

# Linee guida

## La nuova definizione di infarto miocardico: analisi del documento di consenso ESC/ACC e riflessioni sull'applicabilità alla realtà sanitaria italiana

Marcello Galvani\*, Mauro Panteghini\*, Filippo Ottani\*, Piero Cappelletti, Francesco Chiarella, Massimo Chiariello, Filippo Crea, Alberto Dolci\*, Paolo Golino, Cesare Greco, Gian Luigi Nicolosi, Mario Plebani\*, Marco Tubaro\*, Martina Zaninotto\*

Federazione Italiana di Cardiologia (FIC)  
Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) - Divisione Scientifica  
Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL)  
Gruppo di Studio Intersocietario "Marcatori di Lesione Miocardica"

**Key words:**  
Myocardial infarction;  
Unstable angina.

The recent document of the ESC/ACC Committee for the redefinition of myocardial infarction (MI) has introduced the measurement of cardiac troponin as the biochemical standard for the diagnosis of MI. This change has been mainly driven by the demonstration that any amount of myocardial damage, as detected by cardiac troponins, implies a worse long-term outcome of the patient. The results of several studies consistently show that there is a continuous relationship between the degree of troponin elevation and the patient's prognosis. The new definition has important consequences on the diagnostic and therapeutic approaches to patients with acute coronary syndromes; in fact, patients with increased troponins, i.e. patients with MI, necessitate more aggressive treatment than those without troponin elevations, i.e. patients with unstable angina. The application of the new definition is expected to increase the number of cases of MI by about 30% and to decrease mortality.

We believe that several aspects of the new definition need to be discussed before the new criteria for MI are used in clinical practice in Italy. The most relevant issues are the following: 1) the definition of troponin elevation should meet the analytical performance of the available assays, the diagnostic cut-off of which is frequently too imprecise. We propose that troponin elevations be defined as values exceeding the concentration corresponding to a total analytical imprecision of 10%. We disclose such a concentration for the currently available assays and suggest its use in clinical practice to mitigate the possibility of false-positive values; 2) the number of samples required for the diagnosis should be sufficient for the assessment of the changes in concentration over time. When only one sample is available, or when the temporal pattern of the changes in marker concentration is not consistent with the time elapsed from the onset of symptoms, we suggest that objective evidence that myocardial ischemia is the likely cause of myocardial damage should be obtained; 3) the diagnosis of MI after a percutaneous coronary intervention represents a unique situation. In contrast with myocardial damage occurring during spontaneous ischemia, available data do not support the concept that any troponin elevation is associated with an adverse prognosis. In the absence of conclusive studies, we suggest that the diagnosis of MI after a percutaneous coronary intervention be based on conventional criteria.

Finally, we propose this summary with the aim of overcoming some of the more controversial aspects of the ESC/ACC redefinition of MI:

• **Criteria for acute, evolving or recent MI.** Either one of the following criteria satisfies the diagnosis for an acute, evolving or recent MI:

- 1) elevation\* of biochemical markers of myocardial necrosis (preferably troponin) with at least one of the following: a) ischemic symptoms; b) development of pathologic Q waves on the ECG; c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression); d) coronary artery intervention (e.g., coronary angioplasty)\*\*. *Marker elevations should be accompanied by objective evidence that myocardial ischemia is the likely cause of myocardial damage when: a) only one blood sample is available; b) marker changes over time are not consistent with the onset of symptoms;*
- 2) pathologic findings of an acute MI.

• **Criteria for established MI.** Anyone of the following criteria satisfies the diagnosis for established MI:

- 1) development of new pathologic Q waves on serial ECGs. The patient may or may not remember previous symptoms. Biochemical markers of myocardial necrosis may have normalized, depending on the length of time that has passed since the infarct developed;
- 2) pathologic findings of a healed or healing MI.

\* if troponin is used, the marker concentration should be higher than the value associated with a 10% coefficient of variation, possibly detected in  $\geq 1$  of at least two occasions. Changes in concentrations should be consistent with the time elapsed from the onset of symptoms; \*\* since there is no definite evidence that the degree of troponin elevation is correlated with long-term mortality in this setting of "iatrogenic" myocardial damage, we suggest that the physician continues to rely on conventional criteria.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (9): 955-970)

© 2002 CEPI Srl

\*Membri del Gruppo di Studio Intersocietario "Marcatori di Lesione Miocardica"

Ricevuto l'11 aprile 2002; accettato il 23 maggio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Galvani

Divisione di Cardiologia  
Ospedale G.B. Morgagni  
Piazza Solieri, 1  
47100 Forlì  
E-mail: galvanim@tin.it

## Premessa

Il documento del Comitato Congiunto ESC/ACC sulla ridefinizione dell'infarto miocardico (IM) è stato redatto dopo una Consensus Conference tenutasi nel luglio 1999. Tutti i partecipanti alla Conferenza erano stati scelti per la loro esperienza nello specifico campo di competenza. Essi avevano il compito di procedere ad una revisione delle evidenze scientifiche disponibili al fine di elaborare un documento finale. La prima bozza è stata stilata durante la riunione stessa ed è stata poi sottoposta a successive elaborazioni. Il documento, nella sua forma definitiva, è stato pubblicato contemporaneamente su *European Heart Journal* e *Journal of the American College of Cardiology* nel settembre 2000<sup>1,2</sup>. Un'identica versione è stata anche ripresa integralmente e pubblicata da *Clinical Chemistry* nel marzo 2001<sup>3</sup>.

La sua pubblicazione ha generato notevole discussione nella comunità cardiologica internazionale. Sono state sollevate infatti perplessità riguardanti:

- la difficoltà di applicare nella pratica clinica la nuova definizione biochimica basata *in primis* sull'impiego della troponina. Infatti, l'imprecisione analitica ai livelli decisionali suggeriti dal documento (99° percentile della distribuzione dei valori nella popolazione di riferimento) è troppo elevata per molti dei metodi attualmente disponibili;
- le conseguenze derivanti dall'identificazione di un maggior numero di IM, legati all'impiego di criteri diagnostici più sensibili.

In Italia queste perplessità si inseriscono nell'ambito di una pratica clinica nella quale la determinazione della troponina si è aggiunta, ma non ha sostituito i marcatori enzimatici tradizionali, accentuando così l'eterogeneità dei criteri diagnostici di IM.

Per questi motivi le Società Scientifiche di Cardiologia (FIC) e di Laboratorio (SIBioC e SIMeL) hanno deciso di preparare un documento comune con lo scopo di focalizzare gli aspetti più controversi del problema e di proporre alcune chiavi di lettura che siano in grado di consentire un'applicazione realistica della nuova definizione, rispettosa del contesto di organizzazione sanitaria ed anche culturale del nostro paese. A tal fine il Gruppo di Studio Intersocietario "Marcatori di Lesione Miocardica" (GDS-MLM) ed un gruppo di esperti nominati direttamente dalle stesse Società hanno elaborato questo documento, che dopo essere stato preliminarmente inviato ai cardiologi e laboratoristi italiani, è stato presentato e discusso in un incontro tenutosi a Firenze il 10 ottobre 2001. La metodologia seguita nella sua preparazione è stata quella di individuare i punti più controversi del documento originale ESC/ACC e di elaborare delle riflessioni su tali punti al fine di fornire suggerimenti utili nella pratica quotidiana. Nel testo vengono quindi presentati i punti più significativi del documento ESC/ACC (in corsivo). Di questi, quelli che sono sembrati meritevoli di un approfondimento sono seguiti da un commento nel quale

i suggerimenti sono riportati in grassetto. I tratti del documento originale omessi, perché giudicati non rilevanti per la discussione in oggetto, sono sostituiti da parentesi tonde.

## Definizione di infarto miocardico

*(...) In passato, vi era un generale accordo sull'entità clinica definita come IM. Negli studi di prevalenza della malattia condotti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'IM veniva definito dalla combinazione di almeno due dei tre seguenti elementi: sintomi tipici (ad esempio, dolore toracico retrosternale), elevazione degli enzimi "cardiaci" e quadro ECG tipico caratterizzato dallo sviluppo di onde Q. Tuttavia, l'attuale pratica clinica, l'organizzazione dei sistemi sanitari, così come gli studi epidemiologici ed i trial clinici, richiedono tutti una più precisa definizione di IM. Inoltre, l'avvento di marcatori biochimici sensibili e specifici e di tecniche di diagnostica per immagini dotate di alta precisione ha reso necessaria una rivalutazione della definizione universalmente accettata di IM. Le suddette acquisizioni tecnologiche possiedono un'alta sensibilità nel riconoscere IM di dimensioni talmente piccole che non sarebbero stati considerati tali in precedenza. Di conseguenza, se si accetta il concetto che ogni grado di necrosi miocardica causata da un evento ischemico debba essere etichettato come infarto (come proposto da questa Consensus Conference), allora un soggetto al quale in precedenza veniva diagnosticata una severa angina pectoris, stabile o instabile, potrebbe attualmente ricevere la diagnosi di IM di piccole dimensioni. Il conseguente aumento della sensibilità dei criteri per la definizione di IM dovrebbe significativamente accrescere il numero dei casi diagnosticati; mentre, al contrario, un aumento della specificità dovrebbe diminuire il numero di falsi positivi. In ogni caso, i cambiamenti nella definizione dovrebbero comportare importanti effetti nelle modalità tradizionali di monitoraggio della frequenza e della prognosi della malattia. (...)*

Dal momento della loro introduzione, le troponine cardiache hanno dimostrato una performance, in termini di capacità di porre diagnosi di IM secondo i criteri dell'OMS, sostanzialmente sovrapponibile alla creatin-chinasi (CK)-MB<sup>4</sup>. Tuttavia, come frequentemente accade quando un metodo diagnostico è più sensibile del rispettivo *gold standard*, è stato anche dimostrato che la determinazione delle troponine cardiache generava molti "falsi positivi"; in altre parole, un eccessivo numero di pazienti, in cui l'IM era stato escluso secondo i criteri tradizionali dell'OMS, presentava elevate concentrazioni di troponina. La percentuale di tali pazienti si aggirava, a seconda degli studi, tra il 30 ed il 40% di tutti i pazienti affetti da ischemia acuta in cui sia stato escluso un IM secondo i canoni tradizionali<sup>5,6</sup>. Tuttavia, com'è chiaramente emerso successivamente, questi pa-

zienti presentano una prognosi del tutto simile a quella dei pazienti in cui l'IM è diagnosticato in modo "tradizionale". Tale concetto emerge dall'analisi retrospettiva di tre tra i principali studi nel campo, ovvero gli studi FRISC, TRIM e TIMI IIIB, che arruolavano pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST-T, ovvero pazienti con IM ed angina instabile<sup>7-9</sup>. Come emerge dall'analisi della figura 1, la distinzione della popolazione in base alla diagnosi finale (basata sui criteri convenzionali dell'OMS) conferisce una prognosi significativamente diversa ai pazienti con IM rispetto ai pazienti con angina instabile; tuttavia, quando questi ultimi vengono riclassificati in base all'elevazione della troponina, appare chiaro che i pazienti con troponina elevata hanno una prognosi a breve termine (30-45 giorni) sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di IM. E ciò appare vero tanto per l'endpoint della sola morte (TIMI IIIB), quanto per il composito di morte e IM non fatale (FRISC e TRIM).

