

# Studi osservazionali

## Eco-stress con dipiridamolo-atropina in terza-quinta giornata nell'infarto miocardico acuto non complicato per la stratificazione del rischio e la dimissione precoce

Costantino Astarita, Erminio Liguori, Prospero Stella, Salvatore Rumolo, Salvatore Gambardella, Sergio Severino\*, Pio Caso\*, Francesco Saverio Maresca

Unità Operativa di Cardiologia-UTIC, Ospedale di Sorrento (NA) ASL Na 5 Regione Campania,  
\*Divisione di Cardiologia, Ospedale V. Monaldi, Napoli

### Key words:

Stress echocardiography;  
Dipyridamole; Acute myocardial infarction;  
Prognosis; Ischemic risk.

**Background.** The aim of this study was to evaluate if dipyridamole-atropine stress echocardiography (DASE) performed between the third-fifth day in uncomplicated acute myocardial infarction allows for an effective risk stratification with an early discharge in some cases.

**Methods.** Between February 1997 and September 1998, 190 patients (138 males and 52 females, mean age  $59 \pm 10.3$  years), with acute myocardial infarction, were enrolled in the study. DASE was performed between the third-fifth day with a dipyridamole infusion of 0.84 mg/kg over 10 min followed by 1 mg of atropine from the twelfth to the fifteenth minute. DASE was considered positive in the presence of a new or worsening dyssynergy. Patients with heart failure, angina, major arrhythmias, and poor acoustic window were excluded. In the follow-up spontaneous events were defined as cardiac death, non-fatal myocardial reinfarction, unstable angina or heart failure (with hospitalization).

**Results.** DASE was performed in 92 patients (48.4%), all without complications: 29 patients (31.5%) had a negative DASE result, and 63 patients (68.5%) had a positive DASE. The average hospital stay of patients with a negative test was significantly lower in comparison with that of patients with a positive test ( $7.55 \pm 1.32$  vs  $9.29 \pm 1.61$  days,  $p < 0.0001$ ). Events occurred in 19 patients (20.6%), 2/29 patients with a negative DASE (6.9%), 17/63 patients with a positive DASE (27%), 6/43 patients with homozonal positivity after atropine or high-dose dipyridamole (14%), 11/20 patients with heterozonal positivity or homozonal positivity after low-dose dipyridamole (55%). On univariate analysis the variables significantly associated with spontaneous events were: age ( $\chi^2 = 6.41$ ,  $p = 0.019$ ), left ventricular ejection fraction at rest ( $\chi^2 = 8.89$ ,  $p = 0.004$ ), number of asynergic segments after stress ( $\chi^2 = 6.87$ ,  $p = 0.010$ ), increase in the number of asynergic segments after stress ( $\chi^2 = 4.01$ ,  $p = 0.039$ ), wall motion score index after stress ( $\chi^2 = 9.60$ ,  $p = 0.003$ ), increase in wall motion score index after stress ( $\chi^2 = 3.60$ ,  $p = 0.049$ ), DASE positivity ( $\chi^2 = 4.89$ ,  $p = 0.029$ ), homozonal positivity after low-dose dipyridamole ( $\chi^2 = 8.57$ ,  $p = 0.013$ ), heterozonal positivity ( $\chi^2 = 13.10$ ,  $p = 0.001$ ). On Cox's multivariate analysis independent predictors of events were: age (relative risk 3.92,  $p = 0.0146$ ), DASE positivity (relative risk 1.79,  $p = 0.0054$ ).

**Conclusions.** DASE between the third-fifth day in uncomplicated acute myocardial infarction is feasible, tolerable, safe, and effective for early risk stratification. A negative DASE detects a "very low risk" patient group, and allows for an earlier hospital discharge, without an increased risk of events. The heterozonal positivity or the homozonal positivity after low-dose dipyridamole indicates the need for a coronarography, due to the high risk of events at follow-up.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (4): 512-519)

Ricevuto il 27 ottobre 1999; nuova stesura il 23 dicembre 1999; accettato il 10 gennaio 2000.

### Per la corrispondenza:

Dr. Costantino Astarita  
Via Fuorimura, 20/A  
80067 Sorrento (NA)  
E-mail:  
Costantino@syrene.it

## Introduzione

La stratificazione del rischio dopo un infarto miocardico acuto (IMA) rimane un importante e discusso problema clinico<sup>1</sup>. Il GUSTO I ha dimostrato che attraverso la valutazione di una serie di parametri clinici il 57% degli infarti acuti può essere classificato non complicato, con un rischio basso di eventi sfavorevoli a 30 giorni e a 1 anno<sup>2</sup>.

Questi pazienti potrebbero essere dimessi più precocemente, già a partire dalla quarta giornata di degenza, con una riduzione dei costi sicuramente utile in un'epoca di risorse limitate, se tale risparmio non è accompagnato da un numero maggiore di eventi. Invece, in Italia, la degenza media per IMA non complicato è 11 giorni<sup>3</sup>, ben più alta di quanto desiderabile, dimostrando che la cultura cardiologica italiana è ancora diffi-

dente verso la dimissione precoce. Ecco allora la necessità di un test per la stratificazione prognostica dei pazienti con IMA non complicato fin dai primi giorni di degenza, che idealmente dovrebbe essere semplice, disponibile, sicuro, tollerato, economico e dotato di un valore predittivo negativo nei confronti degli eventi, elevato ed incrementale rispetto ai semplici parametri clinici. Il test eco-dipiridamolo (TED) è stato sperimentato con successo nella valutazione diagnostica e prognostica dell'IMA non complicato<sup>4-9</sup>, anche in terza giornata<sup>10</sup>, dimostrando fattibilità, sicurezza e capacità di stratificazione prognostica. È stata ipotizzata la possibile dimissione a partire dalla terza-quinta giornata dei pazienti con test negativo, senza però che ciò realmente avvenisse. Con il presente lavoro abbiamo voluto riprendere l'esperienza, sottoponendo una popolazione di pazienti con IMA non complicato ad eco-dipiridamolo con l'aggiunta di atropina, fra la terza e la quinta giornata di degenza, con l'obiettivo di riconoscere un sottogruppo di pazienti con test negativo a rischio molto basso da dimettere entro la settima giornata di degenza, valutando poi l'occorrenza di eventi nel follow-up.

