

Sindromi coronariche acute

La stratificazione prognostica dell'angina instabile

Luigi Oltrona Visconti

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 28S-34S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Oltrona Visconti

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
"A. De Gasperis"
Azienda Ospedaliera
Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano

Ruolo della corretta e precoce determinazione del profilo di rischio nel singolo paziente

Per una puntualizzazione di ordine classificativo bisogna ricordare che la moderna definizione degli episodi coronarici di natura ischemica comprende, sotto il nome di sindromi coronariche acute, una varietà di condizioni (l'infarto con ST sopraslivellato, quello senza ST sopraslivellato e l'angina instabile), che sono l'espressione clinica di un *continuum* fisiopatologico. L'angina instabile e l'infarto miocardico senza ST sopraslivellato all'ECG, definito anche infarto non Q, sono infatti il prodotto dello stesso meccanismo patogenetico che ha tuttavia una differente gravità di espressione: se l'ischemia coronarica è stata tale da determinare un danno miocardico con il conseguente rilascio di enzimi cardiospecifici si pone la diagnosi di infarto; se il danno ischemico non ha determinato il rilascio di enzimi di mionecrosi si pone la diagnosi di angina instabile. Pertanto infarto senza ST sopraslivellato e angina instabile possono avere la stessa presentazione clinica e la distinzione tra le due condizioni può essere fatta solo più tardi, quando sono noti i livelli ematici degli enzimi cardiaci¹.

Ogni anno in tutto il mondo vengono ricoverati in ospedale tra i 2 milioni ed i 2.5 milioni di pazienti per un episodio acuto coronarico senza sopraslivellamento del tratto ST all'ECG². Nel 1996 sono stati riportati negli Stati Uniti 1 433 000 ricoveri per questa causa. In Italia non sono disponibili dati che accumulino angina instabile e infarto non Q; tuttavia anche da noi il numero di ricoveri per questa condizione è in aumento: secondo i dati EARISA, che ri-

salgono al 1998, essa rappresenta il 48% dei ricoveri in unità coronarica³. Questa segnalazione è in accordo con Theroux e Fuster⁴ che riportano un aumento continuo negli anni di ricoveri per angina instabile/infarto non Q e una corrispondente diminuzione del numero di ricoveri per infarto Q. Bisogna considerare inoltre che la prevalenza di questa patologia è in continuo aumento per via della cresciuta attenzione e conoscenza da parte della popolazione nei confronti delle malattie coronariche, per il prolungarsi della vita media degli individui e per i successi della terapia che determinano, a fronte di una diminuita mortalità, un aumento del numero di recidive acute. Nonostante i notevoli progressi soprattutto della terapia antitrombotica, oggi il paziente ospedalizzato per angina instabile/infarto senza ST sopraslivellato, se trattato con la terapia considerata standard dalle linee guida, presenta a 30 giorni dal ricovero un rischio di morte che varia da 2.0 a 4.5% e un rischio di morte + infarto o reinfarto combinati che varia da 7.0 a 12.0%⁵. La sfida terapeutica è indirizzata alla riduzione di questi numeri.

La caratteristica di questa sindrome è l'ampio spettro di condizioni fisiopatologiche che possono determinare il quadro clinico del singolo paziente. Il meccanismo più comune che determina l'ischemia coronarica è la formazione di un trombo non occlusivo su di una preesistente placca aterosclerotica coronarica; tuttavia è importante tenere presente anche la possibilità di condizioni meno frequenti quali il progressivo restringimento del lume coronarico per accrescimento della placca senza formazione di trombo, lo spasmo o la vasocostrizione, e infine l'ischemia secondaria a febbre, ta-

chicardia, anemia, tireotossicosi, ipotensione, anossia⁶. L'entità e le caratteristiche della trombosi coronarica e le peculiarità degli altri meccanismi descritti caratterizzano la dinamicità e la transitorietà dell'ostruzione al flusso coronarico o lo sbilanciamento del rapporto domanda-offerta di ossigeno al tessuto miocardico, con conseguente possibilità di periodi più o meno prolungati di ischemia coronarica. La conseguenza della differente espressività di questo *continuum* fisiopatologico e della differente diffusione della malattia coronarica nei diversi pazienti determina l'occorrenza di presentazioni cliniche apparentemente simili che sottintendono tuttavia differenti rischi di morte e (re)infarto a breve e lunga distanza di tempo: per questo motivo l'approccio diagnostico-terapeutico va personalizzato nel singolo paziente a seconda della gravità della condizione stessa. Sono pertanto necessari validi strumenti per poter effettuare nel singolo paziente le opportune scelte terapeutiche.

