

Sommario

Nella pubblicazione relativa alle novità dell'ultimo anno sulle sindromi coronariche acute (SCA), questa volta abbiamo scelto di includere anche tematiche relative all'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (IMA-STsopra), oltre ai temi connessi con le SCA senza sopraslivellamento del tratto ST. Nel presente lavoro, passiamo in rassegna argomenti relativi all'intero spettro delle SCA, pubblicati fra il giugno 2012 e il settembre 2013.

Premessa

Si stima che nell'anno 2010 1,1 milioni di cittadini statunitensi abbiano ricevuto la diagnosi di SCA alla dimissione da un ricovero ospedaliero; il 74% di loro è stato classificato come affetto da un infarto miocardico acuto (IMA) (1). Nonostante i progressi compiuti nella gestione dei fattori di rischio per la malattia coronarica, i tassi annui di IMA si sono mantenuti sostanzialmente stabili nell'ultimo decennio. L'impatto di una migliorata prevenzione cardiovascolare (CV) è stato controbilanciato dall'utilizzo di più sensibili biomarcatori di necrosi cardiaca, troponina cardiaca *in primis* (TnC), per la diagnosi di IMA (2), nonché dall'aumento delle comorbidità che incrementano il rischio di SCA, quali diabete, sindrome metabolica e insufficienza renale cronica, e dal globale e progressivo invecchiamento della popolazione. La percentuale di pazienti con SCA classificati come affetti da un IMA-STsopra è compresa fra il 29 e il 47% in banche-dati e registri recenti, a seconda delle metodiche utilizzate per l'identificazione dei pazienti e della popolazione che viene studiata (1). Si tratta di una percentuale in riduzione rispetto a quella di IMA senza sopraslivellamento del tratto ST (IMA-nonSTsopra), in parte a causa delle variazioni temporali del profilo di fattori di rischio (riduzioni dei fattori di rischio "classici" come fumo e ipertensione, ma aumento delle comorbidità menzionate in precedenza) (3). A seguito della più ampia accettazione della terza definizione universale di IMA (4) (**Tabella 1**), ci si può aspettare che questo trend venga confermato.

Table 1 Third Universal Definition of Myocardial Infarction**Definition of myocardial infarction****Criteria for acute myocardial infarction**

The term acute myocardial infarction (MI) should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with acute myocardial ischemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for MI:

- Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cardiac troponin (cTn)] with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL) and with at least one of the following:
 - Symptoms of ischemia.
 - New or presumed new significant ST-segment-T wave (ST-T) changes or new left bundle branch block (LBBB).
 - Development of pathological Q waves in the ECG.
 - Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.
 - Identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy.
- Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischemia and presumed new ischemic ECG changes or new LBBB, but death occurred before cardiac biomarkers were obtained, or before cardiac biomarker values would be increased.
- Percutaneous coronary intervention (PCI) related MI is arbitrarily defined by elevation of cTn values ($>5 \times$ 99th percentile URL) in patients with normal baseline values (\leq 99th percentile URL) or a rise of cTn values $>20\%$ if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischemia or (ii) new ischemic ECG changes or (iii) angiographic findings consistent with a procedural complication or (iv) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.
- Stent thrombosis associated with MI when detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischemia and with a rise and/or fall of cardiac biomarker values with at least one value above the 99th percentile URL.
- Coronary artery bypass grafting (CABG) related MI is arbitrarily defined by elevation of cardiac biomarker values ($>10 \times$ 99th percentile URL) in patients with normal baseline cTn values (\leq 99th percentile URL). In addition, either (i) new pathological Q waves or new LBBB, or (ii) angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.

Criteria for prior myocardial infarction

Any one of the following criteria meets the diagnosis for prior MI:

- Pathological Q waves with or without symptoms in the absence of non-ischemic causes.
- Imaging evidence of a region of loss of viable myocardium that is thinned and fails to contract, in the absence of a non-ischemic cause.
- Pathological findings of a prior MI.

Reprinted with permission from Thygesen et al. (4).
ECG = electrocardiogram.

Difatti, a mano a mano che si è andata diffondendo la misurazione della TnC, la frazione di pazienti ritenuti affetti da angina instabile (AI) (cioè, pazienti con SCA senza soprallivellamento del tratto ST e senza evidenza di necrosi miocardica) è andata riducendosi (2). A seguito dell'introduzione della cosiddetta TnC ad alta sensibilità (TnC-as) nella pratica clinica quotidiana di diversi paesi (diversi dagli Stati Uniti), è accaduto che quasi tutti i pazienti con fastidio toracico di natura ischemica a riposo indicativo di una SCA avessero elevati livelli di TnC-as e venissero quindi classificati come affetti da IMA-nonSTsopra (5). I pazienti con dolore toracico a riposo senza aumento della TnC-as in 2 misurazioni eseguite a 2-4 ore di distanza l'una dall'altra presentano con ogni probabilità un dolore toracico di origine non ischemica.

Nuove linee-guida

Lo scorso anno sono state redatte nuove linee-guida per il trattamento dell'IMA-STsopra sia da parte di American College of Cardiology Foundation (ACCF) e American Heart Association (AHA) (6) che di European Society of Cardiology (7). Inoltre, ACCF e AHA hanno pubblicato un aggiornamento delle linee-guida per l'AI e l'IMA-nonSTsopra (8). Le principali variazioni di queste linee-guida sono riportate nella **Tabella 2**.