## Materiali e metodi

**Casistica.** Abbiamo considerato una serie consecutiva di 190 pazienti [138 maschi (72.6%), 52 femmine (27.4%), età media  $59 \pm 10.3$  anni] ricoverati nella nostra Unità Coronarica nel periodo febbraio 1997-settembre 1998 con IMA. La diagnosi si è basata sulla presenza di un dolore toracico iniziato da meno di 24 ore, accompagnato da comparsa all'elettrocardiogramma (ECG) di nuove onde Q o alterazioni evolutive del tratto ST e dell'onda T, in presenza di aumento almeno doppio del valore massimo normale di creatinfosfochinasi (CPK) totale e di CPK-MB. Novantotto pazienti (51.6%) sono stati esclusi dallo studio per i motivi indicati nella tabella I. I restanti 92 (48.4%) con IMA non complicato e frazione di eiezione  $> 40\%$  sono stati sottoposti ad eco-dipiridamolo-atropina, fra la terza e la quinta giornata di degenza.

**Test eco-dipiridamolo-atropina.** Previa firma del consenso informato da parte del paziente, è stato eseguito il

classico protocollo<sup>11</sup> che prevede infusione di: prima dose di dipiridamolo di 0.56 mg/kg in 4 min, seguita da 4 min di osservazione, seconda dose di 0.28 mg/kg in 2 min, seguita da 2 min di ulteriore osservazione, atropina 1 mg in 3 min, aminofillina 240 mg dopo altri 2 min. L'infusione con nitroglicerina era stata interrotta almeno 3 ore prima, mentre ogni altro trattamento era stato continuato. Durante il test sono stati registrati ogni minuto la pressione arteriosa e l'ECG a 12 derivazioni (costantemente monitorizzato) ed effettuato in continuo l'ecocardiogramma, alternando tutti i piani di sezione possibili. È stato utilizzato un ecocardiografo disponibile in commercio (Toshiba SSH 160, Tokyo, Giappone) con videoregistrazione delle immagini per 1 min ad ogni stadio. Per l'analisi della cinesi segmentaria il ventricolo sinistro è stato suddiviso in 16 segmenti<sup>12</sup> e a ciascun segmento è stato attribuito un punteggio da 1 a 4: 1 = normale o ipercinesia, 2 = ipocinesia, 3 = acinesia, 4 = discinesia; sommando i punteggi e dividendo per il numero di segmenti analizzati si è ottenuto un indice di cinesi globale calcolato in condizioni basali e al picco dello stress<sup>12</sup>. La frazione di eiezione è stata calcolata mediante il metodo monoplano area-lunghezza dalle proiezioni apicali 4 e 2 camere a riposo, ponendo attenzione ad ottenere la massima dimensione ventricolare, senza tagliare l'apice. La planimetria delle aree telediastolica e telesistolica è stata ottenuta mediante traccia manuale del bordo endocardico. Il test è stato considerato positivo per criteri ECG per alterazioni del tratto ST  $> 0.1$  mV a 0.08 s dal punto J rispetto al basale, per criteri ecocardiografici in caso di comparsa di nuove aree di ipocinesia, acinesia o discinesia osservate se possibile in proiezioni multiple, ma non se un'area basalmente acinetica diventava discinetica dopo stress, comportamento che poteva essere attribuibile a stiramento passivo. In pazienti con infarto anteriore, un'asinergia a sede anteriore, settale o apicale è stata considerata omozonale, mentre le pareti inferiore, postero-laterale e laterale sono state considerate al di fuori dell'area infartuale (eterozonali). In pazienti con infarto inferiore o laterale sono state considerate omozonali le asinergie adiacenti interessanti il setto inferiore-basale, e le pareti inferiore, postero-laterale e laterale; sicuramente eterozonali le asinergie del setto anteriore, del setto posteriore medio, della parete anteriore, dell'apice settale ed anteriore. I videotape sono stati analizzati da un secondo cardiologo ecocardiografista non a conoscenza dei dati clinici e strumentali; in caso di discordanza il parere di un terzo osservatore è stato dirimente. Criteri di interruzione dell'esame sono stati: completamento del protocollo, positività ecocardiografica evidente, dolore anginoso intenso, sopraslivellamento o sottoslivellamento del tratto ST  $> 2$  mm a 0.08 s dal punto J. Tutti i pazienti arruolati sono stati mobilitati a partire dalla terza giornata di degenza. I pazienti con TED negativo sono stati dimessi il più precocemente possibile e seguiti telefonicamente nelle prime 2 settimane di follow-up, con la raccomandazione di contattare l'unità coronarica per ogni problema. Quelli con TED positivo sono stati dimessi a

**Tabella I.** Motivi di esclusione dal test eco-dipiridamolo di 98 pazienti su 190 con infarto miocardico acuto.

Motivo di esclusione	N. pazienti
Exitus nelle prime 3 giornate di degenza	12 (12.3%)
Segni o sintomi di insufficienza cardiaca	41 (41.8%)
Angina postinfartuale precoce	11 (11.2%)
Aritmie clinicamente rilevanti	10 (10.2%)
Frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 40\%$	9 (9.2%)
Mancata concessione del consenso informato	6 (6.1%)
Finestra acustica inadeguata	5 (5.1%)
Altre cause (stroke, coma diabetico, neoplasia)	4 (4.1%)

partire dall'ottava giornata e, quando sintomatici per angina, prenotati per una coronarografia. Non è stato effettuato un ECG da sforzo pre-dimissione.