Una seconda ragione che condiziona l'impellenza di migliorare la capacità di stratificazione prognostica precoce deriva dal grande sforzo da parte della ricerca clinica nello sperimentare nuovi farmaci in grado di ridurre le conseguenze della malattia coronarica. Ancora, il ricorso all'approccio interventistico tramite la rivascolarizzazione coronarica con angioplastica o bypass chirurgico, considerati i benefici dimostrati dalle procedure, è sempre più frequente. Tuttavia l'abbondanza di opzioni disponibili e il costo notevole di alcune soluzioni terapeutiche non rendono realistico un loro utilizzo esteso a tutti i pazienti. È quindi necessario stabilire, ad esempio, quale paziente trattare precocemente con nuovi farmaci antiplastrici della classe degli inibitori dei recettori glicoproteici IIb/IIIa delle piastrine. Pertanto, attualmente, sulla base di queste considerazioni, stratificare precocemente il rischio è un momento essenziale e prioritario dell'iter operativo che il cardiologo segue quando affronta un paziente che viene ricoverato in unità coronarica per una sindrome coronarica acuta. Questo triage deve essere effettuato in tempi brevi al momento del ricovero e deve fondarsi su dati clinico-strumentali tanto semplici e di rapida esecuzione quanto di elevata affidabilità nel discriminare prospetticamente il grado di rischio nel singolo paziente. In sintesi, l'evoluzione delle conoscenze scientifiche e degli avanzamenti della farmacologia clinica hanno permesso di anticipare il più presto possibile le decisioni riguardo alla strategia terapeutica, anche alla luce del chiaro orientamento della medicina degli ultimi anni verso l'ottimizzazione dei tempi di degenza, della qualità e dell'economicità dei percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti.

I fattori che determinano il profilo di rischio

Gli strumenti tradizionali. La stratificazione prognostica viene effettuata nella pratica clinica corrente con

gli strumenti disponibili più semplici e immediati: i dati anamnestici, i risultati dell'esame obiettivo e l'interpretazione dell'ECG. È noto che l'età è un importante fattore correlato al rischio, così come il sesso femminile è stato associato a una prognosi più sfavorevole^{7,8}. Anche le caratteristiche e la durata del dolore toracico possono avere un significato predittivo, seppure abbastanza limitato⁹. Tra i classici fattori di rischio coronarico la contemporanea presenza di più di due di essi e soprattutto la presenza di diabete mellito hanno un marcato valore predittivo¹⁰. Due altri elementi sono noti possedere un notevole peso prognostico in questo tipo di paziente: la funzione ventricolare e la gravità della coronaropatia^{11,12}. Tuttavia questi fattori non sono quasi mai immediatamente determinabili all'ingresso in ospedale perché richiedono una definizione strumentale specifica. La grave disfunzione ventricolare, che ha come espressione clinica lo shock cardiogeno o l'edema polmonare acuto, si presenta in una minoranza di pazienti ma ha un peso notevolissimo nel determinare la prognosi⁸. Infatti i dati clinici relativi all'eventuale compromissione emodinamica presente al momento dell'ingresso sono di indubbio valore prognostico, ma di sensibilità troppo scarsa per essere utilizzati come unico supporto alla valutazione della gravità del paziente. Vi è tuttora evidenza conflittuale che la valutazione della durata, della frequenza e della modalità di comparsa dei sintomi di ischemia miocardica sia importante nel predire la prognosi dei pazienti con angina instabile^{2,13,14}, mentre l'ECG registrato al momento del ricovero è uno strumento il cui ruolo nel definire il rischio individuale è stato recentemente meglio definito¹⁵⁻¹⁹: per la sua semplicità d'uso e il basso costo viene ancora comunemente considerato come lo strumento principale per caratterizzare un episodio coronarico acuto. Recenti dati emersi da studi effettuati su un numero considerevole di pazienti mostrano come le diverse espressioni ECG di ischemia all'ingresso, oltre alla sua entità ed estensione, comportano precisi livelli di rischio. In particolare, l'associazione di sopraslivellamento e sottoslivellamento del tratto ST e in secondo luogo il sottoslivellamento del tratto ST all'ECG all'ingresso in unità coronarica sono associati alla prognosi più sfavorevole^{20,21}. Bisogna tuttavia ricordare che i pazienti con sola modificazione dell'onda T o senza chiari segni di ischemia all'ECG hanno comunque un non trascurabile rischio di mortalità del 4% a 42 giorni.