Table 2 Key Changes to the ACS Practice Guidelines

STEMI (6,7)	<ol style="list-style-type: none">1. Use 120 min from first medical contact as the benchmark for fibrinolytic therapy (ACCF/AHA and ESC: Class I, LOE A).2. Transfer of patients to a PCI-capable hospital for coronary angiography between 3 and 24 h after successful fibrinolysis (ACCF/AHA: Class IIa, LOE B; ESC: Class IIa, LOE A).3. Therapeutic hypothermia should be started as soon as possible in comatose patients with STEMI and out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia (ACCF/AHA and ESC: Class I, LOE B). Immediate angiography with PCI if appropriate should follow resuscitation (ACCF/AHA and ESC: Class I, LOE B).4. Use of intra-aortic counterpulsation in patients with cardiogenic shock downgraded from a Class I to Class II recommendation (ACCF/AHA: Class IIa, LOE B; ESC: Class IIb, LOE B).5. In patients undergoing PCI, prasugrel or ticagrelor as the second oral antiplatelet agent in addition to aspirin is recommended as an alternative to clopidogrel (ACCF/AHA: Class I, LOE B), while the ESC prefers the newer agents over clopidogrel (ESC: Class I, LOE A).6. To limit the risk for bleeding in patients with indications for triple antithrombotic therapy with VKA, aspirin, and a P2Y₁₂ inhibitor, the duration of triple therapy should be minimized to the extent possible (ACCF/AHA and ESC: Class I, LOE C), and a target INR of 2.0-2.5 might be considered (ACCF/AHA: Class IIb, LOE C).
UA/NSTEMI (ACCF/AHA) (8)	<ol style="list-style-type: none">1. Options for the second oral antiplatelet agent include ticagrelor (at admission or at the time of PCI) and prasugrel (at the time of PCI) as alternatives to clopidogrel (Class I, LOE B).2. A 600-mg loading dose of clopidogrel is recommended as early as possible before or at the time of PCI (Class I, LOE B).3. DAPT should be continued for up to 12 months (Class I, LOE B). Continuation of a P2Y₁₂ inhibitor beyond 12 months may be considered in patients with DES (Class IIb, LOE C).4. The recommended dose of aspirin is 81 mg in combination with ticagrelor (Class I, LOE B) and after PCI (Class IIa, LOE B).5. Targeting a lower INR (2.0-2.5) might be reasonable in patients who require VKA in addition to aspirin + P2Y₁₂ inhibitor (Class IIb, LOE C).

ACCF = American College of Cardiology Foundation; ACS = acute coronary syndrome(s); AHA = American Heart Association; DAPT = dual-antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent(s); ESC = European Society of Cardiology; INR = international normalized ratio; LOE = level of evidence; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; UA = unstable angina; VKA = vitamin K antagonist.

Due importanti aggiornamenti alle linee-guida sull'IMA-STsopra (6) comprendono un nuovo tempo target di non oltre 120 min come tempo intercorrente fra il primo contatto medico e l'inizio della fibrinolisi (per i soggetti non sottoposti a una procedura coronarica interventistica [PCI] primaria), e l'inizio precoce dell'ipotermia terapeutica nei soggetti sopravvissuti all'arresto cardiaco, seguito da una PCI immediata, se indicata. Nell'ambito dello spettro delle SCA, questi aggiornamenti delle linee-guida (6-8) raccomandano ora l'utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici orali più potenti (prasugrel o ticagrelor) in alternativa al clopidogrel e forniscono indicazioni specifiche circa le modalità più appropriate per minimizzare le emorragie, soprattutto nei pazienti che necessitano di una doppia antiaggregazione (DAG) in aggiunta alla terapia anticoagulante orale.

Fisiopatologia

Tre importanti pubblicazioni hanno esteso le nostre conoscenze relative ai meccanismi di base che provocano una SCA:

1) Libby (9) ha descritto un modello aggiornato in termini di vie cellulari e molecolari che sottostanno alla patogenesi delle SCA, con un ruolo centrale per l'infiammazione, che regola la rottura di placca e la trombosi (**Figura 1**). Questa più sfumata rappresentazione della fisiopatologia delle SCA ha ampliato il nostro approccio al di là della semplice gestione di una stenosi intracoronarica focale.