**Follow-up.** I dati del follow-up sono stati raccolti da un cardiologo dello staff da almeno una delle seguenti fonti: 1) visite ambulatoriali a intervalli regolari; 2) intervista telefonica diretta con il paziente; 3) visione di copia della cartella clinica; 4) comunicazione personale con il medico curante del paziente. Le fonti 3) e 4) sono state utilizzate in caso di eventi con ricovero in ospedale diverso dal nostro. I dati di follow-up sono stati ottenuti in tutti i pazienti. Sono stati considerati eventi spontanei la morte cardiaca, il reinfarto non fatale, l'angina instabile o l'insufficienza cardiaca con ricovero ospedaliero. Il verificarsi di un evento ha interrotto il follow-up del paziente a quella data.

**Analisi statistica.** I risultati sono stati espressi come valore medio  $\pm$  DS per le variabili continue e come valore percentuale per le variabili categoriche. Le variabili continue sono state comparate utilizzando il test t di Student per dati appaiati o non appaiati. Per valutare il valore predittivo di singole variabili discrete cliniche ed ecocardiografiche è stata fatta un'analisi univariata con il  $\chi^2$  di Pearson; il test esatto di Fisher è stato usato quando indicato. È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$ . Sono state valutate le seguenti variabili: sesso, età, infarto Q o non Q, localizzazione dell'infarto (anteriore, inferiore, laterale, infero-laterale), primo episodio infartuale o reinfarto, picco di CPK, trombolisi con attivatore tissutale del plasminogeno, frazione di eiezione del ventricolo sinistro a riposo, giornata di dimissione ( $=/ < o > 7$  giorni), angina durante eco-stress, segni ECG di ischemia durante eco-stress, giornata di esecuzione dell'eco-stress, numero dei segmenti asinergici a riposo, numero dei segmenti asinergici dopo stress, incremento del numero di segmenti asinergici dopo stress, indice di cinesi globale a riposo e dopo stress, incremento dell'indice di cinesi globale dopo stress, positività dell'eco-stress, positività omosedede indipendentemente dal carico, positività omosedede dopo atropina, positività omosedede dopo la seconda dose di dipiridamolo, positività eterosedede dopo la prima dose di dipiridamolo, positività eterosedede. Per l'identificazione di variabili predittrici indipendenti di eventi al follow-up è stata eseguita un'analisi multivariata con la regressione di Cox. Questo modello prevede l'inserimento di tutte le variabili scelte come indipendenti. Ciò implica che la valutazione (predittività) delle variabili è lasciata al ricercatore in base al valore della p di ciascuna variabile specificata. È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$ . Il rischio relativo è il rischio indipendente di un evento cardiaco associato ad una variabile. Sono state considerate le variabili significative all'analisi univariata: età, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, numero dei segmenti asinergici dopo stress, incremento del numero di seg-

menti asinergici dopo stress, indice di cinesi globale dopo stress, incremento dell'indice di cinesi globale dopo stress, positività dell'eco-stress. Sono state utilizzate le tabelle di sopravvivenza cumulata libera da eventi di Kaplan-Meier, e le differenze sono state testate con il test di Mantel-Haenzsel. Per valutare la capacità dell'eco-stress di predire, se positivo, o escludere, se negativo, eventi nel follow-up, sono stati valutati i valori predittivi positivo e negativo. Per tutte le analisi statistiche è stato utilizzato un software disponibile in commercio (SPSS 8.0 per Windows, Bologna, Italia).

## Risultati

**Popolazione.** L'IMA è stato Q in 63 casi (68.5%), non Q in 29 (31.5%); anteriore in 37 casi (40%), inferiore in 43 (47%), laterale in 12 (13%). In 6 casi si è trattato di una recidiva infartuale. La terapia trombolitica è stata effettuata in 41 pazienti (44.6%). Il picco di CPK è stato  $1263 \pm 943$ . La frazione di eiezione del ventricolo sinistro a riposo è stata  $57 \pm 7.82\%$ . La degenza media dei pazienti è stata  $8.74 \pm 1.72$  giorni. La degenza media dei pazienti con eco-stress negativo è stata  $7.55 \pm 1.32$  giorni ed è stata significativamente più bassa di quella dei pazienti con eco-stress positivo ( $9.29 \pm 1.61$  giorni,  $p < 0.0001$ ).