Emerge chiaramente da queste considerazioni come vi sia un ampio spazio per un sostanziale miglioramento della stratificazione precoce di rischio dei pazienti con ischemia miocardica acuta, in quanto la definizione dei criteri di rischio nel singolo paziente, secondo l'approccio tradizionale, non è chiaramente applicabile secondo schemi facilmente utilizzabili e non tiene conto di una serie di nuove conoscenze nella fisiopatologia delle sindromi coronariche acute che possono teoricamente ampliare la capacità predittiva delle complicanze di un evento coronarico acuto. Un approccio pro-

mettente è basato sulla disponibilità, affacciatisi negli ultimi anni, della determinazione delle concentrazioni plasmatiche di diversi marker biochimici. Per trovare spazio nella pratica cardiologica quotidiana questi indicatori bioumorali devono rispondere a una serie di caratteristiche tra le quali predomina la semplicità di esecuzione del test e la rapidità della disponibilità dei risultati. In questi anni si è assistito ad un'intensa ricerca volta ad individuare indicatori bioumorali utili al fine di una rapida stratificazione prognostica.

I marker di infiammazione. Le dimostrazioni di ordine anatomico-patologico, biochimico e clinico dell'esistenza di uno stato infiammatorio nella fase acuta della malattia coronarica sia a livello della placca sia nella circolazione sistemica sono ormai numerose. Livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR) sono risultati elevati in una quota significativa di pazienti con angina instabile²²⁻²⁴ e con infarto miocardico acuto²⁵.

La PCR è un marker infiammatorio sistemico, una proteina rilasciata dal fegato che viene attivata da diversi stimoli infiammatori mediati dalle citochine, quali l'interleuchina-1 e 6, o dal fattore di necrosi tumorale. In alcuni pazienti ricoverati con angina instabile severa è stato osservato che i livelli elevati di PCR all'ingresso erano associati ad una prognosi intraospedaliera sfavorevole²². Viceversa, più recentemente, in una più ampia popolazione di pazienti ricoverati per angina instabile, l'elevazione di questo indice non era associato a eventi cardiaci nella fase di ricovero ospedaliero²³. Ancora, è stato dimostrato che i pazienti che presentano un picco di PCR elevato nei primi giorni di ricovero per infarto acuto hanno un rischio più elevato di morte cardiaca nei successivi 6 mesi²¹. È stata inoltre osservata una scarsa correlazione tra le elevazioni dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) e di PCR, a suggerimento che la risposta infiammatoria nel singolo individuo può essere indipendente dall'estensione del danno miocardico; infatti è stato dimostrato che il picco dell'elevazione di PCR in pazienti con infarto miocardico è più elevato in coloro che hanno livelli elevati di PCR all'ingresso, a parità di estensione dell'entità dell'infarto determinata con CPK²⁶. Tuttavia non è stato ancora chiarito se l'innalzamento precoce dei livelli di PCR possieda un significato prognostico in un'ampia popolazione non selezionata ricoverata per un episodio coronarico acuto.

I marker del sistema emostatico e del sistema fibrinolitico. È noto da tempo che la trombosi intracoronarica svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi delle sindromi coronariche acute²⁷⁻³².