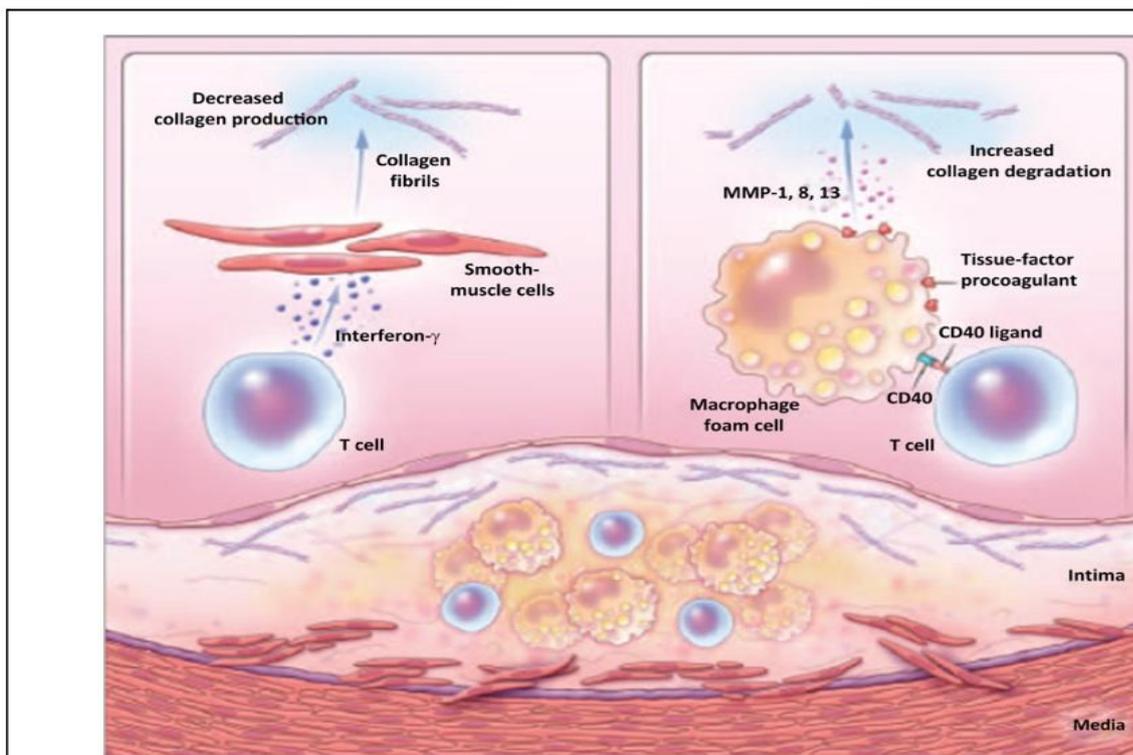


Figure 1 Inflammatory Pathways Pre-Disposing Coronary Arteries to Rupture and Thrombosis

A cross-section of an atheromatous plaque at the bottom of the figure shows the central lipid core containing macrophage foam cells (yellow) and T cells (blue). Arterial smooth muscle cells (red) present in the intima and media are the source of arterial collagen (triple helical structures). Activated T cells secrete cytokine interferon-gamma, which inhibits the production of the new, interstitial collagen required to repair and maintain the plaque's protective fibrous cap (top left). T cells may also activate macrophages in the intima by expressing CD40 ligand, which engages the CD40 receptor on the phagocyte. This inflammatory signaling causes overproduction of matrix metalloproteinases (MMPs) 1, 8, and 13, which catalyze the initial rate-limiting step in collagen breakdown (top right). CD40 ligation also causes macrophages to overproduce tissue-factor procoagulant. These multiple consequences of inflammatory signaling each contribute to the instability of the plaque's fibrous cap. Reprinted with permission from Libby (9).

2) Crea e Liuzzo (10) hanno classificato le SCA in 3 gruppi (**Figura 2**): aterosclerosi ostruttiva con infiammazione sistemica, aterosclerosi ostruttiva senza infiammazione sistemica e SCA senza aterosclerosi ostruttiva (vale a dire, angina di Prinzmetal, spasmo coronarico indotto dalle anfetamine).

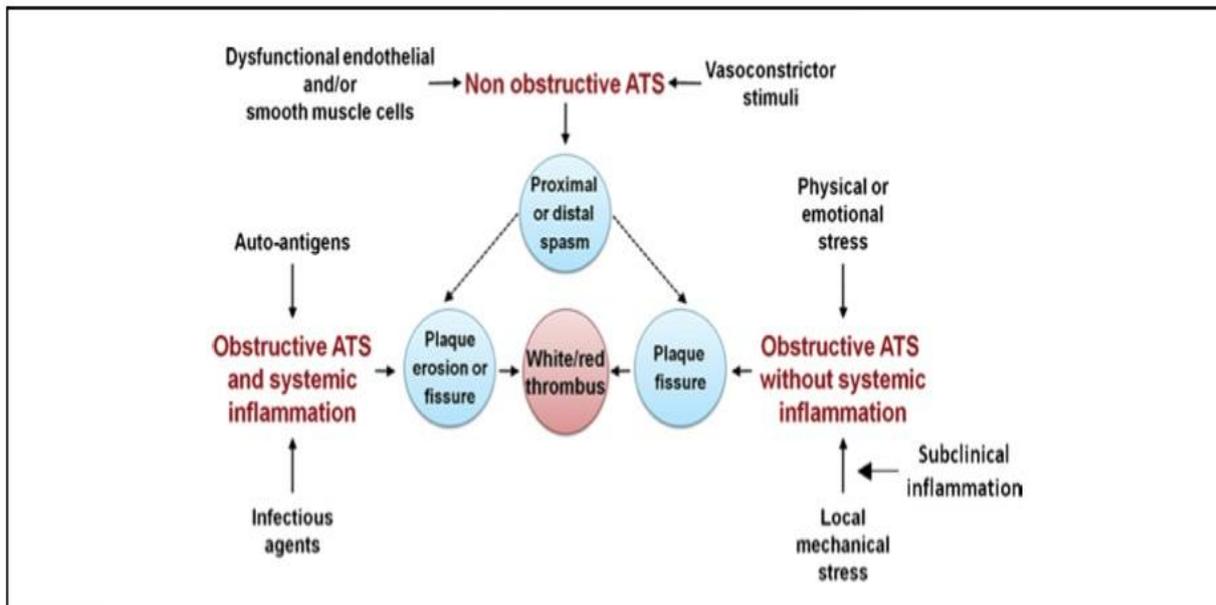


Figure 2 A New Pathogenetic Classification of ACS

Simple clinical descriptors provide a framework for understanding the basic mechanisms responsible for coronary instability in homogenous groups of patients with acute coronary syndromes (ACS) that might help in the search for new diagnostic algorithms and therapeutic targets: 1) patients with obstructive atherosclerosis (ATS) and systemic inflammation; 2) patients with obstructive atherosclerosis without systemic inflammation; and 3) patients without obstructive atherosclerosis. Reprinted with permission from Crea and Liuzzo (10).