**Eco-stress.** In nessun paziente si sono verificati effetti collaterali cardiaci o extracardiaci limitanti. In un paziente positivo dopo atropina per ischemia nel territorio delle coronarie destra e circonflexa si sono verificati ipotensione, bradicardia sinusale, dissociazione atrio-ventricolare e ritmo idioventricolare accelerato regrediti dopo aminofillina e nitroglicerina endovena. I risultati dell'eco-stress sono riassunti nella tabella II. Durante eco-stress 44 pazienti (47.8%) hanno avuto angi-

**Tabella II.** Risultati dell'ecocardiografia da stress con dipiridamolo-atropina.

Negativo in 29 casi	31.5%
Positivo in 63 casi	68.5%
Positivo in area adiacente l'infarto (omosedede) in 51	55.5%
Positivo in area remota (eterosedede) in 12 (dopo atropina in 5)	13%
Positivo omosedede	
Dopo la prima dose di dipiridamolo in 8	8.7%
Dopo la seconda dose di dipiridamolo in 22	23.9%
Dopo atropina in 21	22.9%
N. segmenti asinergici a riposo	$4.24 \pm 2$
N. segmenti asinergici dopo stress	$5.7 \pm 2^*$
Indice di cinesi globale a riposo	$1.47 \pm 0.24$
Indice di cinesi globale dopo sforzo	$1.65 \pm 0.26^{**}$
Incremento n. segmenti asinergici dopo stress	$1.46 \pm 1.35$
Incremento dell'indice di cinesi globale dopo stress	$0.18 \pm 0.15$

\* 5.7 vs 4.24,  $p < 0.0001$ ; \*\* 1.65 vs 1.47,  $p < 0.0001$ .

na, e 55 (59.8%) ischemia all'ECG. La positività o negatività dell'ecocardiografia e dell'ECG da stress e la presenza o assenza di angina sono rappresentate nella tabella III.

**Follow-up.** Nel follow-up si sono verificati 19 eventi (19/92, 20.6%): 4 morti per causa cardiaca, 4 reinfarti non fatali, 11 angine instabili o insufficienze cardiache che abbiano richiesto un ricovero ospedaliero urgente. Due eventi (reinfarto non fatale) si sono verificati in 29 negativi all'eco-stress (2/29, 6.9%) e 17 in 63 positivi all'eco-stress (17/63, 27%) (6.9 vs 27%,  $p < 0.0001$ ). Il tempo medio intercorso fra il ricovero per IMA e l'evento è stato  $3.1 \pm 4$  mesi (range 0.2-15 mesi). In 9 casi l'evento si è verificato nei primi 30 giorni (2 morti, 2 reinfarti, 4 angine instabili, 1 edema polmonare acuto). La durata media del follow-up dei 73 pazienti che non hanno presentato eventi è stata  $18.7 \pm 6$  mesi (range 9-29.3 mesi). L'occorrenza degli eventi in rapporto al risultato dell'eco-stress e dell'ECG da stress, e alla presenza o meno di angina, è riportata nella tabella IV. In 36 pazienti, sintomatici per angina da sforzo, e con dimostrazione di ischemia inducibile all'eco-stress precoce o a un ECG da sforzo praticato successivamente al ricovero per IMA, è stato effettuato un intervento di rivascularizzazione miocardica (13 angioplastiche e 23 interventi di bypass aortocoronarico), in soggetti con eco-stress negativo in 4 casi, con eco-stress positivo in 32 casi. Considerando gli eventi totali si sono pertanto verificati 6 eventi in 29 negativi all'eco-stress (6/29, 20.7%) e 49 in 63 positivi all'eco-stress (49/63, 77.8%) (20.7 vs 77.8%,  $p < 0.0001$ ).

**Tabella III.** Positività o negatività dell'ecocardiografia e dell'ECG da stress e presenza o assenza di angina.

Eco-stress	ECG	Angina	N. pazienti
+	+	+	35
-	-	-	23
-	+	-	4
-	-	+	0
-	+	+	2
+	-	-	8
+	-	+	7
+	+	-	13

**Tabella V.** Variabili significative all'analisi univariata con  $\chi^2$ .

Variabile	Valore numerico	$\chi^2$	p =
Età (anni)	$59 \pm 10.3$	6.41	0.019
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	$57 \pm 7.82$	8.89	0.004
N. segmenti asinergici dopo stress	$5.7 \pm 2$	6.87	0.010
Incremento n. segmenti asinergici dopo stress	$1.46 \pm 1.35$	4.01	0.039
Indice di cinesi globale dopo stress	$1.65 \pm 0.26$	9.60	0.003
Incremento dell'indice di cinesi globale dopo stress	$0.18 \pm 0.15$	3.60	0.049
Positività dell'eco-stress	63/92 (68.5%)	4.89	0.029
Positività omosedo dopo la prima dose di dipiridamolo	8/92 (8.7%)	8.57	0.013
Positività eterosedo	12/92 (13%)	13.10	0.001

**Analisi statistica.** Le variabili cliniche ed ecocardiografiche associate significativamente agli eventi spontanei all'analisi univariata con  $\chi^2$  sono mostrate nella tabella V. Considerando eventi solo la morte e il reinfarto non fatale le variabili significative sono state la frazione di eiezione del ventricolo sinistro a riposo ( $\chi^2 = 6.90$ ,  $p = 0.019$ ), l'indice di cinesi globale al picco dello stress ( $\chi^2 = 7.30$ ,  $p = 0.009$ ), la positività omosedo dopo la prima dose di dipiridamolo ( $\chi^2 = 8.574$ ,  $p = 0.013$ ). Le variabili selezionate come predittori indipendenti significativi degli eventi spontanei dall'analisi multivariata con la regressione di Cox sono mostrate dalla tabella VI: età, positività dell'eco-stress. Le curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da eventi spontanei in pazienti con eco-stress positivo o negativo sono mostrate in figura 1. I valori predittivi positivo e negativo del TED nei confronti degli eventi spontanei sono stati rispettivamente 27 e 93.1%.