La presenza di un trombo o comunque di una condizione procoagulante può essere evidenziata, in una certa quota di pazienti con ischemia miocardica, con la misurazione di elevati livelli plasmatici di alcuni marker di attivazione del sistema emostatico. Questi sono principalmente il fibrinopeptide A (FPA) e il com-

plesso trombina-antitrombina, indici dell'attività della trombina sul fibrinogeno^{33,34}, e il frammento 1+2 della protrombina (F1+2), indice di generazione della trombina³⁵. Nei pazienti con infarto miocardico acuto³³ e con angina instabile³⁵ è stato osservato come coloro che mostravano all'ingresso in ospedale elevati livelli di FPA presentassero un'incidenza di eventi cardiaci a breve termine sostanzialmente più elevata dei pazienti con valori di FPA normale. Tuttavia complessi problemi legati alla metodologia di determinazione di questo marker limitano la possibilità di misurare l'FPA in maniera semplice ed accurata nella pratica clinica. Più semplice appare la raccolta e la processazione dell'F1+2 e del complesso trombina-antitrombina che pertanto possono essere proposti per essere validati su ampie popolazioni come marker dotati di valore prognostico. Infatti vi sono solo dati iniziali che suggeriscono come l'elevazione di questi indici nella fase acuta delle sindromi coronariche possa identificare coloro che avranno una prognosi peggiore a distanza^{36,37}.

Lo studio della fibrinolisi mediante misurazione dei prodotti di degradazione della fibrina (XL-FDP)³⁸ sembra offrire un approccio semplice e praticabile al letto del paziente. È stato infatti recentemente sviluppato un test semiquantitativo di emoagglutinazione per la misurazione dei livelli di D-dimero, il principale degli XL-FDP (SimpliRED, Agen, Australia). Elevati livelli plasmatici di D-dimero rappresentano un indice affidabile dell'esistenza di trombosi in atto in patologie tromboemboliche interessanti il distretto venoso³⁹⁻⁴⁵. Il test viene effettuato su una goccia di sangue e si basa sull'agglutinazione, visibile a occhio nudo, degli eritrociti in presenza di livelli aumentati di XL-FDP grazie all'impiego di un anticorpo monoclonale specifico per il D-dimero (Mab DD-3B6) coniugato con un anticorpo diretto contro un epitopo presente sulle emazie umane. In pazienti con sindromi coronariche acute, la misurazione indiretta dei livelli di XL-FDP mediante questo nuovo test di agglutinazione è risultata utile nel definire diverse categorie di rischio a breve e a lungo termine⁴⁵. Questo test, che correla in maniera altamente significativa con i livelli quantitativi di XL-FDP misurati mediante ELISA, è effettuabile dal personale infermieristico al letto del paziente; la risposta, che può essere graduata su una scala di positività a tre gradini, è disponibile nel giro di 2 min.

I marker di danno miocardico. Un altro approccio estremamente promettente è basato sulla determinazione delle concentrazioni sieriche di "nuovi" marker biochimici di danno miocardico che permettono di rilevare livelli di sofferenza cellulare non rilevabili mediante la valutazione enzimatica tradizionale. È stato infatti dimostrato che la prognosi dei pazienti che mostrano concentrazioni elevate di questi marker sensibili è simile a quella dei pazienti che ricevono una diagnosi di infarto miocardico posta con i tradizionali criteri WHO⁴⁶⁻⁴⁹. Tra questi marker le troponine giocano un