3) Falk e un gruppo di anatomopatologi (11) hanno descritto 3 comuni morfologie di placche aterosclerotiche risultanti in trombosi (rottura di placca, erosione di placca e calcificazioni nodulari destruenti che protrudono nel lume coronarico, noti come “noduli calcifici”).

Questi ultimi ricercatori hanno descritto diversi fattori che contribuiscono alla “placca vulnerabile”, fra cui determinanti strutturali di placca (dimensioni del core necrotico, spessore ed entità dell’infiammazione all’interno del cappuccio fibroso), neovascolarizzazione della placca e infiltrazione con macrofagi stimolati dall’emoglobina (entrambi questi fattori aumentano il rischio di emorragia all’interno della placca), e pattern di calcificazione (la calcificazione a spot conferisce un rischio maggiore rispetto alla calcificazione densa localizzata). Si spera che la prosecuzione delle ricerche sulla patogenesi delle SCA porti alla realizzazione di nuovi algoritmi diagnostici e di presidi terapeutici innovativi.

Proseguono anche le ricerche circa provvedimenti di intervento differenti rispetto alla rivascolarizzazione immediata mirati a ridurre le dimensioni dell’area infartuata nei pazienti con IMA-STsopra. Un interessante studio su un modello di suino in cui veniva occlusa l’arteria discendente anteriore ha dimostrato che scaricare il ventricolo sinistro con un bypass fra atrio e arteria femorale, se aggiunto all’occlusione coronarica, comporta un’ulteriore riduzione delle dimensioni dell’area infartuata (12). Sebbene questo approccio non possa essere applicato di routine nel laboratorio di emodinamica ai pazienti con IMA-STsopra, può risultare salvavita nei pazienti con infarti ampi.

Fattori di rischio

Diversi lavori pubblicati nell'ultimo anno hanno studiato i fattori di rischio genetici per le SCA. Gli acidi microribonucleici (miRNA) sono molecole di acido ribonucleico non codificanti, lunghe da 21 a 23 nucleotidi, che regolano l'espressione di geni target. Dopo aggiustamento dei dati in base a variabili multiple, è stato documentato che 3 miRNA circolanti (126, 233 e 197) costituivano fattori di rischio per lo sviluppo di un futuro IMA (13). Altri miRNA sono risultati associati con una minore quota di miocardio salvato, un più accentuato danno da riperfusione e uno sfavorevole rimodellamento ventricolare sinistro dopo una primo IMA-STsopra (14,15). La scoperta dei miRNA rappresenta un progresso decisivo nella biologia, che risulterà probabilmente prezioso nella delucidazione delle basi biologiche dello sviluppo di diverse condizioni patologiche (comprese le SCA), potrà fornire intere famiglie di nuovi biomarcatori e potrà aprire la strada allo sviluppo di nuove terapie. Per esempio, alcuni miRNA possono essere "silenziati" da antagonisti specifici, noti come *antagomir* (non esiste al momento un termine italiano corrispondente, NdT), che potrebbero essere appositamente disegnati per modificare le proteine target che predispongono le placche alla rottura.

Recenti dati su contraccettivi orali e farmaci antinfiammatori non steroidei hanno fornito nuove informazioni circa l'aumento del rischio di SCA con queste classi di farmaci. In un'analisi su circa 1,6 milioni di donne, l'assunzione di etinilestradiolo è risultata associata con un aumento del rischio di IMA (16). Uno studio epidemiologico danese su circa 100.000 pazienti vivi a 30 giorni da un primo IMA ha documentato che i farmaci antinfiammatori non steroidei (prescritti al 44% dei soggetti della coorte) entro 5 anni dall'IMA indice aumentavano il rischio di morte coronarica e IMA non fatale del 30% dopo 1 anno e del 41% dopo 5 anni (17). Questi dati forniscono supporto ulteriore alle raccomandazioni di classe III (cioè controindicazioni) per i preparati ormonali contenenti estrogeni (6) e i farmaci antinfiammatori non steroidei (6-8) contenute nelle linee-guida per le SCA.