### Discussione

**Confronto con studi precedenti.** Topol et al.<sup>13</sup> nel 1988 hanno studiato 407 pazienti consecutivi con IMA e ne hanno trovato 179 in terza giornata senza angina, scompenso o aritmie definendoli non complicati; 80 con un test ergometrico negativo in terza giornata fu-

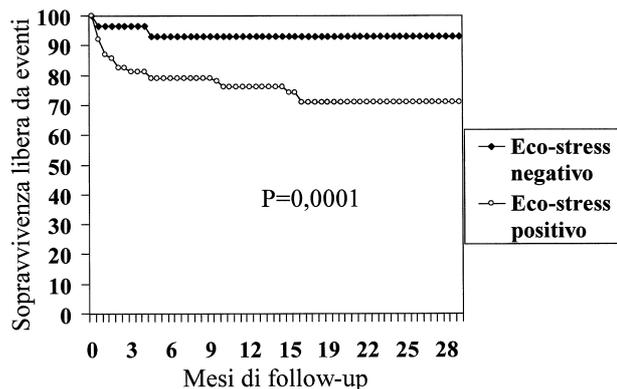
**Tabella IV.** Occorrenza degli eventi in rapporto ai risultati dell'ecocardiografia e dell'ECG da stress e alla presenza o assenza di angina.

Pazienti	N.	Eventi
Negativi all'eco-stress	29	2 (6.9%)
Positivi all'eco-stress	63	17 (27%)
Positivi omosedo dopo atropina o seconda dose di dipiridamolo	43	6 (14%)
Positivi omosedo dopo la prima dose di dipiridamolo o eterosedo	20	11 (55%)
Ischemia ECG assente	37	6 (16.2%)
Ischemia ECG presente	55	13 (23.6%)
Angina assente	48	8 (16.7%)
Angina presente	44	11 (25%)

**Tabella VI.** Variabili significative all'analisi multivariata di Cox.

Variabile	RR	IC 95%	p =
Età*	3.92	1.31-11.73	0.0146
Positività o negatività dell'eco-stress	1.79	1.18-2.7	0.0054

IC = intervallo di confidenza; RR = rischio relativo. \* incremento di RR per ogni unità DS (DS = 10.3).



**Figura 1.** Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da eventi in pazienti con eco-stress negativo o positivo.

rono randomizzati 40 a dimissione immediata dopo il test, e 40 a degenza convenzionale di 7-10 giorni. L'evoluzione clinica dopo 6 mesi dei due gruppi non fu significativamente diversa, con la conseguente affermazione che il destino del paziente con IMA non complicato era lo stesso se la dimissione avveniva dopo 3 o 7-10 giorni. Lo studio suscitò molte perplessità, ma Topol et al. ebbero il merito di focalizzare l'attenzione sull'IMA non complicato e sulla dimissione precoce. I ricercatori del GUSTO I<sup>2</sup>, in uno studio su 41 021 infarti, hanno ben codificato i criteri clinici per definire "non complicato" un IMA: assenza al quarto giorno di malattia di morte, reinfarto, ischemia, shock, stroke, scompenso, e di necessità di bypass aortocoronarico, contropulsazione aortica, procedure urgenti di cardiologia interventistica o cardioversione elettrica o defibrillazione. Questo tipo di infarto era presente nel 57% dei casi. Le complicanze a 30 giorni furono: morte 1%, reinfarto 1.7%, scompenso 2.6%, ischemia ricorrente 6.7%, shock 0.4%, stroke 0.2%. La mortalità a 1 anno fu 3.6%. La bassa incidenza di complicanze spinse gli autori a raccomandare una dimissione precoce nei pazienti con IMA non complicato a partire dalla quarta giornata. Lo studio tuttavia considerava una casistica selezionata e non reale, di soli trombolisati, e dichiarava una possibile dimissibilità precoce, ma senza effettuarla realmente. Lo studio EARISA fotografava il dato di una degenza media di  $11 \pm 4$  giorni per IMA non complicato in Italia<sup>3</sup>, ben più alta rispetto a quanto raccomandabile. In un interessante