ruolo dominante dal momento che sono indicatori estremamente sensibili di danno, mostrano un'elevata specificità per il miocardio, e sono provviste di una finestra diagnostica conveniente dal momento che le concentrazioni plasmatiche possono persistere elevate fino a 10 giorni dopo il verificarsi del danno. Le troponine rappresentano un complesso di proteine regolatorie, l'interazione acto-miosinica, presenti esclusivamente nel muscolo striato. Dosaggi immunochimici in queste proteine strutturali attualmente disponibili sono quelli per le isoforme cardiache della troponina T e I. La presenza di troponina I cardiaca nella circolazione al di sopra dell'intervallo di riferimento è altamente specifica per la presenza di danno miocardico⁵⁰. Per quanto riguarda il suo dosaggio, sono in commercio metodi immunochimici rapidi che permettono la disponibilità dei risultati nel giro di 30 min circa, il che rende la misurazione di questa proteina strutturale molto attraente nel contesto di una valutazione clinica del paziente in urgenza⁵¹. Per la troponina T, la cui specificità per il miocardio non è stata così ben caratterizzata come per la troponina I, ma per la quale esistono più ampie dimostrazioni di utilità clinica, i metodi di dosaggio sono in rapida evoluzione. In questo momento sono disponibili un dosaggio immunochimico estremamente sensibile (che è stato recentemente ulteriormente migliorato e reso disponibile per l'effettuazione su apparecchiature da laboratorio d'urgenza) e un dosaggio qualitativo in grado di misurare concentrazioni ematiche di troponina T > 0.2 ng/ml, da eseguirsi al letto del malato⁵². La validità clinica di questo metodo di dosaggio qualitativo non è stata però ancora indagata in una popolazione di dimensioni sufficientemente ampie.

I pazienti con angina instabile che mostrano elevati livelli di troponina T cardiaca hanno una prognosi peggiore di quella dei pazienti senza elevazione⁵³⁻⁵⁷. Per di più sono ora disponibili evidenze in supporto del fatto che i livelli di troponina T misurati all'ingresso sono un fattore di rischio indipendente per i pazienti con sindromi coronariche acute in generale, persino in quelli con sopraelevazione del tratto ST^{58,59}. Più recentemente è stato dimostrato che anche le concentrazioni di troponina I sono indicatori potenti di mortalità e morbilità cardiaca ed hanno un valore prognostico indipendente nei pazienti con angina instabile e con sindromi coronariche acute in generale⁶⁰⁻⁶². La ricerca del valore predittivo dei marcatori di danno miocardico nei pazienti con sindromi coronariche acute è stata oggetto di indagine in un numero cospicuo di studi, alcuni effettuati su un numero considerevole di pazienti. Tali studi sono stati oggetto di una metanalisi⁶³. Il risultato è univoco: sia si tratti di troponina I o T, qualsiasi livello decisionale venga adottato, qualsiasi sia il profilo di rischio globale della popolazione studiata, l'elevazione di questi marcatori si associa a un rischio più elevato di andare incontro a eventi coronarici a distanza.

Il notevole entusiasmo suscitato dalla dimostrazione della capacità predittiva di una misurazione di tipo

biomorale nasce anche dalla necessità di semplificare e rendere più rapida la possibilità di stabilire la prognosi di un paziente. In questo senso i marcatori biochimici possono essere facilmente raccolti, auspicabilmente con un solo prelievo, sono poco costosi, facilmente ripetibili, danno una risposta che si esprime in una scala di grandezza sulla quale si possono teoricamente misurare gradi diversi di rischio. Inoltre l'introduzione, ancora in fase iniziale, di sistemi "bedside", che permettono la lettura in pochi minuti al letto del paziente del risultato espresso in modo qualitativo, o dei cosiddetti "points of care", sistemi di analisi quantitativa rapida effettuata con apparecchiature abbastanza semplici su pochi millilitri di sangue, semplificano ancor di più il metodo diminuendo in particolare i tempi di conoscenza del risultato dell'esame.

