- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:58:10

Il danno miocardico periprocedurale: cronaca di una morte (cellulare) annunciata

Michele Galli, Alberto Genovesi Ebert

U.O. di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Livorno

Key words:
Cardiac enzymes; Coronary stent; Interventional cardiology; Myocardial infarction.

Cardiac marker monitoring after percutaneous coronary intervention (PCI) is now widespread; thus, the recognition of just how frequently myocardial enzyme elevations result from even successful PCI has become increasingly important, despite some physician's interest in minimizing the significance of isolated asymptomatic creatine phosphokinase elevations without an angiographically apparent cause. The meaningfulness of elevated cardiac enzymes after revascularization procedures is one of the most controversial issues in interventional cardiology. The rate of periprocedural damage detection is highly dependent on the intensity of enzyme and ECG measurement. With the use of more sensitive and specific cardiac markers of myocardial necrosis, the traditional definition of "acute myocardial infarction" has been expanded to include even small and asymptomatic biomarker elevations. On the other hand, most debate has focused on the clinical relevance of an elevation in CK-MB levels to 1 to 3 times the upper limit of normal, and many cardiologists argue that the appropriate cut-off point after PCI is even higher. Doubts whether "small" cardiac marker elevations have *per se* any impact on survival after uncomplicated procedures, as well as the excess of fideism on the effectiveness of contemporary coronary stenting couple with the mistaken equation "excellent angiographic result = excellent clinical outcome".

Pre and postprocedural ECG recording and serial cardiac marker measurement should be incorporated into clinical pathways, and routine CK-MB levels tracking is now mandatory even in asymptomatic subjects having successful PCI. A consensus about how to check myocardial damage after PCI (i.e. which and how serum markers should be measured and reported) is eagerly awaited. A broader agreement will contribute to a better understanding of pathophysiology and long-term prognostic implications of "minor" periprocedural myocardial damage, allowing to improve our strategies to prevent and treat it.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 265-269)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 14 febbraio 2001; accettato il 21 febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Galli

U.O. di Cardiologia
Ospedali Riuniti
Azienda USL 6
Area Livornese
Viale Alfieri, 36
57100 Livorno
E-mail: m.galli@nord.usl6.toscana.it

L'incremento dei marker di necrosi miocardica dopo procedura di rivascolarizzazione percutanea (PCI) è un argomento attuale e di grande discussione, come testimoniato "on line" dalla forte partecipazione ai forum presenti in Internet sull'argomento. Nel sito www.theheart.org, ad esempio, gli interventi relativi al danno post-PCI e all'utilizzo "profilattico" di alcuni farmaci antipiastrinici quali il clopidogrel e gli inibitori del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (unici presidi sino ad ora di cui sia stata ben documentata l'efficacia nel contenere o annullare il danno miocardico periprocedurale e la relativa dismissione enzimatica post-PCI) sono stati nei mesi scorsi sino a 10 volte più frequenti di quelli relativi ad altri argomenti di discussione.

L'estrema animosità del dibattito denota una sostanziale difformità di orientamenti, dovuta sicuramente alla complessità del problema[1]. Il coacervo è multifattoriale: le molte incertezze fisiopatologiche si associano alle varie modalità di determinazione dell'eventuale danno post-PCI e alle differenti soglie di "significativa" rilevanza laboratoristica e clinica proposte nel tempo. Infine, il significato prognostico di un incremento del marcatore di danno miocardico quantitativamente contenuto (e cioè anormale ma < 5 volte i limiti superiori di normalità abitualmente individuati dal 99° percentile della popolazione di riferimento) dopo PCI è risultato decisamente non univoco.

In questo numero dell'*Italian Heart Journal Supplement*, Mongiardo et al.[2], Cavallini e Savonitto[3] e Bossi et al.[4] hanno esaminato la complessa vicenda e ci aiutano a comprendere i numerosi risvolti fisiopatologici, le implicazioni prognostiche e quelle terapeutiche. Nel nostro editoriale, premessa inevitabile alla "querelle", riteniamo utile richiamare l'attenzione del lettore su alcuni punti generali di discussione, assai pratici e tutt'altro che scontati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:58:10

Danno periprocedurale: non lo vedi ma succede

È assai comune l'abitudine di assimilare il beneficio clinico di una PCI al risultato angiografico, confondendo cioè il "guadagno" anatomico ed il "successo" procedurale. È tuttavia sempre più evidente come la grande maggioranza delle PCI (virtualmente tutte quelle utilizzanti stent, aterectomie, ablatori o eseguite su graft venosi), si associno a microembolizzazione distale dei detriti della placca aterosclerotica dislocata, come ben documentato negli studi che hanno valutato i dispositivi di protezione vascolare distale[5]. La necrosi miocellulare, testimoniata dall'innalzamento dei marcatori cardiaci e dall'abnorme riserva di flusso coronarico post-PCI, sono le più evidenti conseguenze dell'ostruzione microvascolare procedurale[6].