editoriale, Prati e Piazza<sup>14</sup> pochi mesi dopo stimolavano la comunità cardiologica italiana a riflettere sui dati del GUSTO I e concludevano che sembrava arrivato il momento della dimissione precoce dell'infarto non complicato anche in Italia. Senaratne et al.<sup>15</sup> hanno recentemente pubblicato in un discusso lavoro la loro esperienza di dimissione precoce direttamente dall'unità di terapia intensiva o subintensiva di 414/497 pazienti con IMA, con degenza media di 5.1 giorni in terapia intensiva/subintensiva e di 5.6 giorni in ospedale, senza incremento di complicanze entro 6 settimane, con un risparmio di 4044 dollari canadesi per paziente. È probabile che la diffidenza dei cardiologi italiani verso la dimissione precoce possa essere in parte superata se alla valutazione "clinica" dell'assenza di complicanze si affianchi l'esito di un test dotato di potente capacità di stratificazione prognostica, oltre che diagnostica. Il test "ideale" dovrebbe essere sicuro, disponibile, accessibile, fattibile, economico e capace di stratificare la prognosi dei pazienti con IMA fin dai primi giorni di degenza. La capacità di un ECG da sforzo pre-dimissione negativo per sintomi o segni di ischemia di individuare pazienti a basso rischio di eventi successivi è stata ampiamente documentata sia in era pre-trombolitica<sup>16</sup> che in epoca trombolitica<sup>17</sup>. Tuttavia il paziente può essere incapace di eseguire il test da sforzo, l'ECG può essere non interpretabile, e lo sforzo nei primi giorni può influenzare negativamente il rimodellamento del ventricolo sottoposto ad aumento della pressione intracavitaria. Gli stessi dati del GISSI 2<sup>17</sup> hanno dimostrato che la positività dell'ECG da sforzo ad alto carico non è un criterio prognostico forte, in quanto scarsamente predittiva di eventi, al contrario della positività, per sintomi e segni, a basso carico, espressione di severa riduzione della riserva coronarica. Dall'attenzione al valore predittivo positivo dei test di stratificazione prognostica, basso per tutti<sup>18,19</sup> più recentemente l'interesse dei ricercatori si è spostato al valore predittivo negativo. Il TED, semplice, sicuro, disponibile ed economico, è stato sperimentato con successo nella valutazione diagnostica e prognostica dell'IMA sia in esperienze di singoli gruppi<sup>4,6,9</sup>, che in uno studio policentrico coordinato da Picano<sup>7</sup> su una popolazione di circa 1000 pazienti con test eseguito fra il settimo e il decimo giorno di degenza. Chiarella et al.<sup>10</sup> hanno per primi dimostrato la fattibilità e la sicurezza del TED in terza giornata nell'IMA non complicato, confermandone la capacità di stratificazione prognostica; il test era stato effettuato con le basse e alte dosi di dipiridamolo senza l'aggiunta di atropina. Gli autori segnalavano la possibilità di una dimissione intorno alla terza-quinta giornata dei pazienti con test negativo, senza però effettuarla nella loro casistica.

**La nostra esperienza.** Con il presente lavoro abbiamo ripetuto l'esperienza, potenziando il test con l'aggiunta di atropina<sup>11,20</sup>, e dimettendo effettivamente più

precocemente, intorno alla settima giornata, scelta arbitrariamente per un compromesso fra possibile precocità di dimissione e prudenza, i pazienti con eco-stress negativo. Fattibilità, sicurezza e tollerabilità del TED sono stati pienamente confermati nella nostra casistica. In particolare, scarsissima è stata l'occorrenza di aritmie, sia ipercinetiche che ipocinetiche, temibili queste ultime, dopo dipiridamolo, soprattutto in pazienti con IMA inferiore. L'aggiunta di atropina dopo le basse e alte dosi di dipiridamolo ha aumentato la sensibilità e il valore predittivo negativo del test. Abbiamo avuto 26/92 (28.2%) positivi dopo atropina, 21 omosedede, 5 eterosedede (Tab. II). Eventi si sono verificati (Tab. IV) in 2/29 (6.9%) pazienti negativi al TED, in 6/37 (16.2%) pazienti con ECG da stress negativo, in 8/48 (16.7%) pazienti senza angina da stress: ciò dimostra il superiore valore predittivo negativo del TED. I 2 pazienti con eco-stress negativo che hanno avuto un reinfarto non fatale nel follow-up non avevano avuto ischemia all'ECG o angina da stress. Abbiamo avuto eventi in 17/63 (27%) pazienti con TED positivo, in 13/55 (23.6%) con ECG positivo, in 11/44 (25%) con angina, in 10/35 (28.6%) pazienti con positività concordante di TED, ECG e angina. Ciò conferma il basso valore predittivo positivo dei test di stratificazione prognostica. D'altro canto per l'eco-stress l'aggiunta di atropina comporta un aumento dei casi con lieve positività in area adiacente l'IMA, nei quali tale lieve asinergia residua inducibile (in terza-quinta giornata del decorso di un IMA) non sembra avere un reale significato clinico-prognostico sfavorevole, riducendo la specificità del test. Dei 17 eventi su 63 pazienti con eco-stress positivo, però, ben 11 si sono verificati in 20 pazienti con positività eterosedede od omosedede dopo la prima dose di dipiridamolo, e solo 6 in 43 pazienti con positività omosedede dopo atropina o seconda dose di dipiridamolo (Tab. IV). È pertanto possibile suddividere i pazienti in tre categorie di rischio: pazienti con test negativo a basso rischio (6.9% di eventi, 2/29), pazienti con test positivo omosedede dopo atropina o seconda dose di dipiridamolo a rischio intermedio (14% di eventi, 6/43), pazienti con test positivo omosedede dopo la prima dose di dipiridamolo o eterosedede ad alto rischio (55% di eventi, 11/20). È ipotizzabile una dimissione precoce anche nei pazienti con rischio intermedio? In questo gruppo abbiamo avuto un 14% di eventi (6/43): una morte per causa cardiaca 2 settimane dopo il ricovero per IMA, 4 angine instabili dopo 1, 6, 8, 12 settimane, uno scompenso dopo 9 mesi. L'analisi univariata non ha dimostrato in questo gruppo di pazienti predittività vs eventi della positività dell'eco-stress. Una possibile spiegazione di alcuni falsi negativi del TED può essere la presenza di miocardio ischemico o stordito o ibernato, oltre a quello necrotico, in casi di estesa asinergia in condizioni basali prima del test. Due pazienti con 7 segmenti asinergici a riposo, indice di cinesi globale elevato ma

