello base dal sistema di amplificazione dell'elettrocardiografo. Al termine della depolarizzazione dell'intero cuore, il tratto ST è elevato rispetto al tratto T-Q, depresso ma rettificato (cioè reso isoelettrico).

La presenza di un sopralivellamento (onda di lesione) in alcune derivazioni elettrocardiografiche è spesso associata in altre derivazioni ad un sottolivellamento del tratto ST che, classicamente, è stato interpretato come "alterazione speculare": un fenomeno puramente elettrocardiografico, spiegabile con il fatto che derivazioni opposte rivelano segni elettrocardiografici di polarità opposta. Interpretato in questo senso, un sottolivellamento eterozonale non indicherebbe un'ischemia e, pertanto, non avrebbe importanza prognostica^{20,21}.

Dati più recenti, invece, hanno mostrato che la presenza di un sottolivellamento eterozonale ha una valenza prognostica negativa, sia in pazienti arruolati in grandi trial^{10,11}, che in casistiche meno numerose^{22,23} ed è documentabile sperimentalmente un'ischemia delle zone di miocardio non irrorato dall'IRA^{24,25}.

Questa ricerca evidenzia che, nei pazienti con un primo STEMI, la presenza di un sottolivellamento del tratto ST >0.1 mV a 60 ms dal punto J, in almeno 2 derivazioni, è risultata frequente, essendo presente in 117 pazienti (55%) ed è indipendente dal tipo di trattamento effettuato all'ingresso. In questo gruppo di pazienti è significativamente maggiore la presenza di alterazioni della cinetica all'ecocardiogramma, rilevate nelle zone di miocardio remoto. La presenza di alterazioni della cinetica, che nella cascata ischemica precedono le alterazioni elettrocardiografiche²⁶, sembra confermare l'esistenza di una vera ischemia del miocardio remoto. Peraltro, l'entità di questo fenomeno potrebbe essere sottostimata, data l'impossibilità di registrare un'acinesia se l'ischemia non interessa almeno il 20% dello spessore del muscolo²⁷. Pertanto, la presenza di ST↓ remoto, pur non associandosi ad un maggiore danno miocardico (simile entità di creatinfosfochinasi di picco e indici di funzione sistolica), sembra essere espressione di un'ischemia nei territori irrorati dalle coronarie non responsabili dell'infarto.

Diverse condizioni possono giustificare, nella pratica clinica, la presenza di un coinvolgimento del miocardio remoto in corso di STEMI. Una di queste è la presenza di stenosi significative nelle coronarie non responsabili dell'infarto; tale condizione è relativamente frequente²⁸ e di per sé potrebbe giustificare la peggiore prognosi di questi pazienti²⁹. Nella casistica da noi os-

servata, peraltro, la maggior parte dei pazienti (oltre il 40%) presentava una coronaropatia monovascolare, ed è risultata simile l'incidenza di stenosi coronarica >50% in una o due coronarie non responsabili dell'infarto. Dunque, questo non sembra essere il principale meccanismo responsabile del coinvolgimento del miocardio remoto. Infatti, Peterson et al.¹⁰, osservando 16 521 pazienti con infarto inferiore arruolati nello studio GUSTO-I, hanno rilevato un significativo aumento di mortalità nei pazienti che mostravano un sottolivellamento del tratto ST da V₁ a V₆ rispetto ai soggetti senza tali modificazioni elettrocardiografiche, pur essendo simile in entrambi i gruppi (25 vs 24%) l'incidenza di stenosi >70% sulla discendente anteriore. Anche Kramer et al.⁹, valutando con la risonanza magnetica nucleare 25 pazienti monovascolari con IMA anteriore, hanno osservato una significativa riduzione dell'accorciamento circonferenziale anche in zone remote rispetto alla zona infartuata (per definizione irrorata da una coronaria esente da lesioni). Non si può escludere che il coinvolgimento del miocardio remoto sia la conseguenza di una instabilizzazione "pan-coronarica"³⁰ delle placche ateromasiche non evidenziabili con la coronarografia, ma solo con altre metodiche più sensibili come l'angioscopia³⁰ o l'ecografia intravascolare³¹. Peraltro, in 439 pazienti con STEMI trattati con trombolisi entro la sesta ora, non si sono osservate significative differenze nell'incidenza di sottolivellamento eterozonale del tratto ST nei pazienti con lesioni complesse all'angiografia nelle coronarie non responsabili dell'infarto³².