Due pubblicazioni hanno richiamato l'attenzione verso specifici gruppi di pazienti a elevato rischio di un evento iniziale e/o di una recidiva di SCA. 1) Una psoriasi lieve era associata con un aumento del 30% del rischio aggiustato di IMA, mentre una psoriasi grave era associata in maniera indipendente con un aumento del rischio di IMA e di mortalità cardiovascolare (CV) del 70 e del 40%, rispettivamente (18). Dal momento che i corticosteroidi e le altre terapie immunomodulanti utilizzate per il trattamento della psoriasi si sono dimostrate inefficaci o potenzialmente pericolose subito dopo un IMA, resta al momento non definito un piano di trattamento adatto per questi pazienti. 2) Nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento ST che hanno presentato una tachicardia ventricolare (TV) o una fibrillazione ventricolare (FV), sia precoce (entro 48 ore) che tardiva (>48 ore), i tassi di *hazard ratio* (HR) per la mortalità a 1 anno erano di 7,4 e di 15, rispettivamente, rispetto all'assenza di una TV o di una FV durante la degenza ospedaliera (19). Questi rilievi sono importanti per due ordini di ragioni. Innanzitutto essi dimostrano che le aritmie ventricolari dopo l'IMA possono non uniformemente rappresentare aritmie benigne da riperfusione, come si pensava in precedenza. Inoltre, il rischio molto elevato di TV o FV >48 ore dal ricovero solleva forti dubbi circa la sicurezza di una dimissione precoce dei pazienti che hanno presentato brevi run di TV e indica la necessità di una più accurata stratificazione del rischio e dell'implementazione di terapie più idonee per la prevenzione e il trattamento delle aritmie ventricolari tardive.

Terminiamo questa sessione con una breve discussione di un nuovo punteggio di rischio dinamico nei pazienti con IMA-STsopra (20). La maggior parte dei punteggi di rischio per le SCA, come il TIMI (l'elenco degli acronimi è riportato in **Tabella 3**) per l'IMA-STsopra (21), si basa su dati raccolti al momento della presentazione iniziale del paziente. Tuttavia, questi non tengono conto degli eventi che si verificano durante la degenza ospedaliera. Il punteggio di rischio TIMI dinamico per l'IMA-STsopra (20) include 6 eventi clinici che si verificano dopo il ricovero (reinfarto, ictus, emorragie maggiori, scompenso cardiaco congestizio o shock, aritmie [TV, FV o fibrillazione atriale], insufficienza renale) che influiscono sfavorevolmente sul rischio di mortalità (**Tabella 4**). L'aggiunta di tali eventi clinici ha comportato una elevata capacità discriminativa (C-statistico di 0,76 nella coorte di derivazione e 0,81 nella coorte di validazione) e ha migliorato la

riclassificazione netta (0,33 nella coorte di derivazione, 0,35 nella coorte di validazione) rispetto al punteggio TIMI originario per l'IMA-STsopra (21) per la predizione della mortalità a un anno. Questo punteggio dinamico potrebbe risultare utile ai medici per modulare il regime farmacologico alla dimissione e guidare le decisioni relative alla destinazione del paziente alla dimissione, alla riabilitazione cardiopolmonare e al timing delle visite di follow-up.

Table 3 Trial Acronyms

Acronym	Definition
ARCTIC	Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption Versus Continuation One Year After Stenting
ATLAS ACS 2	Second Trial of Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition
COMFORTABLE AMI	Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
EMBRACE-STEMI	Evaluation of the Myocardial Effects of Bendavia for Reducing Reperfusion Injury in Patients With Acute Coronary Events-STEMI
EXAMINATION	Clinical Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
IABP-SHOCK II	Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes
PARADOX	The Influence of Smoking Status on Prasugrel and Clopidogrel Treated Subjects Taking Aspirin and Having Stable Coronary Artery Disease
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
RIFLE-STEACS	Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome
RIVAL	A Trial of Trans-Radial Versus Trans-Femoral Percutaneous Coronary Intervention Access Site Approach in Patients With Unstable Angina or Myocardial Infarction Managed With an Invasive Strategy
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRILOGY	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
TRITON	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel
TRIUMPH	Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status
TWENTE	The Real-World Endeavor Resolute Versus Xience V Drug-Eluting Stent Study in Twente
WOEST	What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting
XAMI	Xience V Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction

Table 4 Dynamic TIMI Risk Score for STEMI

	Points
Baseline TIMI risk score for STEMI	0 to 14 possible points
Age, yrs	
65 to 74	2
≥75	3
Diabetes, hypertension, or angina	1
Systolic blood pressure <100 mm Hg	3
Heart rate >100/min	2
Killip class II, III, or IV	2
Weight <67 kg	1
Anterior ST-segment elevation or left bundle branch block	1
Time to treatment >4 h	1
Added index hospitalization events for dynamic score	0 to 15 possible points
Recurrent myocardial infarction	1
Stroke	5
Major bleeding	1
Congestive heart failure or shock	3
Arrhythmia	2
Renal failure	3
Dynamic TIMI risk score	0 to 29 possible points

The 6 clinical events after hospital admission (bottom half) are added to the baseline risk factors (top half) of the original TIMI risk score for STEMI to yield the dynamic TIMI risk score, which ranges from 0 to 29 points. Reprinted with permission from Amin et al. (20).

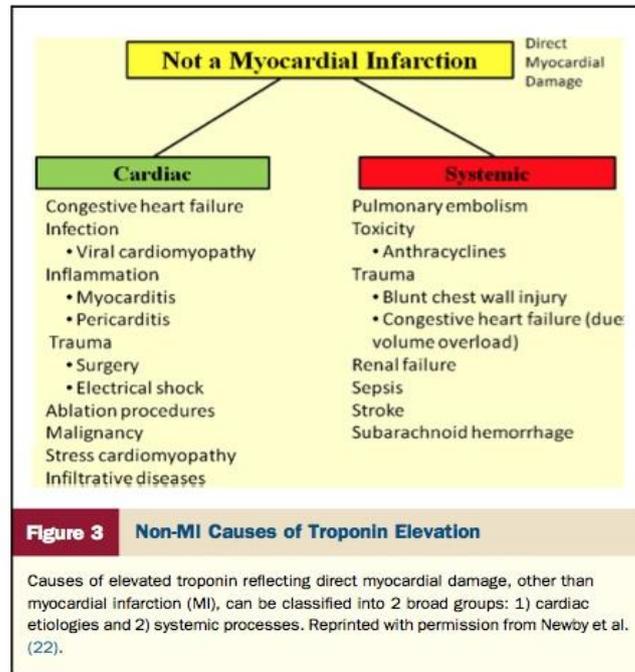
STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