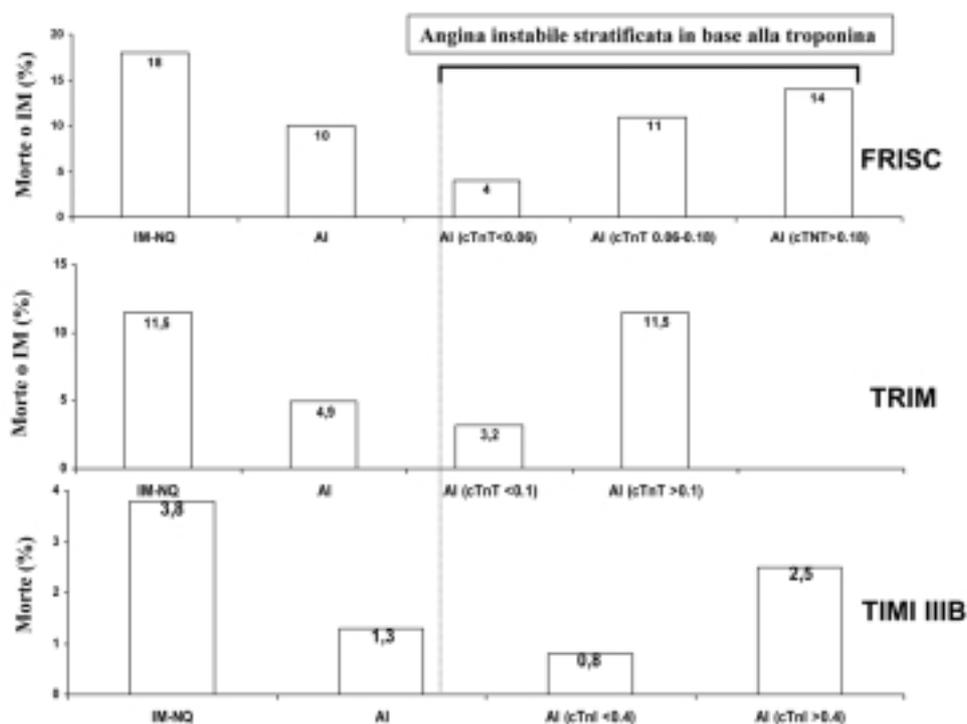
Esiste inoltre una correlazione diretta tra la concentrazione plasmatica di troponina cardiaca nei pazienti con sindrome coronarica acuta ed il rischio di morte sia a breve che a lungo termine, come rispettivamente indicato dagli studi TIMI IIIB e FRISC<sup>7,9</sup>. Tale correlazione trova spiegazione nel fatto che livelli crescenti di troponina indicano probabilmente un danno miocardico più esteso e quindi una funzione ventricolare vie-

pù depressa, tale da condizionare la prognosi del paziente, come indicato da alcuni studi preliminari<sup>10-12</sup>.

**È chiaro, sia dal documento che dai dati disponibili, che la nuova definizione di IM è strettamente orientata alle finalità del clinico ed appare ispirata al concetto che alla diagnosi di IM sia associata una prognosi comunque peggiore rispetto a quella dei pazienti in cui l'IM viene escluso.**

*Le conseguenze scientifiche e sociali di una nuova definizione di IM saranno esaminate da sette diversi punti di vista: anatomico-patologico, biochimico, ECG, di diagnostica per immagini, dei trial clinici, epidemiologico e di politica sanitaria. Quanto sancito dalla Consensus Conference rende evidente che il termine IM non dovrebbe essere usato senza ulteriori requisiti, atti a meglio definirlo, sia nella pratica clinica che nella descrizione di coorti di pazienti o in studi di popolazione. Tali requisiti dovrebbero comprendere: la quantità di tessuto miocardico necrotico (dimensioni dell'area infartuale), le circostanze che hanno condotto all'infarto (spontaneo o verificatosi durante una procedura diagnostica o terapeutica condotta sui vasi coronarici) ed il tempo trascorso tra l'evento necrotico ed il momento di osservazione (IM in evoluzione, in risoluzione o stabilizzato).*

*Si conviene sul fatto che il termine IM rifletta una perdita di miociti (necrosi) causata da un periodo di ischemia prolungata. Tra i sintomi riferibili ad un even-*



**Figura 1.** Incidenza a breve termine di morte o di morte e infarto/reinfarto miocardico (IM) non fatale in tre studi clinici (FRISC, TRIM, TIMI IIIB) che hanno accertato il valore prognostico delle elevazioni della troponina nei pazienti con sindromi coronariche acute. Sulla sinistra della figura è riportata l'incidenza di eventi nei pazienti con IM non Q (IM-NQ) e in quelli con angina instabile (AI) definita sulla base dei criteri tradizionali (elevazione della creatinina totale o dell'isoenzima MB). Sulla destra della figura è riportata l'incidenza di eventi nei pazienti con AI, ulteriormente stratificati in base alla presenza (e al grado) di elevazione della troponina. Come è possibile osservare, l'incidenza di eventi nei pazienti con elevazione della troponina è simile a quella dei pazienti con IM-NQ tradizionalmente definito. cTnI = troponina I; cTnT = troponina T.

to ischemico si annoverano: dolore toracico, epigastrico, al braccio, al polso o alla mandibola, che può insorgere sotto sforzo o a riposo. Il dolore associato all'IM usualmente si prolunga per 20 min, ma può essere di durata inferiore.

(...) Il dolore può manifestarsi in regione epigastrica (spesso confuso con una indigestione), al braccio, al polso, alla mandibola o posteriormente, senza interessare il torace, ma siffatto pattern è atipico.

(...) I sintomi possono inoltre includere nausea e vomito di origine dubbia, dispnea persistente secondaria ad insufficienza ventricolare sinistra e astenia inspiegabile, vertigini, capogiri o sincope, altrimenti non spiegabili, o una combinazione di esse.

(...) La necrosi miocardica può infine manifestarsi in assenza di sintomi; potrebbe essere reperita solo mediante l'ECG, le tecniche di diagnostica per immagini o altri strumenti di indagine.

L'aumento dei casi di IM con sintomi atipici rende il criterio clinico di diagnosi meno solido che in passato<sup>13</sup>.

### Riconoscimento della necrosi miocardica

La presenza o l'assenza e, nel primo caso, l'entità del danno miocardico provocato da un evento ischemico prolungato possono essere rilevati con diversi metodi, comprendenti l'esame anatomico-patologico, la determinazione delle proteine cardiache nel sangue, la registrazione del tracciato ECG (modificazioni del tratto ST-T, onde Q), le tecniche di diagnostica per immagini, quali quelle di perfusione miocardica, l'ecocardiografia e la ventricolografia. Per ciascuna di queste tecniche è possibile identificare un gradiente che va da un grado minimo ad uno esteso di necrosi miocardica.

(...) La sensibilità e la specificità di ciascuna delle tecniche utilizzate per valutare la perdita di cellule miocardiche differisce spiccatamente per quanto attiene sia alla quantizzazione di tale perdita che al riconoscimento della sequenza degli eventi nel tempo (Tab. I).

**Anatomia patologica.** (...) La necrosi delle cellule miocardiche viene classificata, sul piano anatomico-patologico, in due tipi: la forma coagulativa e quella a bande di contrazione, che possono essere anche associate.

(...) Dal punto di vista anatomico-patologico, la necrosi non si rende evidente immediatamente dopo l'insorgenza dell'evento ischemico, ma richiede un dato periodo di tempo.

(...) Sono necessarie almeno 6 ore perché possa essere identificata da un esame standard macroscopico o microscopico postmortem. La necrosi completa di tutte le cellule miocardiche a rischio richiede almeno dalle 4 alle 6 ore, in funzione della presenza di circolo collaterale nella zona ischemica, dell'occlusione persistente o intermittente dell'arteria coronaria interessata e della sensibilità dei miociti.

**Tabella I.** Aspetti dell'infarto miocardico individuati dalle diverse tecniche.

Anatomia patologica	Morte cellulare miocardica
Biochimica	Marcatori di morte cellulare miocardica dosati in campioni di sangue
Elettrocardiografia	Evidenza di ischemia miocardica (alterazioni del tratto ST-T) Evidenza di perdita di tessuto cardiaco elettricamente funzionante (onde Q)
Diagnostica per immagini	Riduzione o assenza di perfusione tissutale Anomalie della contrattilità segmentaria

Dal punto di vista anatomico-patologico, l'infarto è abitualmente classificato in base alla dimensione: microscopica (necrosi focale), piccola (< 10% della massa ventricolare sinistra), media (10-30% della massa ventricolare sinistra) e grande (> 30% della massa ventricolare sinistra).

(...) Il termine IM in un contesto anatomico-patologico deve essere preceduto da termini quali "acuto, in cicatrizzazione, o stabilizzato". Un infarto acuto o in evoluzione si caratterizza per la presenza di leucociti polimorfonucleati.

(...) La presenza di cellule mononucleate e fibroblasti e l'assenza di leucociti polimorfonucleati caratterizza invece l'infarto in cicatrizzazione. L'infarto stabilizzato si manifesta con una cicatrice priva di infiltrato cellulare. L'intero processo che porta al quadro tipico dell'infarto stabilizzato richiede usualmente 6 o più settimane per essere completo. (...)

**Marcatori biochimici di necrosi miocardica.** (...) La diagnosi di IM viene posta quando i livelli ematici dei marcatori biochimici sensibili e specifici, come le troponine cardiache e la CK-MB, mostrano un'elevazione nel contesto clinico di un'ischemia acuta. Questi marcatori biochimici riflettono la presenza di un danno miocardico senza però indicarne il meccanismo responsabile. Perciò, un aumento che si manifesta in assenza di evidenza clinica di ischemia dovrebbe portare a ricercare altre cause di danno cardiaco, quali ad esempio una miocardite.

Le cause di elevazione della troponina riferibili a danno miocardico in assenza di ischemia miocardica acuta sono infatti numerose (Tab. II). È evidente che il frequente riscontro di danno miocardico in contesti clinici nei quali non veniva precedentemente riconosciuto rimanda al clinico il compito di definire se tale danno si verifica in un contesto clinico-strumentale di ischemia miocardica acuta (e quindi va etichettato come IM). In molte delle situazioni riportate nella tabella II il riscon-

**Tabella II.** Cause di elevazione nel plasma delle troponine cardiache diverse dall'ischemia miocardica.

---

Miocardite/pericardite
Scompenso cardiaco (compreso l'edema polmonare acuto)
Iperensione
Ipotensione (specie se associata ad aritmie cardiache)
Pazienti in condizioni critiche (specie se diabetici)
Ipotiroidismo
Cuore polmonare acuto
Trauma cardiaco (contusione miocardica, ablazione, cardioversione, pacing, chirurgia cardiaca)
Tossicità miocardica da chemioterapici
Rigetto nel trapianto cardiaco
Insufficienza renale cronica
Sepsi

---

tro di danno miocardico è comunque associato ad una prognosi peggiore.