La dimostrazione del valore prognostico sfavorevole dell'elevazione dei livelli plasmatici dei marcatori biochimici, specie quelli di danno miocardico, in questo tipo di popolazione ha portato al loro utilizzo nella pratica clinica in modo diffuso anche con immediate conseguenze sotto il profilo delle scelte terapeutiche. Tuttavia non è stato infatti chiarito quale sia l'approccio migliore tra le varie possibilità che scaturiscono dall'indagine di differenti aspetti fisiopatologici: infatti se le dimostrazioni del valore prognostico delle troponine sono solide, non è ancora certo quale rilievo possano avere l'elevazione dei livelli dei marcatori di infiammazione o di quelli di emostasi. Anche se alcuni autori hanno valutato il significato prognostico dell'associazione di marcatori di danno miocardico (troponina T) e di infiammazione (PCR) in pazienti con angina instabile o infarto non Q dimostrando che coloro che presentavano la positività di entrambi i marcatori avevano una mortalità a 14 giorni del 9.1% rispetto al 5.6 e al 4.7% di coloro con sola positività rispettivamente della PCR e della troponina T, rimangono comunque scarsi finora i tentativi di valutare in modo integrato il valore predittivo dei diversi marcatori biomorali⁶⁴. Allo stesso modo, se si considera che più del 20% degli eventi coronarici avvengono in pazienti con negatività dei marcatori biochimici, è necessario integrare l'informazione biochimica con quella dei dati anamnestici, clinici ed ECG. Infatti non è tuttora noto, per mancanza di studi condotti su popolazioni sufficientemente ampie, quanto sia rilevante il valore prognostico additivo dell'elevazione dei marcatori biochimici rispetto alle informazioni di tipo prognostico conferite dai dati clinico-anamnestico-elettrocardiografici che sappiamo essere capaci di predire il rischio, se integrate fra di loro, in circa il 70% dei casi⁸. Altri importanti aspetti devono essere ancora delucidati: non è noto se sia differente il potere predittivo della troponina I rispetto alla T, quanto questi indici biochimici siano capaci di definire la prognosi precocemente subito dopo l'ingresso in ospedale. La necessità di una stratificazione precoce del rischio coronarico è infatti essenziale per la tendenza emergente a prendere decisioni terapeutiche imme-

diate in base al profilo di rischio. Ancora, deve essere chiarito il significato di questi marcatori nei pazienti con infarto transmurale, ovvero con tratto ST sopraslivellato all'ECG di ingresso, nei quali vi è per definizione una quota di necrosi miocardica misurata dai livelli di creatinichinasi-MB.

L'approccio integrato alla stratificazione precoce del rischio coronarico

Rimangono ancora ampie zone d'ombra sulla corretta utilizzazione nella realtà clinica degli strumenti di stratificazione prognostica: sono in corso studi indirizzati a confermare il valore predittivo indipendente dei dati clinici, strumentali e biochimici su ampie popolazioni studiate in modo prospettico; questi studi sono rivolti anche a definire il valore della stratificazione effettuata precocemente all'arrivo in ospedale e intendono valutare qual è la reale integrazione dei differenti dati disponibili misurando il peso prognostico relativo delle singole variabili utilizzate. Sono state infatti già esplorate in alcuni studi combinazioni di marcatori (troponine e PCR) e combinazioni di dati biochimici ed ECG: è necessario confermare che i marcatori abbiano oltre che un valore indipendente anche un valore addizionale alle comuni variabili clinico-strumentali.

Poiché il reale significato della stratificazione di rischio è quello di individuare nel modo più preciso e precoce i pazienti a rischio più elevato al fine di avviarli a unità di cura intensiva, sottoporli a trattamenti farmacologici più costosi e ad un approccio interventistico rapido, sono in corso vari tentativi di fornire al clinico impegnato sul campo modelli di stratificazione prognostica di facile utilizzo. La pubblicazione da parte del gruppo TIMI di un punteggio globale di rischio da applicare al singolo paziente con angina instabile/infarto non Q costituisce lo strumento attuale più avanzato per definire in modo pratico il rischio del singolo individuo e per prendere decisioni operative⁶⁵. La sua efficacia nel predire la risposta terapeutica è stata validata su un numero esteso di pazienti che partecipavano a differenti trial farmacologici⁶⁶. I limiti di questo approccio, come in tutti i sistemi a punteggio, è dato da una certa grossolanità che si associa alla semplicità di applicazione: il punteggio di rischio deriva in questo caso dalla somma aritmetica

della presenza di sette variabili di rischio (età, presenza di almeno tre fattori di rischio cardiovascolare, coronaropatia nota, deviazione del tratto ST all'ECG, presenza di angina severa intesa come almeno due episodi anginosi nelle ultime 24 ore, uso di aspirina negli ultimi 7 giorni, elevazione dei marcatori di danno miocardico). Probabilmente quello proposto è solamente un tentativo iniziale di comporre un modello che sarà suscettibile in futuro di ampi miglioramenti.