Al di là della complessità scientifica e della risonanza culturale del danno miocardico periprocedurale, è l'entità nosologica del fenomeno che appare preoccupante, alla luce di quanto ampiamente documentato nei vari studi di interventistica coronarica in cui è stata sistematicamente ed accuratamente cercata l'eventuale dismissione enzimatica post-PCI[1,7-11]. Nello studio IMPACT-II, abnormi incrementi postprocedurali del marcatore sono stati rilevati nel 21% dei pazienti trattati con PCI senza impianto di stent e in cui la procedura interventistica era stata efficace ed esente da complicazioni angiografiche (dissezione, trombosi acuta, perdita di rami collaterali, ecc.). Sebbene tali incrementi siano stati prevalentemente di tipo modesto, è stata osservata una chiara linearità di correlazione tra eventi cardiovascolari maggiori a 30 giorni e a 6 mesi e l'entità dell'aumento del rilascio del marker di necrosi[8]. Nel più recente studio ESPRIT, che ha arruolato solo pazienti sottoposti a PCI con stent e a basso rischio procedurale, un'abnorme dismissione del marcatore di necrosi è stata documentata nel 26% dei pazienti altrimenti esenti da complicanze procedurali cliniche o angiografiche (quest'ultime verificatesi invece nell'11% dei pazienti arruolati e nel 56% dei casi associati ad abnormi valori di CK-MB)[9]. Nella casistica del Washington Hospital Center relativa a 7147 pazienti consecutivi sottoposti negli anni 1994-1999 a PCI elettiva, abnormi valori di CK-MB postprocedurali sono stati documentati addirittura nel 37% dei pazienti, e valori > 3 volte i limiti di normalità sono stati rilevati nel 18% dei casi[10].

Definizioni esorcizzanti, interpretazioni esasperatamente riduttive, o riduttivamente esasperate?

Le varie definizioni che la dismissione post-PCI dei marker ematochimici di danno miocardico ha ricevuto negli ultimi anni (*minor enzyme elevation, insignificant enzyme bump, minimal post-procedure CK increase, enzyme leak, CK-MB efflux, infarctlet, necrosette,* ecc.) sono emblematiche dell'atteggiamento non univoco della comunità scientifica sul suo significato[11]. Dalla bizzarria di alcune definizioni traspare oltretutto lo sforzo da parte di qualche autore di voler esorcizzare il problema.

Se in molti colleghi, in prevalenza emodinamisti, prevale tuttora un atteggiamento assai scettico circa il reale significato clinico di una contenuta (< 5 volte il valore normale) dismissione del marcatore di danno miocardico dopo una procedura altrimenti non complicata, altri cardiologi sono in cerca di una fatidica soglia significativa di dismissione, o addirittura ritengono che qualunque incremento degli indici di citonecrosi sia espressione di infarto miocardico: altre definizioni del problema, quindi, dovrebbero essere bandite perché riduttive.

Addirittura non sembra più sostenibile l'ipotesi di una soglia al di sotto della quale il danno miocardico non abbia significato clinico, stante le recenti ed innovative raccomandazioni della Task Force European Society of Cardiology/American College of Cardiology circa la definizione di infarto miocardico (qualunque necrosi cellulare miocardica di natura ischemica). Le raccomandazioni sanciscono chiaramente come anche dopo una PCI non possa esistere alcuna soglia al di sotto della quale un abnorme incremento degli indici di citonecrosi, in particolare della troponinemia, non sia clinicamente significativo[12].

Nonostante questa chiara presa di posizione, l'American College of Cardiology si contraddice a distanza di pochi mesi nelle linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) riguardanti le PCI, giacché ai fini della definizione del "successo procedurale" e della diagnosi di infarto miocardico "clinicamente significativo", viene indicata una soglia di incremento di CK-MB post-PCI > 3 volte i valori normali[13].