**È comunque opportuno, per limitare il numero di casi di riscontro di danno miocardico in contesti diversi dall'IM, limitare la determinazione della troponina ai pazienti che hanno una probabilità medio-alta di ischemia miocardica acuta. È sconsigliabile una determinazione indiscriminata della troponina in tutti i pazienti che vengono valutati in un contesto di urgenza o di criticità clinica indipendentemente dal sospetto diagnostico iniziale.**

*Il marcatore biochimico di danno miocardico più recentemente descritto e da preferire è la troponina cardiaca (I o T), che mostra una specificità pressoché assoluta per il tessuto miocardico ed un'elevata sensibilità, potendo così identificare anche aree microscopiche di necrosi miocardica (Tab. III). Per valore elevato della troponina nel plasma, si intende un'elevazione del marcatore al di sopra del limite di concentrazione*

**Tabella III.** Marcatori biochimici per la rilevazione della necrosi miocardica.

*I marcatori biochimici che permettono di documentare la presenza di necrosi miocardica sono:*

- 1) Una concentrazione massima di troponina T o I superiore al limite decisionale (99° percentile dei valori del gruppo di riferimento) in almeno un'occasione nelle prime 24 ore dopo l'evento clinico indice.
- 2) Una concentrazione massima di CK-MB (preferibilmente misurata in concentrazione di massa) superiore al 99° percentile dei valori del gruppo di riferimento in due successivi campioni o una concentrazione massima di CK-MB > 2 volte il limite superiore di riferimento del laboratorio in esame in un'occasione durante le prime ore dopo l'evento clinico indice. I valori di CK-MB dovrebbero aumentare e poi diminuire; valori che rimangono elevati senza cambiamenti nel tempo non sono quasi mai da ricondurre ad un infarto miocardico.

*In caso di mancata disponibilità dei dosaggi di troponina o CK-MB, la determinazione della CK totale (> 2 volte il limite superiore di riferimento) o quella del monomero B della CK possono essere utilizzati, ma questi marcatori devono essere considerati molto meno soddisfacenti della CK-MB.*

---

*pari al 99° percentile ottenuto nel gruppo di riferimento. I valori di riferimento devono essere determinati in ogni laboratorio mediante studi che impieghino metodi pubblicati nelle riviste "peer-reviewed", soggetti ad un appropriato controllo di qualità. Il livello di imprecisione (coefficiente di variazione-CV) ritenuto accettabile a concentrazioni pari al 99° percentile dovrebbe essere ≤ 10%. Ciascun laboratorio dovrebbe confermare lo specifico intervallo di riferimento per il metodo di determinazione della troponina adottato. (...)*

Uno dei principali problemi che si incontrano nell'utilizzo pratico delle troponine è la corretta definizione del limite decisionale. Esiste attualmente una notevole confusione dal momento che i limiti di riferimento adottati vengono perlopiù derivati dai foglietti illustrativi dei kit che riportano ancora il 97.5° percentile o non forniscono informazioni adeguate.

Sulla base di quanto definito nel documento ESC/ACC, i produttori di kit diagnostici devono ora fornire nel foglio illustrativo il valore di concentrazione di troponina corrispondente al 99° percentile dello specifico sistema di analisi. È inoltre indispensabile che per ogni metodo sia riportato il livello di imprecisione analitica (espresso come CV) del valore di concentrazione corrispondente al limite di riferimento, che secondo quanto riportato dal documento non dovrebbe superare il 10%. È purtroppo evidente che molti dei metodi attualmente disponibili non soddisfano invece questo requisito (CV ≤ 10% ad una concentrazione di troponina pari al 99° percentile)<sup>14</sup>. Bisogna infatti considerare che non tutti i sistemi di analisi hanno le stesse prestazioni nella routine clinica e molti di quelli commercialmente disponibili non possono ancora garantire standard così elevati<sup>15</sup>.

**Da un punto di vista pratico, i sistemi di determinazione della troponina che attualmente non sono in grado di fornire un CV del 10% alla concentrazione pari al 99° percentile dovranno utilizzare come livello decisionale per la diagnosi di IM concentrazioni più elevate, corrispondenti alla concentrazione minima per la quale il CV è pari al 10% (Tab. IV)<sup>1,2,16-24</sup>.** Ovviamente ciò potrebbe diminuire la sensibilità clinica complessiva dei sistemi di analisi per la diagnosi di IM ma dovrebbe tuttavia in gran parte salvaguardare i clinici dal riscontro occasionale di elevazioni della troponina in assenza di un contesto clinico suggestivo di danno miocardico<sup>25,26</sup>.

*Se il dosaggio delle troponine cardiache non è disponibile, la migliore alternativa è rappresentata dalla CK-MB (misurata come concentrazione di massa), anche se essa è meno miocardio-specifica delle troponine (Tab. III). Come per le troponine cardiache, un aumento del valore di CK-MB è definito come una concentrazione che superi il 99° percentile dei valori di CK-MB nella popolazione di riferimento. Per la diagnosi di IM, valori elevati dei marcatori biochimici dovrebbero in prevalenza essere rilevati in almeno due successivi campioni ematici.*

**Tabella IV.** Esempi della possibile influenza dell'imprecisione analitica in alcuni metodi di determinazione della troponina sulla diagnosi di infarto miocardico\*.

Metodo	99° percentile <sup>§</sup> ( $\mu\text{g/l}$ )	Concentrazione associata ad un CV 10% <sup>§§</sup> ( $\mu\text{g/l}$ )
Abbott AxSYM	0.50	2.90 ( $5.8 \times 99^\circ$ percentile) <sup>16</sup>
Bayer ACS:180	0.07	0.30 ( $4.3 \times 99^\circ$ percentile) <sup>17</sup>
Bayer ACS:Centaur	0.15	1.40 ( $9.3 \times 99^\circ$ percentile) <sup>18</sup>
Beckman Access II generazione	0.04	0.06 ( $1.5 \times 99^\circ$ percentile) <sup>19</sup>
Dade Dimension RxL II generazione	0.07	0.15 ( $2.1 \times 99^\circ$ percentile) <sup>20</sup>
DPC Immulite	0.40	1.20 ( $3 \times 99^\circ$ percentile) <sup>21</sup>
Ortho Vitros	0.10	0.35 ( $3.5 \times 99^\circ$ percentile) <sup>22</sup>
Roche Elecsys III generazione	0.01	0.03 ( $3 \times 99^\circ$ percentile) <sup>23</sup>

CV = coefficiente di variazione analitica totale. \* = la presente tabella sarà resa disponibile sul sito web delle rispettive Società Scientifiche, progressivamente aggiornata in base alle informazioni disponibili in letteratura; § = livello decisionale per la diagnosi di infarto miocardico, come suggerito dal Comitato Congiunto ESC/ACC<sup>1,2</sup>; §§ = livello decisionale per la diagnosi di infarto miocardico, come suggerito dal Comitato per la Standardizzazione dei Marcatori di Lesione Miocardica dell'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine<sup>24</sup>.

*La misura della CK totale non è consigliata per la diagnosi routinaria di IM, a causa della totale mancanza di miocardio-specificità di questo enzima. Tuttavia, la CK ha una lunga storia ed alcuni medici potrebbero optare per continuare ad utilizzarla a scopo epidemiologico o scientifico. In tale contesto, la CK totale dovrebbe essere associata a marcatori biochimici più sensibili, come le troponine o la CK-MB, per una più accurata diagnosi di IM. Il limite decisionale per la CK totale dovrebbe essere relativamente più elevato di quello utilizzato per le troponine cardiache o la CK-MB (almeno 2 volte il limite superiore di riferimento). L'aspartato aminotransferasi e il lattato deidrogenasi ed i suoi isoenzimi non dovrebbero più essere utilizzati per la diagnosi di danno miocardico.*

**Per lo stesso motivo di obsolescenza, si suggerisce di abbandonare l'utilizzo delle determinazioni della CK totale e del suo isoenzima MB misurato come attività catalitica<sup>27</sup>.**

*(...) I campioni di sangue su cui eseguire le determinazioni dovrebbero essere prelevati all'atto del ricovero, tra le 6 e le 9 ore dopo e ancora tra le 12 e le 24 ore dopo se le precedenti determinazioni sono risultate negative e le condizioni cliniche fortemente suggestive di IM in atto. Per i pazienti che necessitano di una diagnosi precoce, è consigliato l'utilizzo di marcatori biochimici precocemente rilevabili nel plasma (come le isoforme della CK-MB o la mioglobina), insieme al dosaggio di quelli che aumentano più tardivamente, come le troponine.*

I protocolli di valutazione rapida dei soggetti con dolore toracico vanno preferibilmente applicati a pazienti in cui il sospetto di ischemia miocardica acuta è almeno moderato, con il fine di identificare il rischio di eventi ischemici acuti a breve termine. Al contrario, l'applicazione indiscriminata della determinazione dei marcatori cardiaci nella popolazione dei pazienti con dolore toracico può comportare un aumento di casi "falsi positivi".

Due diverse strategie biochimiche si confrontano in quest'area. La prima si basa sull'uso combinato di due marcatori, uno di rapido aumento nel sangue ed uno con cinetica di rilascio più lenta ma cardiospecifico, come la troponina<sup>28,29</sup>. Come recentemente dimostrato in una rassegna sistematica della letteratura<sup>30</sup>, la mioglobina è attualmente il marcatore che riveste con più evidenza il ruolo di marcatore precoce, essendo rilevabile nel sangue entro 2-3 ore dall'inizio della sintomatologia. Essa ha una potenziale utilità nei pazienti che si presentano nel Dipartimento di Emergenza con dolore toracico, poiché il suo valore predittivo negativo per escludere un IM in fase precoce 4 ore dopo il ricovero è virtualmente del 100%<sup>31</sup>.

**La strategia dei "due marcatori" è consigliata se il contesto in cui si agisce permette di modificare il percorso del paziente operando una più precoce dimissione dal Dipartimento di Emergenza o facilitando l'identificazione dei pazienti possibili candidati ad una strategia terapeutica più aggressiva. Il timing di prelievo consigliato, dal momento dell'ammissione in ospedale, è a 4, 8 e 12 ore dopo l'ammissione, oltre al prelievo basale al ricovero<sup>28</sup>.**

**La seconda strategia, che impiega la sola troponina, è applicabile in situazioni nelle quali l'urgenza di prendere decisioni cliniche sia considerata meno critica o in condizioni in cui la prevalenza della malattia coronarica acuta sia significativamente più elevata che nel Dipartimento di Emergenza (per esempio unità di terapia intensiva coronarica) e quindi un'efficiente ed immediata diagnosi di esclusione di IM sia meno importante. In questi casi, l'impiego di un marcatore precoce, come la mioglobina, non è strettamente necessario, ma è sufficiente il solo dosaggio della troponina con un timing di prelievo all'ammissione a 6 e 12 ore<sup>32</sup>.**

*Il rilevamento di un reinfarto è clinicamente importante perché si accompagna ad un incremento di rischio per il paziente. Tale diagnosi può essere partico-*

laramente difficile, poiché l'aumento delle troponine cardiache può permanere a lungo nel tempo ed il marcatore essere quindi ancora elevato nel plasma a causa dell'evento iniziale.

