

Stratificazione del rischio delle sindromi coronariche acute

Filippo Ottani

Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Cardiologica "Sacco", Forlì

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 17S-21S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Filippo Ottani

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

La stratificazione del rischio è un concetto fondamentale che, nonostante sia stato studiato approfonditamente, presenta ancora numerosi aspetti da chiarire e necessita di un'applicazione più diffusa e più consapevole nella pratica clinica. Gli scopi della stratificazione del rischio, se applicata correttamente, sono molteplici. In primo luogo, essa consente un *triage* efficace del paziente: ormai da molti anni, infatti, ci troviamo ad operare nell'ambito di un'assistenza sanitaria le cui componenti logistiche e organizzative hanno implicazioni economiche considerevoli e richiedono uno sfruttamento ottimale delle risorse a disposizione, sia nelle singole realtà locali sia a livello nazionale. Pertanto, avere indicazioni su dove collocare il paziente con sindrome coronarica acuta, ovvero in unità di terapia intensiva coronarica, reparto di cardiologia o *step-down unit* è essenziale, dal momento che i costi di gestione di queste strutture e l'impegno da parte del personale sanitario coinvolto sono molto differenti. In secondo luogo, una stratificazione adeguata permette di stabilire quali pazienti devono essere trasferiti in un centro di terzo livello, presso il quale possono essere sottoposti a procedure più complesse che richiedono maggiori risorse. In terzo luogo, vi è il problema dell'allocazione delle risorse stesse, cioè della loro idonea distribuzione in base alle reali necessità del territorio e delle strutture interessate. E ancora, la stratificazione del rischio è importante per poter prendere decisioni appropriate riguardo all'opportunità di eseguire una rivascolarizzazione precoce, che negli ultimi anni si sta dimostrando estremamente vantaggiosa per i soggetti con il rischio più elevato. Infine, non meno rilevanti sono gli aspetti connessi con una corretta informazione del paziente e dei suoi familiari: i pa-

zienti con sindrome coronarica acuta, infatti, giungono alla nostra osservazione in un momento critico della loro esistenza, in occasione del quale hanno la necessità di conoscere con la maggiore precisione possibile quale sarà il loro futuro, sia in chiave prognostica immediata sia – superata la fase acuta – dal punto di vista delle eventuali limitazioni alle loro abituali attività lavorative e ricreative.

La stratificazione del rischio – così come la sindrome coronarica acuta – è un processo dinamico che si modifica con il tempo e che necessita conseguentemente di rivalutazioni successive. Per molti anni l'attenzione è stata concentrata prevalentemente sulla fase iniziale del decorso clinico della malattia, cioè sul periodo del ricovero ospedaliero, ma recentemente essa si è spostata con decisione verso un momento ancora più precoce, che corrisponde all'ingresso del paziente nel dipartimento di emergenza. È questa la fase in cui si prendono le decisioni fondamentali e in cui si tratta la complicanza che ha determinato l'evento indice, cioè la trombosi coronarica; pertanto, questa è anche la fase in cui si procede alla prima stratificazione del rischio, in base alla quale si adottano i provvedimenti terapeutici immediati e spesso più significativi. In tale circostanza, l'obiettivo è di salvare la vita al paziente e migliorare le sue condizioni cliniche il più rapidamente possibile, e il raggiungimento di questo risultato comporta anche una rigorosa pianificazione e un'appropriata distribuzione delle risorse. Tuttavia, il procedimento non si ferma a questo stadio. Il paziente dovrebbe essere stratificato nuovamente sia nelle 24-48 h successive sia in occasione della dimissione ospedaliera, per poi essere rivalutato ancora una volta circa 3-6 mesi dopo aver lasciato l'ospeda-

le. Così facendo, non solo si aumentano al massimo le probabilità di ottenere un esito favorevole durante la degenza, ma si cerca anche di stabilizzare le condizioni cliniche il più a lungo possibile, in modo che il paziente non vada incontro ad ulteriori eventi acuti. È verosimile, infatti, che in una certa percentuale di casi, nonostante l'ottenimento di un beneficio immediato, i processi fisiopatologici responsabili dell'episodio ischemico continuino ad evolvere ed espongano il soggetto al pericolo di recidive. Un'accurata rivalutazione del rischio consentirebbe, dunque, di inquadrare correttamente il paziente anche nelle fasi successive, riducendo al minimo la probabilità di nuovi eventi avversi. Riguardo a questo aspetto, tuttavia, la strada da percorrere è ancora lunga, anche in considerazione del fatto che talvolta i medici e i loro pazienti ripongono una fiducia forse eccessiva nella stabilità degli effetti favorevoli delle procedure di rivascolarizzazione meccanica.