Queste divergenze interpretative circa i presunti valori "critici" di marcatore di danno miocardico si riflettono nelle svariate definizioni degli "eventi clinici avversi" utilizzate in numerosi trial clinici. Le grossolane divergenze non occorrono solo inter ma anche intrastudio: ad esempio, nel notissimo trial TACTICS-TIMI 18, la definizione di infarto miocardico è stata diversa tra il braccio invasivo (in cui l'incremento di CK-MB doveva essere > 3 volte il valore normale) ed il braccio conservativo (in cui qualsiasi superamento del valore normale era presupposto alla definizione dell'evento avverso)[14]. Ovviamente, la diversa definizione del medesimo evento rende non solo impossibile il confronto delle prevalenze degli eventi nei vari studi, ma anche la valutazione del reale beneficio dei vari trattamenti.

Quale atteggiamento: enfatizzante, esorcizzante, ignorante?

È noto che il rilascio enzimatico è tanto maggiore quanto più laboriose ed invasive sono le procedure di ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:58:10

vascolarizzazione. Le summenzionate linee guida ACC/AHA sull'angioplastica coronarica percutanea transluminale affermano che: "… se vengono eseguite determinazioni seriate degli indici di citonecrosi miocardica dopo qualunque procedura di PCI, incrementi di CK-MB superiori al doppio dei valori normali sono documentabili anche in assenza di altri segni clinici nel 10-15% delle angioplastiche coronariche percutanee transluminali con pallone, nel 15-20% delle procedure con stent, nel 25-35% delle aterectomie, ed in più del 25% degli interventi su graft venosi o su lesioni lunghe con importanti segni di aterosclerosi …"[13].

Poiché le rivascolarizzazioni di pazienti complicati ed il ricorso ad impianto di stent e procedure complesse sta diventando sempre più frequente, è legittimo allora attendersi sia un crescente numero di pazienti con innalzamento dei marcatori di danno miocardico dopo PCI, che un incremento quantitativo della dismissione enzimatica: incremento più o meno significativo a seconda delle opinioni individuali ed istituzionali, ma di cui, almeno eticamente e nosologicamente, non si potrà non tener conto alla luce delle nuove definizioni di infarto miocardico.

Come uscire allora da questo imbarazzante *impasse*? Paradossalmente, solo poche righe oltre, le stesse linee guida ACC/AHA ci offrono un elegante ed anacronistico *escamotage*: la determinazione seriata post-PCI degli indici di citonecrosi miocardica è raccomandata non in tutti i pazienti, ma solo in quelli che "… abbiano segni o sintomi suggestivi di infarto miocardico o in cui si sia verificata evidenza angiografica di un'improvvisa occlusione coronarica, di un'occlusione di un ramo collaterale o di comparsa di nuovo persistente basso flusso coronarico"[13]. Se l'occhio non vede, il cuore non duole!

Danno postprocedurale: cercare per credere

Nella pratica giornaliera è difficile capire cosa sia accaduto al nostro paziente trattato con PCI, stante la Babele dei metodi di dosaggio e dei vari marcatori utilizzati (CK, CK-MB *activity*, CK-MB massa, troponina T o I, ecc.), spesso prelevati in tempi differenti e, soprattutto, alla luce dei diversi valori normali di riferimento utilizzati nelle varie realtà locali.

I marker di citonecrosi miocardica usualmente utilizzati in clinica differiscono per accuratezza predittiva e cinetica di rilascio. Le ben note differenze di cinetica ed emivita ematica tra i vari marcatori di danno miocardico[15] sono esaltate da una situazione di vaso di necrosi aperto, e quindi con flusso regionale distrettuale non depresso. Ai fini della determinazione del danno miocardico e della corretta esecuzione dei prelievi dei marcatori, è bene rammentare come la situazione di necrosi iatrogena sia differente dalla corrispettiva in corso di necrosi naturale per sindrome coronarica acuta, caratterizzata da vaso di necrosi inizialmente *nonpatent*.

La difficoltà di valutare l'eventuale danno post-PCI è ancor più grande nel paziente che affronta una PCI con un infarto in evoluzione, per la presenza di abnormi valori di marcatori già prima della procedura. È ragionevole tuttavia considerare espressione di danno post-PCI l'ulteriore incremento del marcatore ematico > 50% rispetto ai valori basali, e rilevato in almeno due determinazioni. È stato di recente suggerito un significato prognostico particolarmente sfavorevole dell'eventuale rialzo del marcatore troponinico se già abnorme prima della PCI[16].