(...) La determinazione contemporanea di un marcatore biochimico con una cinetica più breve, quale la CK-MB o la mioglobina, potrebbe essere utilizzata per far luce sull'epoca dell'infarto.

Non esistono molti dati riguardanti l'utilizzo delle troponine nel diagnosticare un reinfarto, tranne i pochi casi riportati da Falahati et al.<sup>33</sup>. È indubbio che la persistente elevazione delle troponine dopo IM conclamato può offuscare nuove rielevazioni, specie se di modesta entità.

**Un marcatore dotato di cinetica di rilascio più limitata nel tempo, come la mioglobina o la CK-MB, nel contesto clinico di sospetto reinfarto, può quindi trovare una specifica applicazione<sup>27</sup>.**

Nel caso di utilizzo della CK-MB è ancora una volta da ribadire l'irrinunciabilità all'impiego dei metodi di misura della sua concentrazione di massa<sup>34</sup>. L'impiego di anticorpi monoclonali specifici per l'isoenzima MB ha reso infatti disponibili metodi immunochimici per la determinazione della concentrazione proteica dell'enzima ("CK-MB massa"), che oltre ad essere rapidi e di facile impiego, anche in regime di urgenza, sono dotati di specificità praticamente assoluta per la CK-MB e di una sensibilità analitica  $\leq 1 \mu\text{g/l}$ , che consente di evidenziare anche minime variazioni della concentrazione plasmatica dell'isoenzima in caso di danni cardiaci di limitata estensione.

Allorché si decide di sostituire la CK-MB con la troponina, può essere utile un periodo di affiancamento dei due test al fine di confrontarne i risultati alla luce della clinica del paziente. Ciò permette di rilevare con più attenzione la sensibilità della troponina nel riconoscimento del danno miocardico soprattutto se di origine ischemica.

**Elettrocardiografia.** (...) I criteri ECG presentati nella tabella V (in assenza di elementi che rendano non interpretabile il QRS, quali un blocco di branca sinistro, un'ipertrofia ventricolare sinistra o una sindrome di Wolff-Parkinson-White) sono emersi come fattori determinanti per la diagnosi di IM.

(...) I criteri ECG riportati nella tabella V sono indicativi di ischemia miocardica ma non sono di per sé sufficienti per definire un IM.

(...) Un solo ECG che sveli la presenza di onde Q, come indicato nei criteri elencati nella tabella VI, è indicativo di IM stabilizzato.

(...) Non tutti i pazienti che sviluppano una necrosi miocardica mostrano alterazioni ECG. Di conseguenza, un ECG normale non deve far escludere la diagnosi di IM. I nuovi e più sensibili marcatori biochimici hanno reso possibile l'identificazione di quantità di necrosi miocardica troppo piccole per essere associate ad anomalie del QRS. In tali pazienti si potrebbe porre

**Tabella V.** Modificazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia miocardica che può evolvere verso un infarto miocardico.

1. Pazienti con soprasslivellamento del tratto ST:
  - nuovo o presumibilmente nuovo soprasslivellamento del tratto ST al punto J in 2 o più derivazioni contigue  $\geq 0.2 \text{ mV}$  in  $V_1$  e  $V_2$  e  $\geq 0.1 \text{ mV}$  nelle altre derivazioni (la contiguità sul piano frontale è definita dalla sequenza aVL, I, aVR invertita, II, aVF, III).
2. Pazienti senza soprasslivellamento del tratto ST:
  - a. depressione del tratto ST
  - b. solo anomalie dell'onda T

Un nuovo o presumibilmente nuovo sottoslivellamento del tratto ST o anomalie dell'onda T, o entrambe le situazioni, potrebbero essere osservate in 2 o più derivazioni contigue. Anche una nuova o presumibilmente nuova inversione simmetrica dell'onda T  $\geq 1 \text{ mm}$  potrebbe manifestarsi in almeno 2 derivazioni contigue.

**Tabella VI.** Modificazioni elettrocardiografiche dell'infarto miocardico stabilizzato.

Qualsiasi tipo di onda Q da  $V_1$  a  $V_3$ , onda Q  $\geq 30 \text{ ms}$  (0.03 s) nelle derivazioni I, II, aVL, aVF,  $V_4$ ,  $V_5$  o  $V_6$  (le modificazioni dell'onda Q devono essere presenti in 2 derivazioni contigue e devono essere  $\geq 1 \text{ mm}$  di profondità).

diagnosi di microinfarto, ma tale situazione richiede maggiori approfondimenti.

**La diagnosi di IM senza modificazioni ECG evolutive da ischemia miocardica acuta può essere difficile. In tale situazione la diagnosi si basa sull'andamento temporale delle concentrazioni dei marcatori di danno miocardico. In questo caso, la determinazione della troponina è più utile della determinazione della CK-MB. Infatti, la troponina è in grado di identificare un sottogruppo di pazienti con un elevato grado di compromissione aterosclerotica dell'albero coronarico con caratteri di "instabilità", cui si associa una prognosi a lungo termine peggiore rispetto ai pazienti con troponina negativa.**

Una recente esperienza ha valutato 414 pazienti con dolore toracico ed ECG negativo per modificazioni ischemiche acute, ammessi per osservazione clinica in "Chest Pain Units"<sup>35</sup>. I pazienti sono stati seguiti per 1 anno dopo l'osservazione iniziale; un'elevazione della troponina (T, in questo studio) è stata identificata nell'8.9% dei casi. La presenza di malattia aterosclerotica coronarica è stata documentata nel 90% dei casi con marcatore positivo vs il 23% dei pazienti troponina-negativi<sup>35</sup>. Inoltre, i pazienti troponina-positivi hanno mostrato un più frequente riscontro di stenosi coronariche severe e di lesioni calcifiche o con caratteri di "ulcerazione" od occlusioni complete rispetto ai pazienti troponina-negativi. La frequenza cumulativa di eventi nei pazienti troponina-positivi è risultata significativamente più elevata che nei pazienti

troponina-negativi (8 vs 1% per la combinazione di morte/IM non fatale)<sup>35</sup>. Dopo avere aggiustato per le più importanti variabili cliniche di base, l'elevazione della troponina è risultata un fattore predittivo di rischio più potente dell'elevazione della CK-MB. Quando entrambi i marcatori erano inseriti in modello statistico multivariato, la CK-MB non aggiungeva informazioni utili rispetto alla troponina. Tali dati sono stati confermati da un'analoga coorte studiata da Newby et al.<sup>36</sup>.

**Diagnostica per immagini.** (...) Il razionale dell'utilizzo delle tecniche di imaging ecocardiografico o nucleare nei pazienti con sospetto di ischemia acuta risiede nel fatto che quest'ultima, se presente, si rende responsabile di un'ipoperfusione regionale del tessuto cardiaco, che conduce ad una cascata di eventi che possono comprendere la disfunzione miocardica ed in ultima analisi la morte cellulare. In questo documento vengono presi in esame solo metodi convenzionali come l'ecocardiografia, l'angiografia radioisotopica e la tomografia miocardica computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT), mentre non sono prese in considerazione le tecniche ancora in fase sperimentale che si stanno testando negli studi clinici.

(...) I marcatori biochimici sono più sensibili, più specifici e meno costosi delle tecniche di diagnostica per immagini per la diagnosi di necrosi miocardica.

(...) Né l'una, né l'altra metodica (ecocardiografia e scintigrafia, NdT) sono in grado di distinguere l'ischemia dall'infarto.

**Ischemia acuta ed infarto miocardico acuto o in evoluzione.** (...) Un ecocardiogramma normale o un normale "gated" tecnezio-99m SPECT a riposo sono utili per escludere un IM acuto, con un valore predittivo negativo del 95-98%, quando la CK-MB viene usata come gold standard. Tuttavia, non si sa se queste tecniche mantengono lo stesso valore predittivo negativo nei pazienti con aumento di troponina e CK-MB normale.

(...) Anomalie della contrattilità segmentaria identificate mediante esame ecocardiografico o con tecnica radioisotopica possono essere causate da un IM o da molteplici quadri di ischemia miocardica, quali un vecchio IM, un'ischemia acuta, una condizione di stunning o di ibernazione miocardica o da una combinazione di tutti questi quadri patologici. Il valore predittivo positivo dell'ecocardiografia è circa del 50% per la diagnosi di un IM acuto, a causa dei possibili quadri di anomalie della contrattilità segmentaria non correlati ad IM (ad esempio, la cardiomiopatia dilatativa). Il valore predittivo positivo della "gated" SPECT è anch'esso limitato, per il fatto che un'anomala perfusione regionale e/o un vecchio IM, un'ischemia acuta, una condizione di stunning e/o di ibernazione miocardica possono rendersi responsabili di una disfunzione regionale. Falsi positivi possono inoltre aversi a causa del

processo di attenuazione degli artefatti o dell'inesperienza di alcuni addetti nell'interpretazione delle immagini.

**Infarto miocardico stabilizzato.** L'ecografia è utile dopo un evento acuto per analizzare la funzione sistolica globale residua. Tale valutazione ha valore prognostico. La funzione ventricolare può essere valutata durante esercizio fisico o stress alla dobutamina; il risultato di tali tecniche di immagine fornisce anche dati sulla vitalità miocardica. (...) Anche le tecniche scintigrafiche sono estremamente utili nella valutazione della fase cronica dell'IM. Quando eseguita dopo sforzo fisico o stimolo con farmaci vasodilatatori, l'indagine scintigrafica può permettere l'identificazione di segmenti miocardici con ipoperfusione reversibile indicativa di ischemia residua. (...) L'estensione del miocardio vitale mediante scintigrafia miocardica può essere studiata con traccianti di perfusione come il tallio-201 o il tecnezio-99m.

### Infarto miocardico in specifici contesti clinici

**Procedure coronariche percutanee.** Un'elevazione dei marcatori biochimici dopo un'angiografia coronarica od uno stenting intracoronarico, o dopo entrambe le procedure associate, è indicativa di morte cellulare. Poiché questa necrosi consegue ad un'ischemia miocardica, dovrebbe essere definita come IM in accordo con i nuovi criteri. In questo contesto, infarti di ampie dimensioni possono risultare conseguenti ad una procedura complicata e possono facilmente essere riconosciuti dal punto di vista clinico. Al contrario, gli infarti di piccole dimensioni sono più frequenti e probabilmente conseguono a fenomeni di microembolizzazione, derivati dalla frantumazione della lesione aterosclerotica durante la procedura o dal trombo sito a livello della lesione colpevole.

(...) È stato convincentemente dimostrato che il rischio di eventi cardiaci successivi (morte o IM) è correlato al grado di aumento di troponina o di CK-MB e la prognosi di questi individui è normalmente peggiore di quella di pazienti che non sviluppano aumenti, anche contenuti, dei marcatori dopo le procedure. In accordo con ciò, i pazienti che hanno presentato aumento dei marcatori cardiaci dopo procedure percutanee di rivascolarizzazione miocardica per altri versi non complicate debbono essere istruiti a prestare particolare attenzione ad eventuali sintomi ricorrenti.