frazione di eiezione del ventricolo sinistro > 40%, con TED negativo, ebbero un reinfarto, senza modifica, all'ecocardiogramma basale successivo, del numero dei segmenti asinergici e dell'indice di cinesi globale: evidentemente il test non riuscì a identificare una disfunzione potenzialmente reversibile di alcuni segmenti non consentendo una diagnosi di vitalità ed ischemia. In pazienti come questi potrebbe essere utile l'esecuzione di un test eco-dobutamina pre-dimissione o la ripetizione di ecocardiogrammi seriati a riposo a distanza dall'episodio acuto. Il primo evocando una risposta bifasica consentirebbe la diagnosi di vitalità ed ischemia. Il recupero spontaneo della cinesi, ad un ecocardiogramma successivo a riposo, di segmenti già acinetici, ne testimonierebbe lo stato precedente di ischemia o stordimento. L'età e la risposta positiva dell'eco-stress, indipendentemente dalla sede e dal carico, si sono dimostrate predittori di eventi spontanei sia all'analisi univariata che multivariata. Si conferma il dato che la prognosi dei pazienti peggiora con l'aumentare dell'età. Considerando all'analisi univariata la positività dell'eco-stress in base alla sede (omo o eterosedede), e al carico ischemizzante (prima o seconda dose di dipiridamolo, atropina), hanno dimostrato predittività verso eventi spontanei solo le positività eterosedede (espressione di coronaropatia multivasale) ed omosedede dopo la prima dose di dipiridamolo (espressione di severità della stenosi e della riduzione della riserva coronarica).

**Limiti dello studio.** Un limite dello studio è il numero relativamente esiguo dei pazienti della nostra casistica che, considerando anche l'incidenza abbastanza bassa di eventi spontanei per anno, ed in particolare della morte cardiaca e del reinfarto non fatale, consente di mettere insieme un numero ridotto di eventi al follow-up. Tutti i pazienti con IMA non complicato sono stati sottoposti alla stessa strategia, e cioè all'eco-stress con dipiridamolo-atropina in terza-quinta giornata di degenza. Inoltre abbiamo cercato sistematicamente di dimettere intorno alla settima giornata i pazienti con TED negativo, mentre siamo stati più prudenti e conservativi con i pazienti con TED positivo. Solo casistiche più ampie derivanti da studi multicentrici osservazionali controllati, con randomizzazione dei pazienti con IMA non complicato verso diverse strategie di diagnosi dell'ischemia residua o della vitalità e di dimissione, con utilizzo di diversi mezzi clinici o strumentali, invasivi e non invasivi<sup>21</sup>, potranno dire una parola forse definitiva su quale sia la strategia più utile per la stratificazione prognostica del paziente con IMA non complicato, e quale il momento più opportuno per la dimissione, in un giusto equilibrio fra sicurezza e riduzione dei costi. Va sottolineato, infine, il limite della soggettività di interpretazione delle immagini ecocardiografiche. Le immagini del TED non sono state acquisite in formato digitale, e non vi è stata analisi automatica, ma solo qualitativa, della cinesi.

In conclusione, l'ecocardiografia da stress con dipiridamolo-atropina, effettuata fra la terza e la quinta giornata nell'IMA non complicato, si è dimostrata fattibile, tollerata e sicura e può rappresentare un'importante alternativa all'ECG da sforzo per la stratificazione precoce del rischio. La negatività del test, grazie all'elevato valore predittivo negativo vs eventi spontanei, consente l'identificazione di un gruppo di pazienti "a rischio molto basso", che possono essere dimessi precocemente forse già a partire dalla quarta giornata, e comunque entro la settima giornata, con una possibile riduzione dei costi utile in un'epoca di risorse limitate. La positività dell'eco-stress in area remota rispetto all'infarto, o in area adiacente dopo la prima dose di dipiridamolo, è associata a un elevato rischio di eventi spontanei al follow-up, ed identifica un sottogruppo di pazienti nel quale è consigliabile una condotta clinica più prudente con degenza più prolungata, e ricorso in tempi brevi alla coronarografia.

## Riassunto

**Razionale.** Scopo dello studio è stato valutare se il test eco-dipiridamolo (TED), con l'aggiunta di atropina, effettuato in terza-quinta giornata nell'infarto miocardico acuto non complicato, consentisse un'efficace stratificazione del rischio con la dimissione precoce in alcuni casi.

**Materiali e metodi.** Nel periodo febbraio 1997-settembre 1998 sono stati ricoverati 190 pazienti con infarto miocardico acuto (138 maschi, 52 femmine, età media  $59 \pm 10.3$  anni). Il TED è stato effettuato in terza-quinta giornata con un'infusione di dipiridamolo di 0.84 mg/kg in 10 min seguita da 1 mg di atropina fra il dodicesimo e il quindicesimo minuto. Il TED è stato considerato positivo in presenza di una nuova asinergia o in caso di peggioramento di un'ipocinesia preesistente. Sono stati esclusi pazienti con insufficienza cardiaca, angina ricorrente, aritmie maggiori, finestra acustica inadeguata. Nel follow-up sono stati considerati eventi la morte cardiaca, il reinfarto non fatale, l'angina instabile e l'insufficienza cardiaca con ricovero ospedaliero d'urgenza.