Un classico esempio di coinvolgimento del miocardio sano, non direttamente interessato dalla necrosi, è il rimodellamento tardivo postinfartuale; in questo caso estensione, transmuralità e sede della massa infartuata possono condizionare l'entità del coinvolgimento del miocardio remoto. Inoltre, mediante risonanza magnetica nucleare è stato possibile osservare nell'animale da esperimento che in fase postacuta (3 giorni-8 settimane) il coinvolgimento del miocardio remoto è legato al processo di cicatrizzazione della zona infartuata³³. Peraltro, sebbene nell'animale da esperimento sia evidenziabile una disfunzione contrattile eterozonale anche in fase precoce³⁴, non è noto se nell'uomo questo meccanismo possa associarsi ad alterazioni elettrocardiografiche eterozonali.

Nella nostra casistica il coinvolgimento eterozonale è risultato significativamente più frequente in corso di infarto inferiore rispetto alla sede anteriore del sopralivellamento (59 vs 38%). Tale fenomeno potrebbe essere spiegato con una maggiore suscettibilità agli stimoli vasocostrittori della coronaria discendente anteriore, rispetto alla coronaria destra³⁵. È stato evidenziato, infatti, che il coinvolgimento ischemico del miocardio remoto in corso di STEMI è legato ad una disfunzione microcircolatoria nel territorio irrorato da coronarie non responsabili dell'infarto, valutata sia con tomografia ad emissione di positroni-dipiridamolo³⁶, che mediante il *TIMI myocardial perfusion grade*⁷. Dati di no-

tevole interesse sono emersi dagli studi effettuati dai ricercatori del gruppo TIMI⁷, che hanno evidenziato come a) nelle arterie non responsabili dell'infarto il flusso coronarico era ridotto del 45% rispetto ai controlli; b) tanto maggiore il rallentamento del flusso nell'IRA, tanto più lento risultava il flusso anche nelle coronarie non responsabili dell'infarto; c) ristabilendo un flusso ottimale nella coronaria colpevole tramite PTCA, si ristabiliva un adeguato flusso anche nelle arterie che però persiste ridotto rispetto al normale.

È ipotizzabile, dunque, una trasmissione di informazioni³⁷ (cross-talk) fra le coronarie. Gregorini et al.³⁸ hanno dimostrato come, 24 h dopo la trombolisi il flusso coronarico risulti rallentato sia nell'IRA sia nella coronaria non responsabile dell'infarto e come, in entrambi i vasi, migliori significativamente dopo 72 h. Al contrario, dopo effettuazione di PTCA + stent il flusso migliora immediatamente in entrambi i vasi, ma dopo 15 min si osserva una nuova, paradossale, riduzione diffusa del flusso coronarico. Questo fenomeno di vasoconstrizione riflessa della coronaria non responsabile dell'infarto sembra sia dovuto ad un effetto simpatico, attivato dallo stiramento e/o dall'ischemia relativa all'IRA. Il fenomeno, infatti, è bloccato dalla somministrazione di un alfabloccante come la fentolamina, che è in grado di far aumentare il flusso coronarico in entrambe le coronarie³⁸. Dunque, il grado di pervietà dell'IRA⁷ e l'efficacia degli interventi su questo vaso possono indurre alterazioni funzionali sulle coronarie non responsabili dell'infarto, come osservato da Gardner et al.³⁹ dopo effettuazione di angioplastica.

Nella casistica da noi valutata, oltre l'80% dei pazienti è stato sottoposto a terapia ricanalizzante, meccanica o farmacologica, con una simile percentuale nei due gruppi (84 vs 79%). Fra questi pazienti, quelli del gruppo I presentavano meno frequentemente una riduzione del sopralivellamento del tratto ST >70% nelle derivazioni indicative dell'infarto, suggestiva di una ri-perfusione tissutale non ottimale⁴⁰, possibilmente dovuta a disfunzione microcircolatoria⁴¹. Nei nostri pazienti con ST↓ remoto si è riscontrata una significativa maggiore incidenza di condizioni che determinano disfunzione endoteliale e/o alterazioni microcircolatorie, quali l'abitudine al fumo e maggiori livelli della colesterolemia totale e LDL a fronte di un minor utilizzo, al momento dell'IMA, di farmaci potenzialmente protettivi, come le statine. È noto, infatti, che la nicotina induce alterazioni endoteliali, della funzione piastrinica e potenzia la risposta vasoconstrittiva vascolare⁴² e che l'ipercolesterolemia determina un'alterazione della funzione endoteliale⁴³. Inoltre, si è osservato che il trattamento con statine è in grado di migliorare queste alterazioni⁴⁴, determinando un incremento del flusso coronarico anche in presenza di stenosi coronariche significative⁴⁵ e influenzando favorevolmente l'evoluzione delle lesioni nelle coronarie non responsabili dell'infarto⁴⁶. Infine, è stato osservato che un trattamento con statine è in grado di ridurre la temperatura delle lesioni

sulle coronarie non colpevoli, in un gruppo di pazienti con sindrome coronarica acuta⁴⁷.