L'argomento dell'IM peri- o postprocedurale è una controversia irrisolta, acuita dall'introduzione dell'impiego delle troponine. In generale, dopo procedure di rivascolarizzazione percutanea, elevazioni della CK-MB si riscontrano nel 5-30% dei pazienti, mentre per le troponine la percentuale varia dal 30 al 40% dei casi. Vi è accordo sul fatto che le elevazioni di entrambi i marcatori indichino la presenza di necrosi miocar-

dica, non vi è accordo invece sul fatto che esse si associno ad una prognosi sfavorevole<sup>37</sup>.

Per quanto riguarda il valore prognostico dell'elevazione della CK-MB, studi retrospettivi hanno suggerito una relazione tra elevazioni anche di piccola entità (< 3 volte il limite superiore di riferimento) della CK-MB e mortalità a lungo termine dopo intervento di rivascolarizzazione percutanea<sup>38-41</sup>. L'entità del rischio associato all'aumento postprocedurale della CK-MB sembra simile, seppur quantitativamente inferiore, a quella dell'elevazione della CK-MB dopo ischemia spontanea<sup>42</sup>. Un recente studio prospettico ha valutato in modo sistematico, con prelievi di sangue basali, 8-12 e 16-24 ore dopo la procedura, la presenza di danno miocardico in 7147 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea<sup>43</sup>. La frequenza di IM, su base biochimica, è risultata correlata al tipo di procedura (più elevata per l'aterectomia con impianto di stent). Tuttavia, lo sviluppo di nuove onde Q all'ECG è risultato molto raro, oscillando dallo 0.4% dopo stenting allo 0.8% dopo aterectomia. All'analisi multivariata, i predittori più importanti di mortalità, sia a breve che a lungo termine, sono risultati la presenza di nuove onde Q all'ECG e l'elevazione della CK-MB > 8 volte il limite superiore di riferimento (in assenza di onde Q all'ECG), mentre elevazioni inferiori della CK-MB (5-8 volte, 3-5 volte, < 3 volte il limite superiore di riferimento) non sono risultate predittive<sup>43</sup>.

Per le troponine, le informazioni appaiono ancora limitate. Bertinchant et al.<sup>44</sup> hanno dimostrato che l'elevazione della troponina I (cTnI) e della troponina T (cTnT) dopo procedura di rivascolarizzazione percutanea non si correla ad una prognosi peggiore a lungo termine (follow-up medio di 19 mesi). Più vasta l'esperienza riportata da Fuchs et al.<sup>45</sup> (1129 pazienti consecutivi, arruolati prospetticamente, con cTnI valutata ogni 8 ore per le prime 24 ore dopo la procedura). Solo i 175 pazienti (15.5%) che mostravano un picco di cTnI > 15 volte il limite superiore di riferimento del metodo utilizzato nello studio, hanno evidenziato una prognosi intraospedaliera negativa (mortalità 1.6 vs 0.6% nel gruppo con aumenti di cTnI compresi tra 5 e 15 volte il limite di riferimento e 0.1% in quello con cTnI < 5 volte); l'aumento del rischio di morte tuttavia si perdeva al follow-up a medio termine (8 mesi)<sup>45</sup>.

L'esecuzione di una procedura in pazienti con danno miocardico in atto si associa invece chiaramente ad una prognosi peggiore nel caso in cui la procedura causi un ulteriore danno miocardico. In uno studio recente, i pazienti che presentavano valori elevati di troponina prima della procedura mostravano, in caso di rievazione postprocedurale (definita come una concentrazione della troponina > 1 volta il valore preprocedurale), una mortalità intraospedaliera e a 6 mesi nettamente peggiore rispetto ai pazienti senza rievazione (9.8 vs 0% e 24 vs 3.7%, rispettivamente)<sup>46</sup>.

In conclusione, gli studi prospettici (non conclusivi) evidenziano l'esistenza di un valore soglia dei marcato-

ri di danno miocardico (soprattutto nel caso della troponina), oltre il quale esiste una relazione diretta con la prognosi a medio e lungo termine. Contrariamente a quanto si verifica in caso di ischemia miocardica acuta spontanea, questo valore soglia sembra di molte volte superiore al limite di riferimento del marcatore cardiaco utilizzato. Ciò sembra generare un paradosso, che tuttavia è più apparente che reale. La diagnosi di IM, infatti, include in un unico termine il riconoscimento di un danno miocardico legato ad una malattia aterotrombotica a livello coronarico. Tuttavia la gravità delle due situazioni (spontanea e iatrogena) non è correlabile in modo diretto, essendo condizionata anche da altre variabili, in primo luogo la funzione ventricolare<sup>47</sup>. Al momento della rivascolarizzazione catetere-mediata, la gravità della malattia aterotrombotica coronarica viene corretta, anche se ciò può comportare una microembolizzazione distale di placca o il sacrificio di rami coronarici di secondo ordine. L'unico determinante di prognosi rimane quindi la funzione ventricolare di base su cui si innesta il danno iatrogeno derivato dalla procedura. Se la procedura è stata di successo è evidente che il grado di necrosi iatrogena sarà per definizione "piccolo"; se, poi, tale procedura si innesta su una funzione contrattile globale conservata, la prognosi a lungo termine non dovrebbe essere significativamente alterata. Al contrario, in caso di disfunzione ventricolare preesistente, un nuovo danno potrà avere grandi riflessi sulla prognosi futura, anche in ragione di rivascolarizzazione incompleta (cosa non infrequente negli interventi percutanei). Ciò avvalorava il riscontro di un valore soglia di danno oltre il quale vi è correlazione con la prognosi, come dimostrato in tutti gli studi prospettici, al contrario di quanto riportato negli studi retrospettivi, derivati da sottoanalisi di grandi studi clinici, che sembravano avvalorare l'idea dell'esistenza di un gradiente continuo di rischio come nelle sindromi coronariche acute.

**In attesa di studi definitivi sull'argomento, il danno iatrogeno post-rivascolarizzazione può non essere etichettato come IM (anche se ciò rappresenta una contraddizione in termini) dal momento che, a differenza dell'IM spontaneo, non vi sembra essere diretta e continua relazione tra entità dell'elevazione e prognosi. Il problema rimane soprattutto aperto per le troponine cardiache per le quali mancano ancora evidenze definitive su quali livelli decisionali utilizzare (essendo questi dipendenti dalla differente standardizzazione e sensibilità analitica dei diversi metodi commerciali).**

*Chirurgia cardiaca. Il danno miocardico che si realizza nel contesto cardiocirurgico può essere causato da diversi meccanismi che comprendono il trauma diretto causato dal processo di sutura, il trauma focale causato dalla manipolazione chirurgica del cuore, l'ischemia globale dovuta ad un'inadeguata perfusione o ad un'inadeguata protezione cellulare o ad uno stato di*

anossia, l'embolizzazione a partenza dal graft arterioso o venoso e altre complicanze della procedura.

Parte di questo danno può essere inevitabile. Nessun marcatore biochimico è in grado di differenziare il danno causato da un IM perioperatorio da quello che comunemente accompagna l'intervento chirurgico stesso. Nondimeno, più alto è il valore del marcatore cardiaco riscontrabile dopo la procedura cardiocirurgica, più esteso risulta il danno, indipendentemente dal meccanismo fisiopatologico che lo ha causato.

**Sembra esistere anche in questo contesto una relazione tra entità del danno miocardico espressa dall'elevazione dei marcatori di danno miocardico (CK-MB e troponina) e prognosi, almeno a breve termine, del paziente. In assenza di dati definitivi, si può considerare l'entità dell'elevazione dei marcatori dopo intervento cardiocirurgico di qualunque tipo come un indice di qualità di conduzione del medesimo.**

### **Conseguenze di una diversa definizione di infarto miocardico**

*L'impiego nella pratica clinica delle troponine permette una valutazione del danno miocardico estremamente accurata, sensibile e specifica. Nel contesto di un'ischemia miocardica, è ora possibile definire un ampio spettro di condizioni infartuali che va da IM di minime dimensioni fino a infarti più grandi. È ora chiaro che qualsiasi estensione di danno miocardico, rilevato mediante le troponine cardiache, comporta una sfavorevole evoluzione clinica per il paziente. Ciò sembra vero sia per pazienti con eventi spontanei che per individui sottoposti ad una procedura di rivascolarizzazione coronarica.*

*(...) Perciò, qualsiasi estensione di necrosi miocardica causata da un evento ischemico dovrebbe essere definita come IM. Descrittori aggiuntivi sono tuttavia necessari per illustrare lo stato della funzione ventricolare sinistra residua, l'estensione e la severità della malattia arteriosa coronarica e la stabilità o instabilità del decorso clinico del paziente.*

**Epidemiologia.** (...) *L'applicazione dei nuovi, più sensibili criteri per la diagnosi di IM sarà alla base di un aumento dell'incidenza di IM e conseguentemente di una riduzione dell'incidenza di eventi fatali. Per tale motivo, la nuova definizione di IM potrà influire sul modo di seguire i trend di prevalenza e gli outcome della malattia cardiaca, che attualmente sono utilizzati per valutare l'impatto delle misure terapeutiche e dei trattamenti sulla salute pubblica. Tuttavia, questa non dovrebbe essere una valida ragione per restare legati a vecchie definizioni di IM che non riflettono più l'attuale pensiero scientifico. Del resto, modificazioni della definizione di IM, benché passate quasi inosservate, sono di fatto già avvenute, come per esempio con la so-*

*stituzione dei vecchi marcatori (aspartato aminotransferasi, CK) con quelli più recenti (CK-MB, troponina). Continuando su questa strada sarà necessario adottare dei sistemi per rapportare i nuovi criteri ai vecchi; per esempio, specifici centri di sorveglianza saranno necessari per la determinazione di CK e CK-MB, insieme ai marcatori più recenti.*

*La vecchia definizione di IM (Minnesota code, OMS, MONICA) dovrebbe continuare ad essere usata nei centri epidemiologici al fine di poter comparare nuovi dati raccolti con i precedenti. Tali centri dovrebbero allo stesso tempo utilizzare la definizione attuale di IM, basata sull'utilizzo dei nuovi marcatori biochimici, per poter confrontare i dati precedentemente raccolti con i successivi provenienti dai centri di ricerca che utilizzano i più recenti standard per la definizione di IM. (...)*

La nuova definizione di IM impone un sostanziale cambiamento nella classificazione dei casi di sospetto attacco coronarico acuto ai fini epidemiologici. Per quanto inizialmente coinvolti nella stesura del documento ESC/ACC, gli epidemiologi hanno sottolineato alcune limitazioni della nuova definizione: il criterio biochimico è divenuto condizione necessaria per la diagnosi ed è altresì necessario osservare un'elevazione seguita dalla caduta, più o meno rapida, delle concentrazioni plasmatiche del marcatore prescelto. Ciò può rendere problematica la classificazione dei casi fatali che giungono all'osservazione e decedono prima che si abbia l'aumento del marcatore biochimico o che giungono all'osservazione ben dopo che il valore di picco del marcatore è stato raggiunto. In effetti, il documento sulla nuova definizione appare abbastanza confuso, e quasi contraddittorio, in quanto: 1) nella tabella III è riportato che per definire la presenza di necrosi è sufficiente il riscontro di "una concentrazione massima del marcatore superiore al livello decisionale in almeno un'occasione", 2) viene consigliato (pag. 959) che "per la diagnosi di IM, valori elevati dei marcatori biochimici dovrebbero in prevalenza essere rilevati in almeno due successivi campioni ematici", mentre 3) il sommario della definizione riporta come criterio per l'IM acuto un "tipico incremento e graduale diminuzione (troponina) o più rapido incremento e diminuzione (CK-MB) dei marcatori biochimici". È chiaro che la definizione dell'intera curva di rilascio del marcatore è assolutamente ridondante per la diagnosi ed impedirebbe la corretta classificazione di molti casi, sia precoci che tardivi. Dalla risposta a queste critiche<sup>48</sup>, si può dedurre chiaramente che non era intenzione degli autori del documento richiedere l'intera definizione della curva per poter porre la diagnosi di IM. È comunque vero che una maggiore chiarezza rispetto a questo punto sarebbe stata auspicabile.