Le linee guida europee identificano una serie di parametri in base ai quali stabilire se un paziente con sindrome coronarica acuta abbia un rischio elevato di progredire verso un infarto miocardico esteso o la morte: ischemia ricorrente, dolore toracico ricorrente, modificazioni evolutive del tratto ST (sottoslivellamento o sopraslivellamento transitorio), angina instabile postinfartuale precoce, aumento di concentrazione delle troponine, diabete, instabilità emodinamica e aritmie maggiori (tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare)¹. La presenza di una di queste condizioni configura una situazione di alto rischio e rende indicata l'esecuzione di una terapia aggressiva, che sostanzialmente coincide con una procedura di rivascolarizzazione coronarica meccanica accompagnata, se possibile, dal trattamento con uno degli antiaggreganti piastrinici più potenti attualmente disponibili, cioè gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Questo sistema di stratificazione è espressione di un approccio metodologico di tipo univariato, cioè di un criterio secondo il quale ogni singolo fattore considerato (per esempio, diabete o dolore toracico ricorrente) contribuisce individualmente a definire il rischio, indipendentemente dalla presenza di tutti gli altri. L'approccio univariato ha il vantaggio di garantire un'elevata sensibilità, ma allo stesso tempo aumenta le probabilità che vengano classificati come pazienti ad alto rischio anche soggetti che in realtà non lo sono. Uno studio italiano, lo studio EMAI², condotto qualche anno fa su pazienti con sindrome coronarica acuta al loro ingresso in ospedale, ha messo in evidenza che utilizzando questo approccio circa l'80-90% dei partecipanti ricadeva nella categoria ad alto rischio. Ciò comporta che una certa percentuale di soggetti con basso rischio di evoluzione verso l'infarto esteso o la morte venga sottoposto ugualmente a procedure terapeutiche aggressive, le quali sono associate non solo a costi più elevati e a un maggiore impiego di risorse sanitarie, ma anche a un inevitabile aumento del rischio di complicanze iatrogene.

Tra i singoli fattori che negli ultimi 10 anni hanno determinato un sensibile miglioramento della nostra capacità prognostica, oltre che diagnostica, vi sono certamente le troponine I e T. Questi marcatori sono ormai strumenti consolidati per la diagnosi di sindrome coronarica acuta e di infarto miocardico, ma esistono le basi fisiopatologiche perché essi siano in grado di identificare la presenza di una trombosi anche quando le loro concentrazioni sono estremamente basse, o comunque inferiori a quelle ritenute significative dal punto di vista prognostico. Per esempio, un sottostudio del trial CAPTURE ha dimostrato che una notevole percentuale di pazienti con livelli di troponina T inferiori al cut-off prognostico di 0.1 $\mu\text{g/l}$ aveva una trombosi coronarica dimostrabile angiograficamente, e che soltanto la presenza di concentrazioni $\leq 0.01 \mu\text{g/l}$ (cioè ai limiti della sensibilità analitica del metodo di misurazione) era associata a una probabilità molto ridotta che vi fosse una trombosi in atto (Figura 1)³. Se si considera che l'angiografia non è una metodica particolarmente sensibile per l'identificazione delle trombosi coronariche, si comprende come vi siano solide basi razionali per ritenere che la troponina T, per poter essere utilizzata come indicatore di un basso rischio di evoluzione verso un infarto miocardico esteso, debba risultare pressoché indosabile. Questo concetto è stato confermato da uno studio in cui è stata valutata l'incidenza a 6 mesi della morte e dell'infarto miocardico in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a terapia invasiva o conservativa, in funzione delle concentrazioni di troponina I⁴. Il trattamento invasivo (rivascolarizzazione precoce con copertura antitrombotica aggressiva) si è dimostrato significativamente più efficace di quello conservativo solo nei pazienti con livelli di troponina I $\geq 0.1 \mu\text{g/l}$. Viceversa, nei soggetti con troponina I $< 0.1 \mu\text{g/l}$, l'efficacia delle due strategie terapeutiche è risultata quasi sovrapponibile (Figura 2). In quest'ultimo caso, quindi, l'impiego della terapia invasiva ha esposto i pazienti – almeno teoricamente – ai rischi della procedura di rivascolarizzazione meccanica e del trattamento antiaggre-