È ipotizzabile, infine, che l'ischemia eterozonale sia precoce, dato che da un lato un ST↓ remoto è evidente nei pazienti con un minor ritardo preospedaliero, e transitoria in quanto le alterazioni eterozonali della cinetica non sono più evidenti nell'eco predimissione.

In conclusione, i dati della nostra ricerca, effettuata su una casistica non selezionata di pazienti al primo STEMI hanno evidenziato che nelle zone di miocardio remoto, non infartuato, la presenza di un ST↓ remoto è evenienza frequente. Tali alterazioni elettrocardiografiche, piuttosto che un fenomeno passivo ("specularità"), sembrano essere indicative di un'ischemia eterozonale evidenziabile anche con anomalie della cinetica regionale. La presenza di ST↓ remoto è in parte indipendente dalla presenza di stenosi dei rami epicardici e potrebbe essere ricondotta ad una diffusa alterazione della funzionalità microcircolatoria, associata ad una maggiore presenza in questo gruppo di pazienti di condizioni favorevoli (dislipidemia, fumo) e/o minore protezione (ridotto utilizzo di statine al momento dell'infarto).

Riassunto

Razionale. Nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) associato a sopralivellamento del tratto ST (STEMI) è stato osservato che la presenza all'elettrocardiogramma (ECG) di un sottolivellamento del tratto ST (ST↓ remoto) in altre derivazioni indica una prognosi peggiore. Si è voluto, pertanto, analizzare in una popolazione non selezionata di pazienti al primo STEMI l'incidenza di ST↓ remoto ed i fattori di rischio per tale condizione.

Materiali e metodi. Sono stati valutati retrospettivamente 350 pazienti al primo STEMI; dall'analisi sono stati esclusi 139 pazienti perché non erano disponibili dati relativi all'anatomia coronarica. L'ST↓ remoto è stato considerato significativo se >0.1 mV a 60 ms dal punto J, in almeno due derivazioni.

Risultati. Nell'ambito dei 211 pazienti valutati, sono stati identificati quelli che presentavano ST↓ remoto (gruppo I, 117 pazienti) e quelli senza evidenza di ST↓ remoto (gruppo II, 94 pazienti). I due gruppi di pazienti non differivano significativamente per età, sesso e anatomia coronarica. Nel gruppo I sono state riscontrate più frequentemente alterazioni eterozonali della cinetica regionale (32 vs 18%, $p = 0.018$). Fra i pazienti del gruppo I era maggiore l'incidenza dei fumatori (56 vs 33%, $p = 0.025$) e minore l'utilizzo di statine al momento dell'IMA (6 vs 14%, $p = 0.047$). L'ST↓ remoto era più frequente in corso di IMA inferiore (59 vs 26%, $p = 0.001$). Nei pazienti con ST↓ remoto è risultato significativamente maggiore il colesterolo totale (214.6 ± 48.9 vs 192.3 ± 29.8 mg/dl, $p < 0.001$) e il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (138.7 ± 40.7 vs 123.2 ± 22.9 mg/dl, $p < 0.0001$).

Conclusioni. Nei pazienti con STEMI la presenza di ST↓ remoto è evenienza frequente, specie in corso di IMA inferiore, e sembra indicare una vera ischemia eterozonale, in parte indipendente dalla presenza di stenosi dei rami epicardici nelle coronarie non responsabili. L'ST↓ remoto si associa ad una maggiore incidenza di condizioni favorevoli la disfunzione microcircolatoria, come il fumo e un peggiore assetto lipidico, e una minor frequenza di fattori protettivi, come l'uso di statine al momento dell'IMA.

Parole chiave: Elettrocardiogramma; Ischemia miocardica; Infarto miocardico.