Approccio operativo

La strategia del cardiologo di fronte a un paziente che giunge in ospedale con una sindrome coronarica acuta sta rapidamente evolvendo. La pronta decisione che deve essere presa su quale livello di intensità di intervento terapeutico sia appropriato implica la precisa valutazione del livello di rischio a cui il paziente va incontro. Le recenti revisioni degli strumenti interpretativi classici di questa condizione quali ad esempio la classificazione clinica dell'angina instabile⁹ suggeriscono l'utilizzo delle troponine quale marcatore di instabilità della placca. Tuttavia in questo momento non siamo ancora a conoscenza di quale sia il miglior marcatore biochimico di prognosi e se già siamo in grado di utilizzarlo al meglio; non sappiamo con precisione come integrare correttamente i dati precoci di diversa natura (clinica e strumentale) per aumentare la capacità prognostica e ignoriamo quanto correttamente trasferiamo questi dati nelle scelte terapeutiche. Di fronte al paziente con forte sospetto di angina instabile, se non sono presenti segni di compromissione emodinamica o di scompenso cardiaco, se l'angina non è refrattaria o comunque ricorrente nonostante i farmaci, il più valido strumento attualmente a nostra disposizione in grado di integrare la molteplicità di dati anamnestici, clinici e strumentali è il TIMI risk score (Tab. I); l'individuazione di pazienti a punteggio di rischio più elevato (da 5 a 7) ci permette di scegliere la copertura antitrombotica oggi più completa (gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa), di iniziarla precocemente, di avviare rapidamente il paziente allo studio angiografico e all'eventuale successiva rivascolarizzazione, oltre che al ricovero in unità coronarica. All'estremo opposto i pazienti a basso rischio (punteggio 1-2) possono

Tabella I. Classi di rischio in funzione della strategia terapeutica.

A. Rischio elevato	B. Rischio intermedio	C. Rischio basso
Dolore in atto e/o ricorrente	Dolore assente da ore	Dubbio diagnostico
Iniziale compromissione emodinamica	Buone condizioni emodinamiche	ECG normale
Nota coronaropatia avanzata	Coronaropatia ignota o non critica	→
Modificazioni del tratto ST all'ECG	Modificazioni dell'onda T all'ECG	→
Elevazione delle troponine	Normalità dei marcatori biochimici	Donne < 50 anni
oppure	oppure	oppure
TIMI risk score ≥ 5	TIMI risk score 3-4	TIMI risk score 1-2

essere avviati al ricovero anche in reparto non cardiologico, trattati con farmaci meno costosi e impegnativi (eparine a basso peso molecolare e/o clopidogrel) e sottoposti a test provocativo prima dell'eventuale angiografia coronarica.

Migliorare il disegno del profilo individuale di gravità della malattia coronarica acuta e ritagliare su di esso il trattamento più idoneo rappresentano un'avvincente e moderna sfida per il cardiologo.