Biomarcatori

La ACCF ha pubblicato un documento basato sul consenso degli esperti (22) che mette a fuoco questioni relative alla documentazione di elevati livelli di TnC nella pratica clinica. Un modello concettuale ha proposto 3 classi di incremento della TnC:

- 1) danno miocardico ischemico (cioè, IMA);
- 2) cause di danno miocardico non ischemico (per es., miocardite), e
- 3) problematiche legate al dosaggio stesso (per es., errori di calibrazione) e al campione.

Nella **Figura 3**, sottolineiamo l'importanza della cause non ischemiche di incremento della TnC, fra cui sia diagnosi cardiache (per es., scompenso cardiaco congestizio) che patologie sistemiche (per es., sepsi), dal momento che si tratta di patologie di frequente riscontro in ospedale che peraltro costituiscono motivazioni frequenti di richiesta di un consulto cardiologico non necessario. E' essenziale che gli operatori sanitari inseriscano elevati livelli di TnC nel giusto contesto clinico, al fine di guidare il triage, l'iter diagnostico e le strategie terapeutiche di questi pazienti, e non cadano nel tranello di etichettare automaticamente tutti gli incrementi di TnC come IMA. Inoltre, un'analisi prospettica relativa a 887 pazienti non selezionati con un dolore toracico acuto ha documentato che un semplice algoritmo comprendente il sopraslivellamento ST, i livelli di TnC-as (attualmente non disponibile negli USA) al momento della presentazione clinica e la variazione assoluta dei livelli di TnC-as durante la prima ora, è efficiente (C-statistico = 0,94) per la distinzione di un IMA da patologie non coronariche (23). Dal momento in cui sono diventati disponibili sistemi di dosaggio della TnC sempre più sensibili, ci si trova con sempre maggiore frequenza di fronte a un incremento dei livelli di TnC dopo una PCI, anche se non è chiaro il significato clinico di un rilascio non cospicuo di TnC in questo contesto. Un'analisi ha concluso che un incremento della creatin-kinasi MB di 3/5 volte al di sopra del limite superiore della norma dopo una PCI era correlato con incrementi di TnC da 50 volte a 100 volte e con un aumento del rischio di mortalità a un anno dalla PCI (24).



In una popolazione di 2544 pazienti giunti a ricovero con sintomi indicativi di una SCA, la combinazione di normali livelli di TnC-as al momento della presentazione clinica e 2 ore dopo, ECG normale (senza modificazioni indicative di ischemia miocardica) e punteggio di rischio TIMI per AI o IMA-nonST sopra (25) da 0 a 1 identificava all'incirca il 40% dei pazienti in cui il tasso di eventi cardiaci avversi maggiori a 30 giorni era < 1% e che potevano quindi essere candidati idonei a una dimissione precoce (26). E' probabile che molti di questi pazienti non avessero affatto una SCA (5). Un altro studio su 1967 pazienti presentatisi al pronto soccorso con dolore toracico insorto entro 6 ore ha documentato che la combinazione di una TnC (non ad alta sensibilità) negativa, di livelli di copeptina < 14 pmol/l e di un elettrocardiogramma non diagnostico può escludere un IMA nella maggior parte dei pazienti, senza necessità di prelievi ematici seriati (27). Questi studi sottolineano come l'incorporazione della TnC in un protocollo di valutazione rapida alla presentazione del paziente possa migliorarne l'efficienza della diagnosi e della stratificazione del rischio dei pazienti con dolore toracico.

Dei numerosi lavori che hanno descritto nuovi biomarcatori associati con la prognosi clinica dei pazienti con SCA pubblicati nell'ultimo anno, abbiamo scelto 4 marcatori per questa rassegna.

1) La proteina plasmatica A associata alla gravidanza, una metalloproteinasi che lega lo zinco, è stata individuata nelle placche vulnerabili; esegue il clivaggio dell'*insulin-like growth factor-4* dall'*insulin-like growth factor-1* e provoca la destabilizzazione della placca fibrosa. I livelli di tale proteina sono stati dosati di base in 3782 pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST nel trial MERLIN-TIMI 36 (28). Dopo aggiustamento mediante analisi multivariata per i livelli basali di TnC e altri fattori di rischio, elevati livelli basali della proteina plasmatica A associata alla gravidanza si sono dimostrati associati in maniera indipendente con un aumento del rischio di morte CV e IMA a 30 giorni (HR: 1,62; p = 0,006) e a 1 anno (HR: 1,35; p = 0,012).

2) Le variazioni mediate dall'ischemia dell'espressione delle molecole di superficie dei miocardiociti rendono la membrana cellulare un target del sistema del complemento, il che comporta la formazione di un cosiddetto *membrane attack complex* (MAC), che porta alla fine alla lisi cellulare. In un'analisi relativa a 725 pazienti con IMA-ST sopra trattati con PCI primaria, elevate concentrazioni di MAC solubile (una forma stabile non litica di MAC che può essere utilizzata per stimare il MAC), dopo aggiustamento in analisi multivariate, erano associate con la mortalità globale (HR: 1,81; p = 0,029) e con gli eventi avversi CV maggiori (HR: 1,70; p = 0,006) (29).