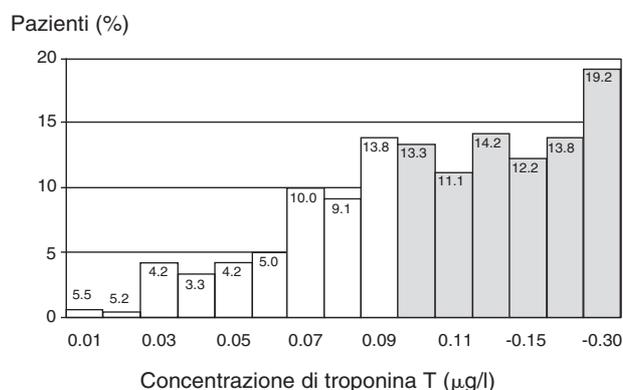


Figura 1. Percentuale di pazienti con trombosi coronarica in funzione delle concentrazioni di troponina T: la probabilità di trombosi rimane consistente anche in presenza di livelli troponinici inferiori al cut-off prognostico convenzionale di 0.1 $\mu\text{g/l}$. Da Heeschen et al.³, modificata.

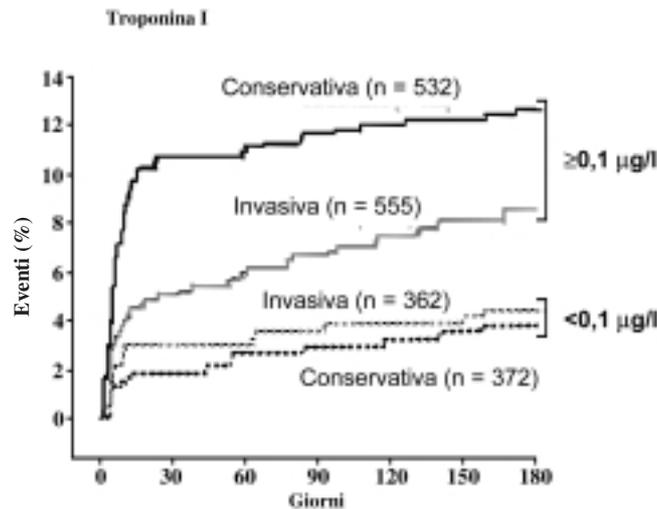


Figura 2. Incidenza a 6 mesi della morte e dell'infarto miocardico in pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con terapia invasiva o conservativa, in funzione delle concentrazioni di troponina I. Da Morrow et al.⁴, modificata.

gante intensivo, senza ottenere nel contempo un beneficio prognostico apprezzabile rispetto alla terapia più conservativa. Queste osservazioni sottolineano l'importanza di una corretta stratificazione del rischio per il processo decisionale nella pratica clinica, al fine di consentire l'adozione di misure terapeutiche non solo efficaci, ma anche appropriate al livello di rischio del singolo paziente.

Gli esempi appena descritti si riferiscono al contesto univariato, del quale in precedenza sono stati esaminati brevemente i limiti. Per cercare di ottenere una visione più complessiva e più organica del rischio, che tenga conto simultaneamente di ogni variabile ritenuta significativa, è stato proposto l'impiego di un approccio multivariato, cioè di una metodologia che consente di integrare in un unico punteggio di rischio tutti i dati cli-

nici e biochimici che è possibile raccogliere nel momento in cui il paziente giunge alla nostra osservazione. Il più noto di questi punteggi è il TIMI risk score, che si basa su sette caratteristiche cliniche, anamnestiche, strumentali e di laboratorio per orientare le previsioni prognostiche e le scelte terapeutiche in pazienti con angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (Figura 3)⁵. Un altro sistema di stratificazione molto conosciuto è il punteggio GRACE, che rispetto al TIMI offre il vantaggio di tenere conto anche dello stato emodinamico del paziente⁶. Antman et al.⁵, applicando il TIMI risk score per valutare la probabilità di morte, l'infarto miocardico o la rivascolarizzazione di urgenza in pazienti con angina instabile o infarto senza sopraslivellamento del tratto ST trattati con enoxaparina o con eparina non frazionata, hanno dimo-