Verso l'Esperanto dei laboratori

In rapporto alla specificità ed alle evidenze cliniche di significato prognostico, il CK-MB massa resta attualmente il marker di scelta nella ricerca del danno post-PCI[15,17]. Il dosaggio seriato post-PCI di transaminasi glutammico-ossalacetica e di latticodeidrogenasi, per la bassa accuratezza predittiva di tali marcatori, è senz'altro da abbandonare[17]. Per quanto riguarda le troponine, vista la loro lenta clearance dal torrente ematico, è attualmente non raccomandabile un loro dosaggio di routine. La loro determinazione, tuttavia, potrebbe essere di aiuto qualora non si sia eseguito un adeguato campionamento di CK-MB subito dopo la procedura in pazienti senza chiara evidenza di danno miocardico preprocedurale.

Nel caso del dosaggio del CK-MB, la tempistica dei dosaggi seriati è dettata dalla rapida comparsa e scomparsa del marcatore dal torrente ematico in regime di vaso di necrosi *patent*. Le conseguenze di una scorretta tempistica di campionamento del marcatore sono rappresentate in figura 1. Un singolo prelievo a 24 ore dalla procedura, come purtroppo accade in molte divisioni cardiologiche all'indomani di un'angioplastica altrimenti "ben riuscita", spiega la diffusa sottostima della problematica (ma nel mio ospedale il danno post-PCI non capita mai!).

La tempistica comunemente adottata nei grandi trial[4-7] prevede prelievi del marcatore prima della procedura, 6-8, 12 e 18-24 ore dopo[4-7]. È evidente l'importanza di effettuare le determinazioni assai precocemente dopo la procedura, non aspettando il mattino successivo. Autorevoli esperti delle società cardiologiche europee ed americane hanno di recente raccomandato l'esecuzione delle determinazioni addirittura 2-4 ore dopo la procedura, ripetendo il dosaggio a 6-9 ore ed eventualmente anche a 12-24 ore dalla procedura[17].

I differenti valori di normalità dei marcatori utilizzati nei vari ospedali hanno rappresentato da sempre un formidabile ostacolo alla corretta interpretazione del decorso clinico postprocedurale. Per uniformare in modo semplice questa informazione e migliorarne la trasferibilità, è raccomandabile esprimere l'incremento del marcatore non utilizzando valori assoluti (ad esempio CK-MB 42 U/l; v.n. del laboratorio 0-14 U/l) ma

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:58:10

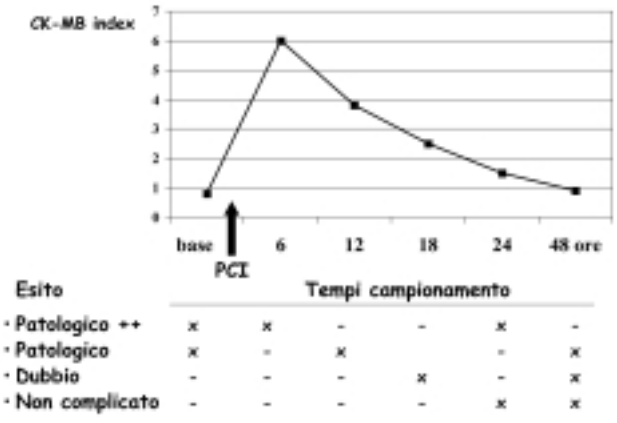

Figura 1. *Nel grafico è schematicamente riportata l'ipotetica curva dei livelli ematici del marcatore di danno miocardico CK-MB (espressi in unità-index) in un paziente con significativo (> 3 index) incremento del marcatore nelle prime ore dopo procedura percutanea di rivascolarizzazione coronarica (PCI); è inoltre riportata la tempistica dei prelievi effettuati prima e nelle 48 ore successive alla PCI, e la definizione comunemente attribuita all'esito clinico procedurale in funzione dei livelli ematici massimi del marcatore dopo PCI (index > 5 = nettamente patologici; index 3-5 = patologici; index 1-3 = dubbi; index < 1 = normali). Nello stesso paziente, il timing dei prelievi chiaramente influenza l'eventuale esito procedurale e la diagnosi di necrosi miocardica periprocedurale. Un incompleto e tardivo campionamento del marker comporta addirittura la diagnosi finale di PCI non complicata.*

valori del marcatore "normalizzati" rispetto ai limiti superiori di normalità utilizzati in quel laboratorio (nel caso dell'esempio precedente: CK-MB index 3, in quanto 42/14).