3) L'interleukina-17 viene prodotta da linee di cellule T CD4+ descritte di recente, ha un ruolo nell'immunità e nella fisiopatologia delle malattie autoimmunitarie e può svolgere un ruolo nello sviluppo della placca instabile. In un'analisi su 981 pazienti arruolati in un registro francese di

pazienti con IMA, ridotti livelli di interleukina-17 erano associati in maniera indipendente con un aumento del rischio di morte e reinfarto a 2 anni (HR: 1,40; $p = 0,03$) dopo aggiustamento dei dati per i fattori di rischio CV (30).

4) Koga et al. (31) hanno riportato che elevati livelli circolanti di pentraxina 3, nuovo marcatore di flogosi, erano associati con placche vulnerabili a cappuccio sottile, come indicato dalla tomografia a coerenza ottica.

Diagnostica per immagini

Sono in corso numerose ricerche mirate a identificare modalità di diagnostica per immagini non invasiva mirate a predire gli eventi CV clinici acuti nei pazienti che presentano una sospetta coronaropatia. E' stato dimostrato che l'angiografia coronarica mediante risonanza magnetica è utile per la stratificazione del rischio di pazienti con una sospetta MC seguiti per 25 mesi (32). I pazienti con una significativa riduzione del calibro delle arterie coronarie (riduzione in diametro $\geq 50\%$) avevano un più elevato rischio di morte cardiaca, IM, AI e necessità di rivascularizzazione (6,3 vs 0,3%, $p = 0,001$), rispetto a coloro che non presentavano stenosi significative.

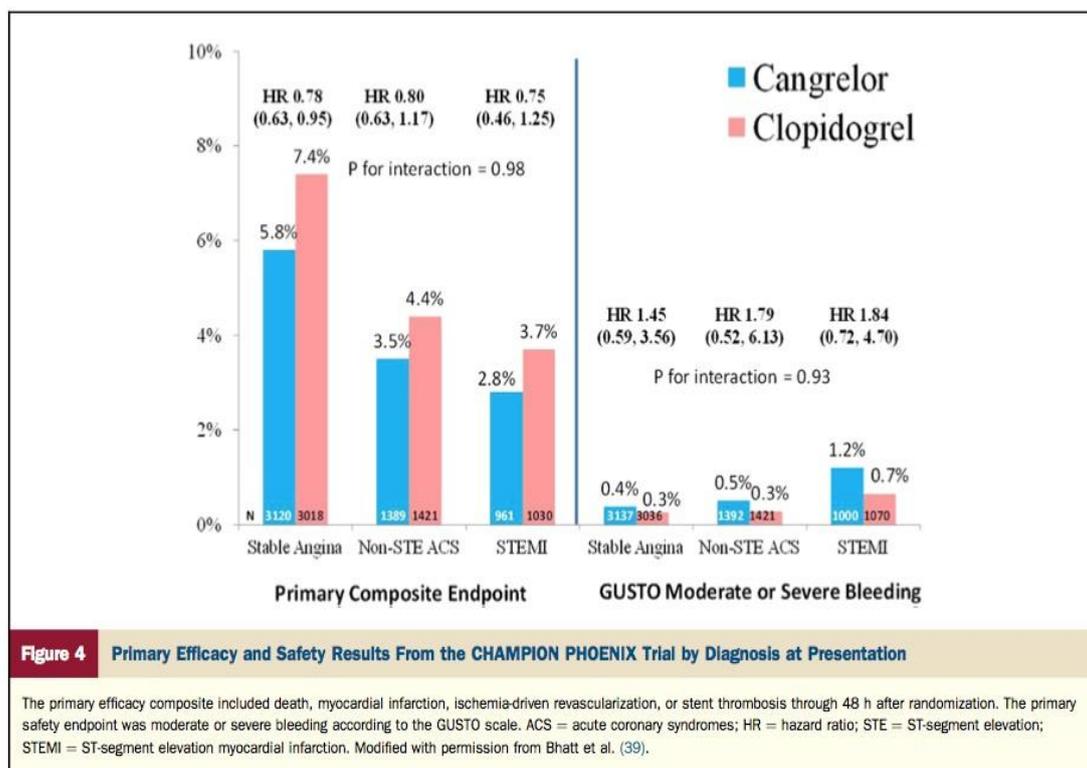
A seguito di dati precedenti che documentavano un ruolo dell'angiografia mediante tomografia computerizzata (angioTC) per un triage rapido dei pazienti che giungono in Pronto Soccorso con dolore toracico acuto (33), Ferencik et al. (34) hanno dimostrato che un punteggio basato sull'angio-TC comprendente le caratteristiche morfologiche delle lesioni coronariche (lunghezza della stenosi, volume e attenuazione della placca, indice di rimodellamento, presenza di spot di calcio) era piuttosto accurato (C-statistico = 0,83) per la diagnosi di SCA in una coorte di pazienti con dolore toracico acuto e stenosi significativa all'angio-TC. Una rassegna sistematica e una metanalisi di 4 trial randomizzati comprendenti 1869 pazienti sottoposti ad angio-TC e 1397 pazienti gestiti in maniera tradizionale ha documentato che l'angio-TC riduceva i costi medi del Pronto Soccorso e riduceva la durata della degenza ospedaliera (35). Inoltre, in un'analisi di Poon et al. (36), l'esecuzione di routine di un'angio-TC per i pazienti che si presentavano con dolore toracico presso il Pronto Soccorso riduceva i costi sanitari soprattutto perché l'utilizzo di questa tecnica riduceva l'incidenza di una nuova ammissione del paziente presso il Pronto Soccorso a 30 giorni.