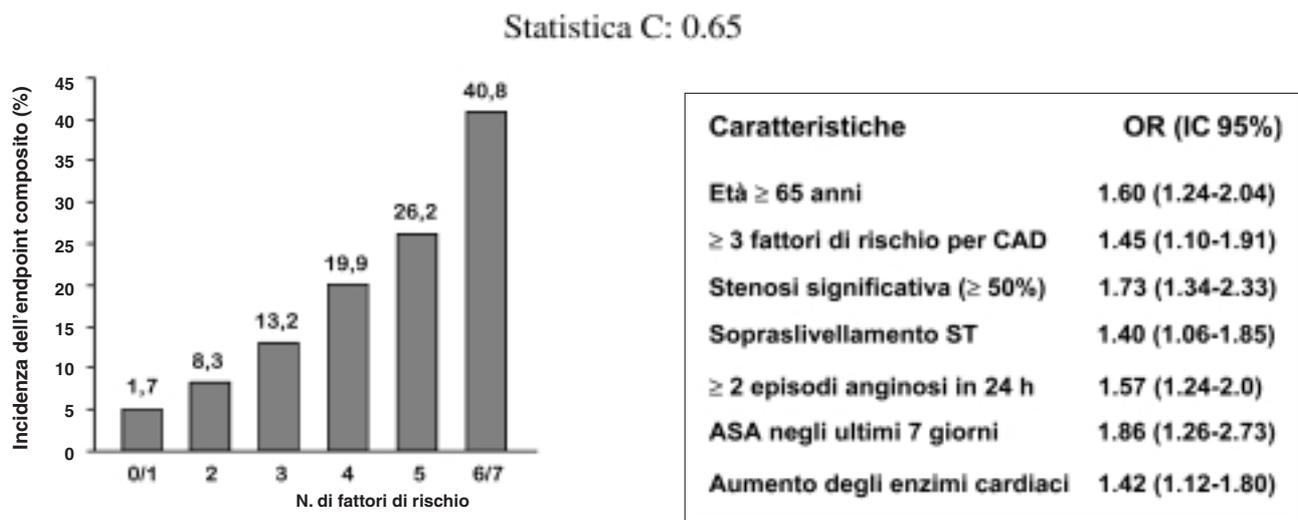


Figura 3. TIMI risk score per l'angina instabile e l'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST. ASA = acido acetilsalicilico; CAD = coronaropatia; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio. Da Antman et al.⁵, modificata.

strato che l'aumento del punteggio di rischio era associato a un incremento del beneficio di enoxaparina rispetto alla terapia di confronto e a una riduzione del numero di pazienti da trattare per prevenire un evento (NNT)⁵. Queste evidenze, che risalgono ad alcuni anni fa, dovrebbero essere aggiornate tenendo presente la maggiore frequenza con cui oggi si fa ricorso a strategie terapeutiche aggressive come la rivascolarizzazione meccanica precoce, ma gli esempi di questo genere sono diversi e testimoniano efficacemente la validità dell'approccio multivariato. Ciò nonostante, nelle linee guida la stratificazione del rischio per i pazienti con sindrome coronarica acuta non è neppure consigliata, tanto meno ai fini dell'utilizzo delle statine. Inoltre, come è noto, in tutti gli studi clinici i pazienti sono stati suddivisi in base a parametri di natura generale, mentre in nessuno studio è stata effettuata una stratificazione dei partecipanti in funzione del loro grado di rischio iniziale. Di conseguenza, sebbene l'applicazione dei punteggi di rischio si stia progressivamente affermando nella pratica clinica, la sua validità non è stata ancora valutata pienamente su casistiche estese. Un'ulteriore difficoltà è rappresentata dal fatto che quando tali punteggi vengono impiegati per stratificare il rischio nella pratica cardiologica quotidiana, cioè al di fuori del contesto altamente selezionato dei trial clinici, i loro risultati potrebbero essere meno soddisfacenti.