**Può essere suggerito che:**

**1) nel caso di utilizzo del marcatore cardiospecifico (troponina), il riscontro dell'elevazione del marcatore al di sopra del livello decisionale soddisfa il criterio biochimico di IM: a) quando le variazioni temporali delle concentrazioni mostrano una coerenza**

con l'esordio dei sintomi (Fig. 2)<sup>29</sup>; b) in tutti gli altri casi, ovvero quando è disponibile un'unica determinazione o quando è presente andamento a "plateau" del rilascio del marcatore è necessario ottenere un'evidenza strumentale oggettiva che l'ischemia miocardica è la causa probabile del danno miocardico. Per documentazione oggettiva di danno miocardico su base ischemica si intende la rilevazione di alterazioni specifiche di necrosi miocardica (vedi paragrafi precedenti) rilevate mediante ECG o tecniche di imaging, ovvero una documentazione di coronaropatia ottenuta mediante test ergometrico, tecniche di imaging o coronarografia, ovvero la documentazione autoptica di necrosi miocardica nei casi fatali;

2) nel caso di utilizzo della CK-MB, deve comunque essere verificata la coerenza delle variazioni temporali delle concentrazioni in relazione all'esordio dei sintomi (in crescita nelle prime 24 ore, decremento nelle successive ore, ecc.).

La nuova definizione inoltre non prende in considerazione la possibilità del dubbio diagnostico e non prevede, a differenza delle definizioni OMS e MONICA, l'IM "possibile". Non vi è dubbio che la nuova definizione sia decisamente più orientata alla clinica che all'epidemiologia. D'altro canto vi sono dati che indicano che una definizione di IM prevalentemente orientata sul criterio biochimico, a differenza della definizione MONICA, è in grado di operare una stratificazione prognostica dei pazienti ed è quindi utile, insieme all'interpretazione dell'ECG registrato al momento del ricovero, ad orientare le scelte terapeutiche<sup>49</sup>.

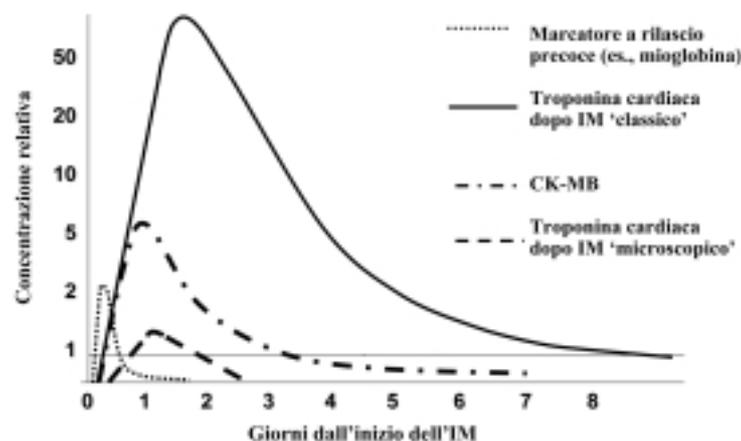
### Conseguenze di un infarto miocardico nell'evoluzione della malattia coronarica nel singolo paziente

*Sino ad oggi, l'IM è stato considerato un evento maggiore, spesso fatale, e con sequele cliniche impor-*

*tanti. Questo paradigma ha subito delle modificazioni a seguito dell'introduzione nella pratica clinica di strategie di gestione dei pazienti con malattia coronarica migliori e di metodi più precisi per riconoscere o escludere la necrosi miocardica. L'introduzione del dosaggio delle troponine cardiache ha reso possibile l'identificazione, in maniera molto sensibile e specifica, di minime quantità di tessuto miocardico necrotico. Queste nuove tecniche sono il fondamento della nuova definizione di IM che è contenuta in questo documento. È evidente come questa nuova definizione porterà ad attribuire la diagnosi di IM a molti più pazienti. Ugualmente, sarà possibile identificare un numero maggiore di infarti e più episodi di reinfarto in pazienti con malattia coronarica progressiva. Questo cambiamento nella definizione di IM appare ragionevole, poiché è stato definitivamente chiarito che qualsiasi entità di danno miocardico, evidenziata mediante la determinazione delle troponine cardiache, comporta un peggioramento della prognosi del paziente a lungo termine.*

*(...) Applicando i nuovi criteri alla pratica clinica, i pazienti non dovrebbero essere semplicemente etichettati come IM, ma piuttosto come pazienti affetti da malattia coronarica con IM. In aggiunta, è essenziale includere altri descrittori della condizione cardiaca del paziente, quali la funzione ventricolare sinistra, l'estensione e la severità delle lesioni coronariche ed una stima dell'evoluzione recente della malattia (stabile o instabile). (...)*

È indubbio che alla diagnosi di IM consegue una definizione di gravità della patologia coronarica, la percezione della quale può essere differente in funzione, ad esempio, del tipo di cultura della società in cui il paziente vive e del livello culturale del singolo paziente. Il modo di rendere consapevole il paziente, e i suoi familiari, della patologia da cui è affetto deve prendere in considerazione questi ed altri fattori. L'aumento della sensibilità dei criteri di IM comporta necessariamente un aumento del numero dei casi diagnosticati che non avranno eventi coronarici successivi, ma permette di



**Figura 2.** Cinetica di comparsa nel plasma dei principali marcatori cardiaci dopo danno miocardico irreversibile in corso di ischemia miocardica acuta. CK = creatin chinasi; IM = infarto miocardico. Da Wu et al.<sup>29</sup>, modificata.

escludere con maggior certezza il verificarsi di eventi nei pazienti in cui l'IM viene escluso. Un modo di descrivere il tipo di danno dei pazienti troponina-positivi che non hanno mostrato la tipica elevazione della CK-MB, ovvero di pazienti precedentemente etichettati come affetti da angina instabile, può essere quello di spiegare loro che hanno sofferto di un IM di così piccole dimensioni che fino a poco tempo fa non sarebbe stato possibile rivelarlo. D'altra parte, molti degli IM tradizionalmente classificati come non Q non si associano ad alterazioni della funzione ventricolare globale e regionale e come tali sono individuati soltanto dall'elevazione dei marcatori biochimici.

### Conseguenze sociali e generali della nuova definizione di infarto miocardico

*Il cambiamento nella definizione di una specifica diagnosi quale è quella di IM comporta numerose conseguenze per ciascun cittadino così come per la società.*

*(...) Raggruppare i pazienti con una specifica diagnosi è utile per programmare la distribuzione delle risorse e per la gestione della salute pubblica.*

*(...) Molti pazienti con trombosi arteriosa coronarica muoiono improvvisamente a causa di un IM.*

*Le difficoltà nella definizione di morte improvvisa e di morte extraospedaliera rendono le attribuzioni di cause di morte variabili a seconda del medico e del luogo. Per esempio, la morte in sede extraospedaliera è generalmente ritenuta conseguente ad una cardiopatia ischemica negli Stati Uniti, ma ad uno stroke in Giappone. Questi criteri arbitrari e dipendenti dalla cultura dei singoli richiedono di essere riesaminati.*

*(...) Infine, dovrebbe essere chiaro che la modificazione della definizione di IM proposta in questa sede si può associare a conseguenze per il paziente, relative alla sua condizione psicologica, a possibili assicurazioni sulla vita, alla sua carriera professionale e al rilascio di patente di guida o di volo. Il modo di far diagnosi è inoltre associato ad altre implicazioni sociali, che riguardano i DRG, il sistema di rimborsi ospedalieri, le statistiche di mortalità, il congedo per malattia e la concessione dell'invalidità e la stesura di linee guida. (...)*

È indubbio che una nuova definizione di IM richiede cambiamenti a volte radicali le cui conseguenze de-

vono essere dettagliatamente previste e studiate prima che l'effettuazione di questi cambiamenti possa essere controproducente nel lungo termine. Dal punto di vista di un'applicazione alla realtà italiana, tre aspetti meritano speciale considerazione: 1) la concessione dell'invalidità (con i risvolti in termini di certificazione di malattia e di rimborsi pensionistici), 2) i costi inerenti al rimborso delle tariffe DRG, e 3) la definizione della prognosi dell'IM.

Per quanto riguarda il primo punto, le conseguenze della nuova definizione di infarto appaiono limitate in quanto le tabelle attualmente utilizzate (Ministero della Sanità, 1992) (Tab. VII) per la concessione dell'invalidità sul lavoro e dell'eventuale rimborso pensionistico sono basate su una valutazione funzionale della gravità della malattia coronarica (basata sulla classe funzionale NYHA, sulla presenza di ischemia inducibile, di aritmie ventricolari complesse e di compromissione della funzione ventricolare). Tale tipo di valutazione prescinde in larga misura dalla diagnosi specifica (IM, angina instabile, angina stabile) essendo volta a valutare le conseguenze a lungo termine della malattia coronarica in termini di riduzione della capacità funzionale. Ad esempio, il paziente con sindrome coronarica acuta e aumento isolato della concentrazione di troponina verrà assegnato, analogamente al paziente con angina instabile, al codice 6445 (coronaropatia lieve), nel caso in cui il minimo danno miocardico riscontrato non sia espressione di una malattia coronarica estesa o della presenza di ampie aree di miocardio ibernato tali da causare riduzione significativa della funzione ventricolare sinistra a riposo. Dal momento che, tuttavia, il tipo di valutazione del singolo caso conserva in questo ambito medico-legale un certo grado di soggettività, è possibile che in ambito di riconoscimento della dipendenza della malattia da causa di lavoro (INAIL) venga attribuito comunque un certo grado di invalidità per il solo fatto che il paziente ha ricevuto una diagnosi di IM. Nel caso più frequente che la malattia non venga riconosciuta dipendente da causa di lavoro e che quindi l'invalidità derivante venga valutata in termini di previdenza sociale (INPS) bisogna osservare che, perché tale invalidità dia immediato riscontro ad un rimborso, deve essere > 67%, ovvero corrispondere ai casi di coronaropatia grave o gravissima che si pongono al di fuori delle conseguenze derivanti dall'applicazione della nuova definizione. Analoghe considerazioni si applicano al riposo per malattia, mentre le conseguenze del-

**Tabella VII.** Ministero della Sanità: tabella delle percentuali di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti (26.02.1992 - Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale. Serie generale - 47).