**Risultati.** Il TED è stato effettuato in 92 pazienti (48.4%), in tutti senza complicanze. Il TED è stato negativo in 29 pazienti (31.5%), positivo in 63 (68.5%). La degenza media in ospedale dei pazienti con test negativo è stata significativamente più bassa di quella dei pazienti con test positivo ( $7.55 \pm 1.32$  vs  $9.29 \pm 1.61$  giorni,  $p < 0.0001$ ). Eventi si sono verificati in 19 pazienti (20.6%): 2/29 pazienti con test negativo (6.9%), 17/63 pazienti con test positivo (27%), 6/43 pazienti positivi omosedo dopo atropina o la seconda dose di dipiridamolo (14%), 11/20 positivi omosedo dopo la prima dose di dipiridamolo o eterosedo (55%). All'analisi univariata le variabili associate significativamente agli eventi sono state: l'età ( $\chi^2 = 6.41$ ,  $p = 0.019$ ), la frazio-

ne di eiezione del ventricolo sinistro a riposo ( $\chi^2 = 8.89$ ,  $p = 0.004$ ), il numero dei segmenti asinergici dopo stress ( $\chi^2 = 6.87$ ,  $p = 0.010$ ), l'incremento del numero dei segmenti asinergici dopo stress ( $\chi^2 = 4.01$ ,  $p = 0.039$ ), l'indice di cinesi globale dopo stress ( $\chi^2 = 9.60$ ,  $p = 0.003$ ), l'incremento dell'indice di cinesi globale dopo stress ( $\chi^2 = 3.60$ ,  $p = 0.049$ ), la positività del TED ( $\chi^2 = 4.89$ ,  $p = 0.029$ ), la positività omosedo dopo la prima dose di dipiridamolo ( $\chi^2 = 8.57$ ,  $p = 0.013$ ), la positività eterosedo ( $\chi^2 = 13.10$ ,  $p = 0.001$ ). All'analisi multivariata di Cox predittori indipendenti di eventi sono stati: l'età (rischio relativo 3.92,  $p = 0.0146$ ), la positività del TED (rischio relativo 1.79,  $p = 0.0054$ ).

**Conclusioni.** L'eco-stress con dipiridamolo-atropina in terza-quinta giornata nell'infarto miocardico acuto non complicato, è fattibile, tollerato, sicuro ed efficace per la stratificazione precoce del rischio. Un test negativo individua un sottogruppo di pazienti "a rischio molto basso" e consente la dimissione precoce dall'ospedale, senza aumento del rischio di eventi. Le positività eterosedo ed omosedo dopo la prima dose di dipiridamolo indicano il ricorso in tempi brevi alla coronarografia, per l'elevato rischio di eventi nel follow-up.

**Parole chiave:** Ecocardiografia da stress; Dipiridamolo; Infarto miocardico acuto; Prognosi; Rischio di ischemia.

## Ringraziamenti

Si ringraziano per la preziosa collaborazione nell'analisi statistica dei dati i professori Claudio Quintano e Lia Castellano dell'Istituto di Statistica e Matematica dell'Istituto Universitario Navale di Napoli, e il dottor Carlo Pisacane dell'Ospedale V. Monaldi di Napoli.

## Bibliografia

1. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6.
2. Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 625-32.
3. Schweiger C, De Vita C, Langiano T, et al. EARISA Studio sulla Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso e Aritmia. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 13.
4. Bolognese L, Sarasso G, Aralda D, Bongo A, Rossi L, Rossi P. High dose dipyrindamole echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: correlation with exercise testing and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 357-63.
5. Minardi G, Boccardi L, Di Segni M, et al. The usefulness of the echo-dipyrindamole test in the early period after an uncomplicated acute myocardial infarct. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 1177-85.

6. Scavo MG, Noussan P, Pallisco O, Presbitero P. Usefulness of dipyridamole-echocardiographic test to identify jeopardized myocardium after thrombolysis. *Eur Heart J* 1992; 13: 1348-55.
7. Picano E, Landi P, Bolognese L, et al. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: a large-scale, multicenter trial. The EPIC Study Group. *Am J Med* 1993; 95: 608-18.
8. Camerieri A, Picano E, Landi P, et al. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after myocardial infarction in elderly patients. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1809-15.
9. Desideri A, Candelpergher G, Zanco P, et al. Ecocardiografia o scintigrafia da stress con dipiridamolo per la stratificazione del rischio dopo infarto miocardico acuto? *G Ital Cardiol* 1997; 27: 908-14.
10. Chiarella F, Domenicucci S, Bellotti P, Bellone P, Scarsi G, Vecchio C. Dipyridamole echocardiographic test performed 3 days after an acute myocardial infarction: feasibility, tolerability, safety and in-hospital prognostic value. *Eur Heart J* 1994; 15: 842-50.
11. Picano E, Pingitore A, Conti U, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 1216-22.
12. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
13. Topol EJ, Burek K, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of hospital discharge three days after myocardial infarction in the era of reperfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 1083-8.
14. Prati PL, Piazza V. La dimissione precoce dopo infarto non complicato e la necessità di meditare sul GUSTO I. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 80-3.
15. Senaratne MPJ, Irwin ME, Shaben S, et al. Feasibility of direct discharge from the coronary/intermediate care unit after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1040-6.
16. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ. Low level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation* 1986; 71: 80-9.
17. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI 2 database. *Lancet* 1995; 346: 523-9.
18. Greco CA, Salustri A, Seccareccia F, et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: a comparison with exercise electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 261-7.
19. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, et al. A meta-analysis of predischarge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1327-37.
20. Reisenhofer B, Pingitore A, Gigli G, et al, on behalf of the EPIC-EDIC Study Group. The atropine factor in pharmacological stress echocardiography. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1994; Special Issue: 54A.
21. Desideri A, Pirelli S, Carpeggiani C, et al. Gruppo COSTAMI: costo delle strategie dopo infarto miocardico: una proposta operativa per sciogliere (qualche) dubbio. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 1038-41.