Cosa si può fare per ampliare le possibilità offerte attualmente dalla stratificazione del rischio, sia essa di tipo multivariato o univariato? Una strada promettente sembra essere quella di implementare all'interno dei sistemi di stratificazione le nuove conoscenze che stanno emergendo in merito ai possibili meccanismi fisiopatologici coinvolti nelle sindromi coronariche acute. Uno di questi meccanismi è rappresentato senza dubbio dall'infiammazione diffusa, la cui presenza può essere ricercata mediante il dosaggio della proteina C reattiva (PCR). Nello studio EMAI, condotto su oltre 1700 pazienti con sindrome coronarica acuta arruolati presso 31 centri italiani, è stato esaminato il valore prognosti-

co della determinazione di diversi marcatori biochimici, compresa la PCR, in aggiunta alla stratificazione clinica ottimale del rischio². Lo studio – nel quale si è tenuto conto anche della classe Killip, contrariamente a quanto avviene con il TIMI risk score – ha confermato il ruolo preminente della troponina I ($\geq 0.1 \mu\text{g/l}$) come fattore predittivo della mortalità a 30 giorni e ha mostrato che la presenza di concentrazioni elevate di PCR ($> 10 \text{ mg/l}$) ha un valore indipendente e incrementale per la previsione dello stesso endpoint (Tabella 1). Il significato prognostico della PCR è risultato particolarmente evidente nei pazienti che al momento del loro ingresso in ospedale avevano concentrazioni di troponina I $< 0.1 \mu\text{g/l}$, cioè pari o inferiori ai limiti analitici della metodica. Ciò vuol dire che, in assenza di necrosi miocardica e della reazione di fase acuta ad essa conseguente (che provoca un innalzamento secondario della PCR), il riscontro di livelli elevati di PCR assume un'importanza predittiva decisamente superiore. Tuttavia, questo marcatore non è ancora incluso a pieno titolo nella stratificazione del rischio che viene effettuata di routine. Pertanto, la sua validità per l'identificazione attendibile di una flogosi diffusa che coinvolge l'albero coronarico, la cui presenza potrebbe rendere indicato il trattamento con statine sulla base dei loro effetti pleiotropici, rimane ancora da dimostrare in maniera conclusiva. I dati sulla PCR emersi dagli studi clinici – come il trial PROVE-IT⁷ – provengono da analisi *post-hoc*, ma forniscono indicazioni preziose riguardo all'efficacia terapeutica delle statine per la riduzione dei livelli di questo marcatore flogistico. Bisogna tenere presente, tuttavia, che in questi casi i valori della PCR si riferivano alle sue concentrazioni croniche, più che a quelle associate acutamente all'insorgenza della sintomatologia ischemica. Di conseguenza, il ruolo effettivo di questo parametro nella fase acuta, così come il momento più opportuno in cui dosarlo e in cui inserirlo nella stratificazione del rischio affinché risulti utile per orientare il trattamento, dovranno essere esaminati approfonditamente mediante l'esecuzione di studi specifici.

Tabella 1. Risultati principali dello studio EMAI: conferma del valore predittivo della troponina I (cTnI) e dimostrazione del valore indipendente e incrementale della proteina C reattiva (PCR).

| | χ_2 | RR | IC 95% | p | -2LogLR | p |
|-------------------------------|----------|------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Età ≥ 70 anni | 39.8 | 4.59 | 2.86-7.38 | < 0.001 | 46.8 | < 0.001 |
| cTnI $\geq 0.1 \mu\text{g/l}$ | 11.6 | 2.19 | 1.40-3.43 | < 0.001 | 12.6 | < 0.001 |
| Slivellamento del tratto ST | | | | | 13.7 | 0.003 |
| > 4 mm | 11.6 | 5.19 | 2.01-13.4 | 0.04 | | |
| 2-4 mm | 4.8 | 2.57 | 1.10-6.00 | 0.06 | | |
| Classe Killip > 1 | 11.6 | 2.21 | 1.40-3.50 | < 0.001 | 10.8 | 0.001 |
| PAS $\leq 100 \text{ mmHg}$ | 8.8 | 2.85 | 1.43-5.68 | 0.003 | 7.7 | 0.005 |
| PCR $> 10 \text{ mg/l}$ | 6.5 | 1.71 | 1.13-2.59 | 0.01 | 6.3 | 0.01 |
| Diabete | 6.2 | 1.74 | 1.13-2.70 | 0.01 | 5.9 | 0.01 |
| Sesso femminile | 4.6 | 1.62 | 1.08-2.45 | 0.03 | 4.6 | 0.03 |

Endpoint: mortalità a 30 giorni. Statistica C: 0.80; CAD = coronaropatia; PAS = pressione arteriosa sistolica. Da Oltrona et al.², modificata.

Bibliografia

1. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
2. Oltrona L, Ottani F, Galvani M, et al, for the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 148: 405-15.
3. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 100: 1509-14.
4. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405-12.
5. 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.
6. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al, for the GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-33.
7. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al, for the PROVE-IT-TIMI 22 Investigators. Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1417-24.