Codice	Min	Max	Fisso
6445 Coronaropatia lieve (classe NYHA I)	11	20	0
6446 Coronaropatia moderata (classe NYHA II)	41	50	0
6447 Coronaropatia grave (classe NYHA III)	71	80	0
6448 Coronaropatia gravissima (classe NYHA IV)	0	0	100

l'applicazione della nuova definizione nel caso di assicurazione privata dipendono prevalentemente dalle caratteristiche della singola assicurazione.

**Complessivamente, l'applicazione della nuova definizione di IM alla realtà sanitaria italiana nel campo del riconoscimento dell'invalidità civile non sembra introdurre la necessità di cambiamenti nei criteri valutativi dell'invalidità, mentre le conseguenze in termini economici appaiono limitate.**

Le implicazioni in termini di rimborso delle tariffe DRG appaiono invece più rilevanti. Non vi è dubbio che l'incremento del numero delle diagnosi di IM porta ad un aumento della spesa per i rimborsi dei ricoveri ospedalieri. Infatti, le tariffe per i DRG dell'IM sono più alte di quelle dell'angina instabile (Tab. VIII). La nuova definizione di IM porta a classificare circa un terzo delle angine instabili come IM. Ad esempio, in una regione come l'Emilia Romagna, nella quale ogni anno vengono ricoverati circa 12 000 pazienti con sindrome coronarica acuta, le conseguenze economiche sono significative. Sulla base di dati derivati da una recente indagine osservazionale (studio AI-CARE 2), è possibile calcolare che circa 1100 pazienti/anno con angina instabile verranno etichettati come IM secondo la nuova definizione. Ciò comporterebbe una differenza media di circa 1807.60 €/ricovero nel rimborso della tariffa DRG (in una situazione nella quale circa il 50% dei pazienti con angina instabile vengono sottoposti a coronarografia durante la degenza e il 20% vengono rivascolarizzati per via percutanea o chirurgica). Bisogna, tuttavia, considerare che il rimborso della tariffa DRG per angina instabile è attualmente perlopiù insoddisfacente, se si considera che il costo della degenza per angina instabile è di circa 2943.80 €/ricovero nel caso di decorso non complicato e di 3925.07 €/ricovero nel caso di decorso complicato (dati AI-CARE 2); ciò a fronte di rimborsi delle tariffe DRG che vanno da 1652.66 a 3186.54 €/ricovero. È possibile quindi concludere che la nuova definizione di IM renderà probabilmente più semplice la gestione economica dell'attività cardiologica di ricovero.

Aumentando il numero di casi di IM con l'applicazione dei nuovi criteri di definizione, ne risulta una riduzione della mortalità e quindi una modificazione sostanziale della percezione dell'efficacia degli interventi sanitari. Ciò può, conseguentemente, influenzare le scelte di programmazione sanitaria. In alcune regioni italiane, le Aziende Sanitarie Regionali utilizzano quale indicatore di efficacia degli interventi sanitari nell'IM acuto la mortalità durante la degenza ospedaliera. Mentre da un lato è necessario considerare che l'attuale eterogeneità dei criteri di diagnosi applicati nella pratica clinica rende il monitoraggio di tale parametro inutile dal punto di vista della corretta descrizione dell'attività delle unità coronariche, la condivisione di criteri di diagnosi chiari per il clinico renderà invece possibile una reale valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici in corso di IM acuto.

Viene di seguito riportato il riassunto della definizione di IM, modificato rispetto all'originale<sup>1-3</sup> in funzione delle posizioni assunte in questo manoscritto.

#### Definizione di infarto miocardico.

• *Criteri per IM acuto, in evoluzione o recente.* Uno qualsiasi dei seguenti tre criteri soddisfa la diagnosi di IM acuto, in evoluzione o recente:

1) aumento\* dei marcatori biochimici di necrosi miocardica (preferibilmente troponina), con andamento delle concentrazioni consistente con il momento di esordio dei sintomi, associato ad una delle seguenti: a) sintomi da ischemia miocardica; b) comparsa di onde Q patologiche all'ECG; c) alterazioni ECG indicative di ischemia (sopra- o sottoslivellamento del tratto ST); d) intervento coronarico (ad esempio angioplastica coronarica)\*\*.

*Il riscontro di un aumento delle concentra-*

\* se è usata la troponina, la concentrazione plasmatica del marcatore deve essere superiore al valore associato ad un coefficiente di variazione analitica del 10%, riscontrata (possibilmente) in almeno una di due o più determinazioni; \*\* i livelli decisionali di IM da adottare per la troponina in questo contesto non sono stati ancora definiti. Dal momento che non c'è ancora evidenza definitiva che l'aumento della troponina in queste condizioni sia correlato con la prognosi, sembra utile per il momento continuare ad applicare i criteri biochimici tradizionali.

**Tabella VIII.** Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti erogate in regime di ricovero ordinario. ACFA-DRG versione X. Regione Emilia Romagna anno 2000.

DRG	Rimborso (€)	Peso
140M - Angina pectoris	1654.21	0.6219
124M - Malattie cardiovascolari eccetto IM, con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata	3186.54	1.2029
125M - Malattie cardiovascolari eccetto IM, con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata	2017.80	0.7587
121M - Malattie cardiovascolari con IM con complicanze cardiovascolari, vivi	5176.45	1.6114
122M - Malattie cardiovascolari con IM senza complicanze cardiovascolari, vivi	4122.88	1.1532
123M - Malattie cardiovascolari con IM, deceduti	4088.27	1.4090

IM = infarto miocardico.

zioni plasmatiche dei marcatori di danno miocardico dovrebbe essere sostanziato da un'evidenza strumentale oggettiva che l'ischemia miocardica è la causa probabile del danno miocardico allorché: a) sia disponibile un'unica determinazione; b) l'andamento temporale delle variazioni delle concentrazioni del marcatore non sia consistente con l'esordio dei sintomi;

2) alterazioni all'esame patologico indicative di IM acuto.

• **Criteri di IM stabilizzato.** Uno qualsiasi dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di IM stabilizzato:

1) comparsa di nuove onde Q patologiche in ECG seriali. Il paziente può non riferire sintomi pregressi. I marcatori biochimici di necrosi miocardica possono essersi normalizzati in relazione al tempo passato dal verificarsi dell'infarto;

2) alterazioni all'esame patologico di IM cicatrizzato o in cicatrizzazione.

## Riassunto

Il recente documento dell'ESC/ACC Committee sulla ridefinizione di infarto miocardico (IM) ha introdotto la misurazione della troponina cardiaca come standard biochimico per la diagnosi di IM. Ciò in quanto si è in questi anni dimostrato che qualsiasi entità di danno miocardico, individuato dalla troponina, implica per il paziente una prognosi peggiore sia a breve che a lungo termine. I risultati di diversi studi indicano infatti che esiste una relazione continua tra il grado di elevazione della troponina e la prognosi. La nuova definizione di IM ha importanti conseguenze sull'approccio diagnostico e terapeutico dei pazienti con sindrome coronarica acuta. L'applicazione della nuova definizione è destinata ad aumentare i casi di IM di circa il 30% e a ridurre la mortalità per questa patologia.

Gli aspetti più controversi della nuova definizione sono: 1) l'imprecisione analitica ancora elevata di alcuni metodi di misurazione della troponina che è responsabile del frequente riscontro di elevazioni al di fuori di contesti clinici in cui è possibile attendersi danno miocardico. Per ridurre l'incidenza di questa evenienza proponiamo che si parli di elevazione della troponina in presenza di concentrazioni superiori a quelle corrispondenti ad un'imprecisione analitica totale del 10%. In questo lavoro mostriamo tali livelli decisionali per i principali metodi in commercio di misurazione quantitativa della troponina e ne suggeriamo l'impiego nella pratica clinica; 2) il numero di campioni richiesti per porre la diagnosi deve essere sufficiente a verificare la consistenza temporale delle variazioni delle concentrazioni in relazione all'esordio dei sintomi. Nel caso in cui sia disponibile solo un campione, od allorché il pattern temporale non sia coerente con il quadro clinico, suggeriamo la necessità di ottenere un'evidenza strumentale oggettiva che l'ischemia miocardica è la causa probabile del danno miocardico; 3) la diagnosi di IM

dopo interventi di rivascularizzazione percutanea rappresenta una situazione unica. Al contrario del danno miocardico che si osserva come conseguenza di un episodio di ischemia miocardica spontanea, i dati disponibili non supportano completamente il concetto che qualsiasi elevazione della troponina è associata ad una prognosi avversa. In assenza di studi definitivi su questo punto, suggeriamo di basare la diagnosi di IM dopo intervento di rivascularizzazione percutanea su criteri convenzionali.

Infine proponiamo un riassunto (vedi testo) della nostra proposta di revisione della nuova definizione che è volto appunto a superare gli aspetti più controversi di quest'ultima.

**Parole chiave:** Angina instabile; Infarto miocardico.

## Ringraziamenti

Questo manoscritto è il frutto della discussione sviluppata nel corso dell'Incontro Nazionale "La diagnosi di infarto miocardico acuto" tenutosi a Firenze il 10 ottobre 2001.

Alla conferenza hanno attivamente partecipato i seguenti cardiologi e laboratoristi: Antonelli F., Presidio Ospedaliero di Cecina (LI); Auriemma L., Ospedale Bolognini, Seriate (BG); Babboni A., Ospedale degli Infermi, Rimini; Balli E., Ospedali Riuniti, Pistoia; Barbiero M., Ospedale Civile di Legnago (VR); Battelli P.L., Ospedale S. Maria Nuova, Firenze; Bellizzi G., Ospedale Ariano Irpino, Avellino; Beltrandi E., Policlinico S. Orsola, Bologna; Bensi A., Ospedale S. Donato, Arezzo; Berrafato A., Ospedale S. Eugenio, Roma; Bertona M., Ospedale di Desio (MI); Biasio G.F., Ospedale P. Cosma, Camposampiero (PD); Biliotti G., Ospedale S. Maria Nuova, Firenze; Biondi M.L., Ospedale San Paolo, Milano; Bongo A.S., Ospedale Maggiore della Carità, Novara; Bonini F., ASL 6, Livorno; Bozzano A., Ospedale San Gerardo, Monza (MI); Brunori P., Ospedale Civile di Piombino (LI); Cacciavillani L., Ospedale San Giovanni di Dio, Cagliari; Caenaro G.F., Ospedale Generale Regionale, Treviso; Camisasca P., Ospedale di Circolo, Desio (MI); Cantoni S., Ospedale di Fidenza (PR); Capacchione V., Cardiologia-UCC, Ospedale Civile, Rho (MI); Cappelli C., Ospedale S. Agostino, Modena; Cappuccia N., Ospedale San Bonifacio, Verona; Caracciolo F., Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara; Carini G.C., Ospedale Bellaria, Bologna; Caruso D., Ospedale Genova Sestri Ponente, Genova; Cenci A.M., Ospedale Civile, Modena; Ceriotti F., Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano; Cerutti A., Ospedale San Biagio, Domodossola (VB); Cesaroni P., Ospedale San Salvatore, Pesaro; Cesta R., Ospedale di Popoli (PE); Ciotoli E., Presidio Ospedaliero di Campobasso; Coppolecchia P., Ospedale di Mirandola (MO); Coppolino A., Ospedale SS. Annunziata, Savigliano (CN); Corti D., Casa Pia Ospitaliera Uboldo, Cernusco sul Naviglio (MI); Costa E., Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI); De Cesaris S., Ospedale di Fucecchio (FI); de Divitiis O., Policlinico Universitario "Federico II", Napoli; De Grazia G., ASL Lodi, Ospedale di Casalpusterlengo (LO); De Leo A., Presidio Ospedaliero Ca' Foncello, Treviso; De Martino L., Ospedale San Giacomo, Novi Ligure (AL); Delfino R., Ospedale San Martino, Genova; Di Serio F., Policlinico Consorziale, Bari; Dinelli M., Stabilimento Ospedaliero, Cento (FE); Dolci A., Casa di Cura Multimedita, Sesto San Giovanni (MI); Erba N., Policlinico San Donato, Milano; Erckert M., Ospedale Regionale, Bolzano; Falco M., Ospedale Ignazio Veris Delle Ponti, Scorrano (LE); Fantini G., Ospedale Policlini-