Bibliografia

1. Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* 1994; 73: 937-49.
2. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1184-288.
3. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
6. Iliceto S, Galiuto L, Marchese A, et al. Analysis of microvascular integrity, contractile reserve, and myocardial viability after acute myocardial infarction by dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1996; 77: 441-5.
7. Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 974-82.
8. Murphy SA, Chen C, Gourlay SG, et al, for the Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Impairment of myocardial perfusion in both culprit and nonculprit arteries in acute myocardial infarction: a LIMIT AMI substudy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 325-8.
9. Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Power TP, Petruolo S, Reichek N. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study. *Circulation* 1996; 94: 660-6.
10. Peterson ED, Hathaway WR, Zabel KM, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: results in 16 521 patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 305-12.
11. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
12. De Luca G, Maas AC, van't Hof AW, et al. Impact of ST-segment depression resolution on mortality after successful mechanical reperfusion in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 234-6.
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
14. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-42.
15. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
16. Mahon NG, Codd MB, McKenna CJ, O'Rourke C, McCann HA, Sugrue DD. Characteristics and outcomes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment depression on initial electrocardiogram. *Am Heart J* 2000; 139 (Pt 1): 311-9.
17. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-35.
18. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 933-40.
19. Vincent GM, Abildskov JA, Burgess MJ. Mechanisms of ischemic ST-segment displacement. Evaluation by direct current recordings. *Circulation* 1977; 56 (Pt 1): 559-66.
20. Ferguson DW, Pandian N, Kioschos JM, Marcus ML, White CW. Angiographic evidence that reciprocal ST-segment depression during acute myocardial infarction does not indicate remote ischemia: analysis of 23 patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 55-62.
21. Camara EJ, Chandra N, Ouyang P, Gottlieb SH, Shapiro EP. Reciprocal ST change in acute myocardial infarction: assessment by electrocardiography and echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 251-7.
22. Krone RJ, Greenberger H, Dwyer EM Jr, Kleiger RE, Boden WE. Long-term prognostic significance of ST segment depression during acute myocardial infarction. The Multi-center Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 361-7.
23. Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression on admission electrocardiogram in patients with inferior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 313-8.
24. Barros LF, Coelho IJ, Petrini CA, Chagas AC, Rocha e Silva M. Myocardial reperfusion: leukocyte accumulation in the ischemic and remote non-ischemic regions. *Shock* 2000; 13: 67-71.
25. Corday E, Kaplan L, Meerbaum S, et al. Consequences of coronary arterial occlusion on remote myocardium: effects of occlusion and reperfusion. *Am J Cardiol* 1975; 38: 385-94.
26. Nesto RW, Kawalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 59: 23C-30C.
27. Mahrholdt H, Wagner A, Parker M, et al. Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 505-12.
28. Topol EJ, Holmes DR, Rogers WJ. Coronary angiography after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 114: 877-85.
29. De Feyter PJ, van Eenige MJ, Dighton DH, Visser FC, de Jong J, Roos JP. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 527-36.
30. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284-8.
31. Riouful G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-8.
32. Kim DH, Burton JR, Fu Y, Lindholm L, Van de Werf F, Armstrong PW, for the CAPTORS II Investigators. What is the frequency and functional and clinical significance of complex lesions in non-infarct-related arteries after fibri-

- nolysis for acute ST-elevation myocardial infarction? *Am Heart J* 2006; 151: 668-73.
33. Saeed M, Lee RJ, Weber O, et al. Scarred myocardium imposes additional burden on remote viable myocardium despite a reduction in the extent of area with late contrast MR enhancement. *Eur Radiol* 2006; 16: 827-36.
 34. Yang Z, Berr SS, Gilson WD, Toufeksian MC, French RA. Simultaneous evaluation of infarct size and cardiac function in intact mice by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging reveals contractile dysfunction in noninfarcted regions early after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1161-7.
 35. Parodi O, Neglia D, Marcassa C, Marzullo P, Sambuceti G. Right coronary artery disease. Pathophysiology, clinical relevance, and methods for recognition. *Circulation* 1991; 83 (Suppl): III54-III61.
 36. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 222-7.
 37. Heusch G, Deussen A, Thamer V. Cardiac sympathetic nerve activity and progressive vasoconstriction distal to coronary stenoses: feed-back aggravation of myocardial ischemia. *J Auton Nerv Syst* 1985; 13: 311-26.
 38. Gregorini L, Marco J, Kozakova M, et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 482-90.
 39. Gardner GS, Frisch DR, Murphy SA, et al, for the TIMI Study Group. Effect of rescue or adjunctive percutaneous coronary intervention of the culprit artery after fibrinolytic administration on epicardial flow in nonculprit arteries. *Am J Cardiol* 2004; 94: 178-81.
 40. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
 41. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-62.
 42. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, Fitzgerald GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76: 6-14.
 43. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994; 90: 808-17.
 44. Dupuis J, Tardiff JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
 45. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM, Fischman AJ, Gewirtz H. Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. *Circulation* 1998; 98: 1291-6.
 46. Takano M, Inami S, Ishibashi F, et al. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 652-8.
 47. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, et al. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 301-6.