Conclusioni: se conosci il danno periprocedurale lo puoi contenere

Indipendentemente dalla sua entità, il danno miocardico post-PCI esiste ed ha comunque un significato clinico (e verosimilmente anche prognostico) che non può essere ignorato, né tanto meno esorcizzato. È auspicabile una ricerca sistematica dell'eventuale danno periprocedurale, da effettuarsi in modo adeguato e secondo procedure ben standardizzate. Alla luce dei consistenti dati clinici che hanno dimostrato l'efficacia di alcune strategie farmacologiche, ci sembra più utile indirizzare i nostri sforzi alla prevenzione e al trattamento del danno miocardico, anziché alla sua abiura epidemiologica e clinica.

L'uso di definizioni univoche per quanto riguarda il danno post-PCI, l'utilizzo di riproducibili iter diagnostici e di comuni standard di laboratorio renderanno finalmente più interpretabile e prevedibile l'evoluzione clinica dei pazienti sottoposti con successo a PCI.

Riassunto

Nei pazienti sottoposti a procedure percutanee di rivascolarizzazione coronarica, è evenienza assai frequente documentare l'innalzamento dei marcatori di danno miocardico, nonostante la procedura sia stata angiograficamente efficace ed esente da complicanze. Il rilascio enzimatico è tanto maggiore quanto più laboriose ed invasive sono le procedure di rivascolarizzazione, e la sua individuazione è tanto più frequente quanto più minuzioso il suo screening. Sono ancora poco chiari i meccanismi fisiopatologici alla base del danno miocardico periprocedurale, e vi è notevole difformità di orientamenti circa il significato clinico e prognostico attribuibile ad una contenuta (< 5 volte il valore normale) dismissione del marcatore di danno miocardico dopo procedura interventistica altrimenti non complicata.

A fronte del nuovo orientamento della comunità cardiologica internazionale, propensa ad identificare come "infarto miocardico" qualunque incremento degli indici di citonecrosi, le modalità di determinazione del danno periprocedurale e le interpretazioni circa i valori clinicamente "critici" di incremento del marcatore di danno miocardico sono decisamente non univoche. Purtroppo, le linee guida internazionali non hanno assunto un atteggiamento inequivocabile al riguardo. I differenti marcatori di danno miocardico utilizzato e le differenti soglie patologiche dell'incremento del marcatore inter ed intralaboratorio hanno ulteriormente contribuito a confondere la comunità cardiologica.

In rapporto all'accuratezza diagnostica e alle evidenze cliniche, il CK-MB massa resta il marker di scelta nella ricerca del danno postprocedurale. La tempistica dei dosaggi deve prevedere almeno tre determinazioni (basale, a 6-8 e a 12 ore dopo la procedura). Al fine di una corretta interpretazione del decorso clinico postprocedurale, è raccomandabile esprimere l'incremento del marcatore non utilizzando valori assoluti, ma normalizzati rispetto ai limiti superiori di normalità utilizzati nel proprio laboratorio.

Parole chiave: Cardiologia interventistica; Enzimi cardiaci; Infarto miocardico; Stent coronarico.

Bibliografia

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 241-51.
2. Mongiardo A, Ferraro A, Ceravolo R, et al. Meccanismo del rilascio delle troponine e del CK-MB durante procedure interventistiche percutanee. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 270-4.
3. Cavallini C, Savonitto S. Significato prognostico dell'elevazione degli indici di danno miocardico dopo interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 286-96.
4. Bossi I, Savonitto S, Cavallini C, Delgado A, Pirola R, Klugmann S. Elementi predittivi e prevenzione del danno miocardico durante angioplastica/stenting. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 275-85.
5. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000; 101: 570-80.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:58:10

6. Herrmann J, Haude M, Lerman A, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. Circulation 2001; 103: 2339-45.
7. Kini A, Kini S, Marmur JD, et al. Incidence and mechanism of creatine kinase-MB enzyme elevation after coronary intervention with different devices. Catheter Cardiovasc Interv 1999; 48: 1213-9.
8. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, et al. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 88-96.
9. Blankenship JC, Tasissa G, O'Shea C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 653-8.
10. Stone GW, Mehran R, Dangas G, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. Circulation 2001; 104: 642-7.
11. Harrington RA. Cardiac enzyme elevations after percutaneous coronary intervention: myonecrosis, the coronary microcirculation and mortality. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1142-4.
12. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13.
13. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2215-38.
14. 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.
15. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999; 45: 1104-21.
16. Fuchs S, Gruberg L, Singh S, et al. Prognostic value of cardiac troponin I re-elevation following percutaneous coronary intervention in high-risk patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2001; 88: 129-33.
17. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. Circulation 2000; 102: 1216-20.