co, Modena; Federici N., Ospedale S. Spirito, Roma; Ferraiuolo G., Ospedale Pertini, Roma; Ferrero A., Ospedale S. Croce, Torino; Felice M., Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; Fortunato G., Università degli Studi "Federico II", Napoli; Gabrieli L., Ospedale del Delta Lagosanto, Ferrara; Gaetti E., Ospedale Civile di Modena; Gaggi C., Ospedale di Spoleto (PG); Gasperini U., Ospedale Civile di Foligno (PG); Giarratana M., Azienda S. Elia, Caltanissetta; Giordani E., Ospedale Civile di Rovereto (TN); Gotsch G., Ospedale San Candido, Brunico (BZ); Grassini A., Ospedale Maggiore, Crema (CO); Greco C., Grianti C., Presidio Ospedaliero San Salvatore, Pesaro; Hoffer P., USSL 14, Piove di Sacco (PD); Izzo A., Presidio Ospedaliero Carlo Poma, Mantova; Lazzari M., Ospedale Civile Campo di Marte, Lucca; Leone G., Ospedale Generale Regionale, Aosta; Livatino L., USL 4 di Prato; Lucchetti A., Ospedale S. Chiara, Pisa; Mafri A., Ospedale Niguarda, Milano; Malinconico M., Ospedale S. Maria Incoronata dell'Olmo, Cava de' Tirreni (SA); Malloggi L., Ospedale Cisanello, Pisa; Manoni F., AUSL 14 di Chioggia (VE); Marangoni E., Ospedale Maggiore della Carità, Lodi; Maras P., Ospedale Maggiore, Trieste; Mariani A., Ospedale Civile SS. Trinità, Pesaro; Maucri B., Presidio Ospedaliero Ferrarotto, Catania; Melandri F., Ospedale Civile di Sassuolo (MO); Melandri G., Policlinico S. Orsola, Bologna; Melissano D., Presidio Ospedaliero Ferrari, Casarano (LE); Mezzena G., Ospedale San Bartolo, Vicenza; Micca G., Presidio Ospedaliero San Lazzaro, Alba (CN); Miceli S., Ospedale Civile di Asti; Mobilij A., Presidio Ospedaliero di Popoli (PE); Mondanelli D., Ospedale di Prato; Mori A., Ospedale Profili, Fabriano (AN); Muccini E., Ospedale Molinette, Torino; Musso P., Ospedale Civile di Ivrea (TO); Negri D., Ente Ospedaliero Oglio, Vicomosciano (CR); Nigra M., Ospedale San G. Bosco, Torino; Notaristefano A., Ospedale Civile di Perugia; Ottaviano R., Ospedale di Rho (MI); Parisoli A., Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; Parrinello M., Ospedale Oglio Po, Casalmaggiore (CR); Paterna L., Ospedale San Carlo Borromeo, Milano; Piovaccari G., Ospedale degli Infermi, Rimini; Pirazzini L., Ospedale per gli Infermi, Faenza (RA); Pozzi R., Ospedale San Luigi, Orbassano (TO); Prati L., Ospedale Civile Bufalini, Cesena (FO); Puccioni E., Presidio Ospedaliero di Volterra (PI); Raffagnini A., Azienda Sanitaria di Bolzano; Ramilli M., Ospedale di Carpi (MO); Rampoldi E., Ospedale Policlinico, Milano; Richieri A., Ospedale Civico, Massa Carrara; Romano R., Azienda Vittorio Emanuele II, Catania; Sala P., Ospedale Generale di Udine; Salvioni A., Centro Cardiologico Monzino, Milano; Sansoni M., Ospedale San Pietro Igneo, Fucecchio (FI); Santoni F., USL 3 di Pistoia (PT); Scalera G., Ospedale di Venere, Carbonara (BA); Spotti G., Azienda Ospedaliera di Cremona; Targioni G., Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze; Toffalori E., Ospedale S. Chiara, Trento; Tonello Donaggio A., Ospedale Maggiore, Trieste; Topi A., U.O. Malattie Cardiovascolari, Ospedale Generale Provinciale Lotti, Pontedera (PI); Tortorella G., Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; Tovena D., Ospedale Maggiore, Crema; Tresca E., Vacri A., Presidio Ospedaliero di Penne (PE); Vadacca G., Policlinico San Matteo, Pavia; Valenti S., Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna; Vergoni W., Ospedale della Val di Nievole, Pistoia; Vernocchi A., Ospedali Riuniti, Bergamo; Zanirato C., Ospedale Civile, Ravenna; Zucchelli G., Area della Ricerca CNR, Pisa; Zuin G., Ospedale Umberto I, Mestre (VE).

Si ringraziano in particolare: Cassin M., Azienda Sanitaria S. Maria degli Angeli, Pordenone; Bardelli G., Rosso R., Azienda Ospedaliera di Legnano, Presidio di Magenta (MI); Cazzani A., Ospedale G. Salvini, Garbagnate (MI); Ciavoletta M., Ospedale San Sebastiano, Frascati (RM); Di Fonzo G., Ospedale Civile di San Donà di Piave (VE); Mariani A., Ospedale Civile di Senigallia (AN); Palatini O., Ospedale San Martino, Belluno, per avere inviato commenti scritti di miglioramento al manoscritto.

Si ringrazia inoltre Barbara Bresciani per aver tradotto in italiano le parti riportate dal documento originale.

## Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2001; 47: 382-92.
4. Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem* 1995; 41 (Part 2): 1228-33.
5. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12.
6. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9.
7. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.
8. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. *Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. Circulation* 1997; 96: 2578-85.
9. Antman EM, Tenasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
10. Rao ACR, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP. Troponin T measurement after myocardial infarction can identify left ventricular ejection fraction of less than 40%. *Heart* 1998; 80: 223-5.
11. Kanna M, Nonogi H, Sumida H, et al. Usefulness of serum troponin T levels on day three or four in predicting survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 294-7.
12. Panteghini M, Pagani F, Bonetti G, Giubbini R, Cuccia C, Bonini E. Single-point troponin T measurement on the day of coronary unit discharge after myocardial infarction strongly correlates with ejection fraction and infarct size by nuclear imaging and with CK-MB release. (abstr) *Clin Chem* 2001; 47 (Suppl): A195.
13. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283: 3223-9.
14. Panteghini M. Recent approaches to the standardization of cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 95-101.
15. Panteghini M. Recent approaches in standardization of cardiac markers. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 19-25.
16. Apple FS, Matusen AJ, Mullins RE, et al. Multicenter clinical and analytical evaluation of the AxSYM troponin-I immunoassay to assist in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 206-12.
17. Panteghini M, Pagani F, Bonetti G. Evaluation of the Chiron ACS:180 automated immunoassay system for myoglobin

- and cardiac troponin I determination. (abstr) *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (Suppl): S453.
18. Stiegler H, Fisher Y, Vazquez-Jimenez JF, et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin Chem* 2000; 46: 1338-44.
  19. Zaninotto M, Forni M, Mion M, Altinier S, Galvani M, Plebani M. Quality specifications and clinical performance of Access Accu-InI. (abstr) *Clin Chem* 2002; 48 (Suppl): 84A.
  20. Kaminski D, Sivakoff S, McCormack B, Pierson-Perry J. Development and analytical performance of an improved method for cardiac troponin-I on the Dade Behring Dimension clinical chemistry system. (abstr) *Clin Chem* 2001; 47 (Suppl): A211.
  21. Kao JT, Wong IL, Lee JY, Chen RC. Comparison of Abbott AxSYM, Behring Opus Plus, DPC Immulite and Ortho-Clinical Diagnostics Vitros ECI for measurement of cardiac troponin I. *Ann Clin Biochem* 2001; 38 (Part 2): 140-6.
  22. Apple FS, Koplein B, Murakami MM. Preliminary evaluation of the Vitros ECI cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2000; 46: 572-4.
  23. Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 128-31.
  24. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 175-8.
  25. Apple FS, Wu AHB. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47: 377-9.
  26. Ng SM, Krishnaswamy P, Morrissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Mitigation of the clinical significance of spurious elevations of cardiac troponin I in settings of coronary ischemia using serial testing of multiple cardiac markers. *Am J Cardiol* 2001; 87: 994-9.
  27. Panteghini M, Dolci A, Galvani M, et al. Marcatori biochimici di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 810-5.
  28. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 687-93.
  29. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. 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.
  30. Panteghini M, Pagani F, Bonetti G. The sensitivity of cardiac markers: an evidence-based approach. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1097-106.
  31. Christenson RH, Duh SH. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 90-102.
  32. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
  33. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 332-7.
  34. Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. *Clin Chim Acta* 1998; 72: 23-31.
  35. DeFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1827-34.
  36. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000; 85: 801-5.
  37. Holmes DR, Berger PB. Troponins, necrosettes, enzyme leaks, creatinine phosphokinase bumps, and infarctlets. What's behind this new lexicon and what does it add? *Circulation* 2001; 104: 627-9.
  38. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241-51.
  39. Tardiff BE, Califf RM, Tchong JE, et al. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 88-96.
  40. Simoons ML, Van den Brand M, Lincoff M, et al. Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impaired outcome. *Eur Heart J* 1999; 20: 1112-9.
  41. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94: 1528-36.
  42. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis. Are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002; 105: 554-6.
  43. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. 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.
  44. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 51-7.
  45. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077-82.
  46. 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.
  47. White HD, Cross DB, Elliot JM, Norris RM, Yee TW. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 61-7.
  48. Tunstall-Pedoe H, Alpert JS, Thygesen K. Redefinition of myocardial infarction by a consensus dissenter - Reply. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1472-4.
  49. Porela P, Helenius H, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM. Epidemiological classification of acute myocardial infarction: time for a change? *Eur Heart J* 1999; 20: 1459-64.