Bibliografia

- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. *Clinical Practice Guideline 10*. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 1994.
- Schweiger C, De Vita C, Langiano T, et al. EARISA. Studio sull'epidemiologia e sull'assorbimento di risorse di ischemia, scompenso e aritmia. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 8-21.
- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-22.
- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al, for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
- Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
- Calvin JE, Klein LW, Vandenberg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina pectoris: prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995; 273: 136-41.
- White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
- McCormick JR, Schick EC Jr, McCabe CH, et al. Determinants of operative mortality and long-term survival in patients with unstable angina. The CASS experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 683-8.
- Galvani M, Marzaloni M, Bologna F, et al, per il Direttivo Regionale ANMCO ed i Ricercatori AI-CARE. Validazione prospettica della classificazione di Braunwald dell'angina instabile: risultati dell'indagine "AI-CARE". (abstr) *G Ital Cardiol* 1996; 26 (Suppl I): 29.
- Van Miltenburg-Van Zijl AJM, Simoons M, Veerhoek RJ, Bossuyt BM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
- Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in > 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina or non-Q wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-73.
- Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-502.
- de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657-65.
- Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, et al. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983; 52: 14-8.
- Granborg J, Grande P, Pedersen A. Diagnostic and prognostic implications of transient isolated negative T waves in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 203-7.
- Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, et al. Relative contribution of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 667-74.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 28: 1707-13.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo LR, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
- Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, et al. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-6.
- Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniemi J, et al. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 1345-9.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Caligiuri LM, et al. Preinfarction unstable angina is associated with an enhanced acute phase response to myocardial necrosis. (abstr) *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-776.
- Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-27.
- Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
- Holmes DR Jr, Hartzler GO, Smith HC, Fuster V. Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina pectoris. *Br Heart J* 1981; 45: 411-6.
- Vetrovec GW, Cowley MJ, Overton H, et al. Intracoronary thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia. *Am Heart J* 1991; 102: 1202-8.
- Zack PM, Ishinger T, Aker UT, et al. The occurrence of angiographically detected intracoronary thrombus in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1984; 108: 1408-12.
- Bresnahan DR, Davis JL, Holmes DR Jr, et al. Angiographic occurrence and clinical correlates of intraluminal coronary artery thrombus: role of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 285-9.
- Eisenberg PR, Sherman LA, Schectman K, et al. Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis. *Circulation* 1985; 71: 912-8.

34. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of the coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
35. Ardissino A, Merlini PA, Gamba G, et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9.
36. Merlini PA, Ardissino D, Bauer KA, et al. Persistent thrombin generation during heparin therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1325-30.
37. Granger CB, Becker R, Tracy RP, et al. Thrombin generation, inhibition, and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-I Trial. GUSTO-I Hemostasis Substudy Group. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 497-505.
38. Eisenberg PR, Sherman LA, Perz J, Jaffe AS. Relationship between elevated plasma levels of crosslinked fibrin degradation products (XL-FDP) and the clinical presentation of patients with acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1987; 46: 109-20.
39. Koopman MMW, Brandjes DPM, Beek EJ, et al. Sensitivity and specificity of a bed-side whole blood latex D-dimer assay (SimpliRED) in outpatients with deep vein thrombosis. (abstr) *Thromb Haemost* 1995; 73: 1100.
40. John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, et al. The SimpliRED D-dimer test: a novel assay for the detection of crosslinked fibrin degradation products in plasma. *Thromb Res* 1990; 58: 273-81.
41. Deitcher SR, Eisenberg PR. Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma. *Chest* 1993; 103: 1107-12.
42. Brenner B, Pery M, Lanir N, et al. Application of a bedside whole blood D-dimer assay in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 219-22.
43. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995; 73: 35-8.
44. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995; 73: 35-8.
45. Galvani M, Ottani F, Puggioni R, et al. Value of a new bedside D-dimer assay for early risk stratification of patients with acute coronary syndromes. (abstr) *Circulation* 1996; 94: I-133.
46. White RD, Grande P, Califf L, et al. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1478-84.
47. Yusuf S, Collins R, Lin L, Sterry H, Pearson M, Sleight P. Significance of elevated MB isoenzyme with normal creatine kinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 245-50.
48. Armstrong PW, Chiong MA, Parker JO. The spectrum of unstable angina: prognostic role of serum creatine kinase determination. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1849-52.
49. Clyne CA, Medeiros LJ, Marton KI. The prognostic significance of immunoradiometric CK-MB assay (IRMA) diagnosis of myocardial infarction in patients with low total CK and elevated MB isoenzymes. *Am Heart J* 1989; 118: 901-6.
50. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-6.
51. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996; 42: 1770-6.
52. Muller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T, Remppis A, Kubler W, Katus HA. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995; 92: 2869-75.
53. Burlina A, Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Accorsi F. Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1994; 27: 113-21.
54. Wu AHB, Abbas SA, Green S, et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-2.
55. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-81.
56. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
57. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.
58. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
59. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, et al. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1291-7.
60. 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.
61. Antman EM, Tanasijevic 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.
62. Wu AHB, Feng YJ, Contois JH. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with chest pain. (letter) *Clin Chem* 1995; 42: 651-2.
63. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-27.
64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
65. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
66. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002; 23: 223-9.