Al momento sono in corso di valutazione due metodiche di diagnostica per immagini per la caratterizzazione delle placche coronariche dei pazienti con SCA. Utilizzando la tomografia a coerenza ottica, è stato documentato che il meccanismo della rottura di placca è responsabile della lesione colpevole nel 44% di 126 pazienti, mentre il 31% di questi pazienti presentava un'erosione della placca; quest'ultima veniva osservata più di frequente nei pazienti più giovani con IMA-nonSTsopra, le cui placche hanno dei cappucci fibrosi più spessi e meno lipidi rispetto ai soggetti che presentano una rottura di placca (37). Un approccio alternativo interessante è l'utilizzo di un catetere disegnato per la spettroscopia nel vicino infrarosso, il quale permette l'individuazione dei lipidi all'interno delle placche. Madder et al. (38) hanno riportato che l'utilizzo di questo catetere nei pazienti con IMA-STsopra acuto rilevava che il core lipidico delle placche colpevoli di instabilità era più ampio rispetto a quello osservato all'interno di arterie con placche non colpevoli, fornendo così una caratterizzazione biochimica della placca colpevole.

La terapia antiaggregante costituisce uno dei capisaldi del trattamento delle SCA. Da un'ampia mole di ricerche, abbiamo selezionato 5 aree su cui soffermarci nella rassegna di quest'anno.

Risultati di trial clinici di fase 3 sui nuovi farmaci antiaggreganti

Il cangrelor, un inibitore endovena, a rapido inizio di azione, potente, ma reversibile, di P2Y₁₂, è stato messo a confronto con il clopidogrel nel trial in doppio cieco CHAMPION PHOENIX, su 11.145 pazienti (di cui il 44% presentava una SCA) sottoposti a una PCI urgente o elettiva (39). Il cangrelor ha ridotto significativamente gli odds ratio dell'endpoint CV composito primario (costituito da morte, IM, rivascolarizzazione indicata dall'ischemia e trombosi dello stent) a 48 ore dalla randomizzazione, di un tasso del 20% nei 2810 pazienti con SCA senza sopraslivellamento ST e di un tasso del 25% nei 1991 pazienti con IMA-ST sopra; queste percentuali erano sovrapponibili a quelle documentate nella popolazione globale del trial (22%) (**Figura 4**). Inoltre, il cangrelor ha ridotto gli odds ratio di trombosi dello stent (del 38%) a 48 ore senza alcun incremento degli eventi emorragici nella popolazione globale, senza eterogeneità nella popolazione stratificata per tipo di SCA al momento della presentazione clinica. Questo trial ha dimostrato il beneficio di un'inibizione intensa, ma di breve durata, di P2Y₁₂ in termini di riduzione delle complicanze periprocedurali, soprattutto IMA e trombosi dello stent. Al contrario, la potente tienopiridina orale prasugrel non ha ridotto l'endpoint composito costituito da morte CV, IM e ictus nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento ST gestiti in terapia farmacologica, rispetto al clopidogrel, nel trial TRILOGY SCA (40). Questi 2 trial (CHAMPION PHOENIX e TRILOGY SCA), considerati alla luce degli studi precedenti su potenti inibitori di P2Y₁₂ nei pazienti con SCA, suggeriscono che un blocco più intenso sembra comportare i massimi benefici nei pazienti ad alto rischio sottoposti a PCI (come è stato osservato con il prasugrel nel trial TRITON-TIMI 38 [41]), mentre il beneficio di questo trattamento a lungo termine nei pazienti che vengono gestiti farmacologicamente andrà ulteriormente valutato in studi prospettici.



Trial randomizzato sul monitoraggio della funzione piastrinica a letto del paziente per l'aggiustamento della terapia antiaggregante

Nel trial ARCTIC (42), 2440 pazienti candidati all'impianto di uno stent coronarico (30% con pregresso IMA, 27% con una SCA senza sopraslivellamento ST) sono stati randomizzati a una strategia di monitoraggio della funzione piastrinica con il sistema VerifyNow (Accumetrics, San Diego, California), seguito da un'intensificazione del regime antiaggregante nei pazienti con una elevata reattività piastrinica, rispetto a una strategia convenzionale che non prevedeva alcun monitoraggio, né alcun aggiustamento del regime antiaggregante. Nonostante un incremento della terapia antiaggregante in oltre un terzo dei pazienti assegnati al gruppo monitorizzato, non sono state riscontrate differenze dell'endpoint CV primario composito (morte, IM, trombosi dello stent, ictus e rivascolarizzazione urgente), dell'endpoint secondario maggiore, costituito dalla trombosi dello stent e da qualunque altra procedura di rivascolarizzazione urgente, e neppure del tasso di emorragie maggiori. Sono state proposte diverse potenziali spiegazioni della mancanza di miglioramento degli eventi clinici dell'ARCTIC e di altri 3 studi precedenti, fra cui un cutoff subottimale per la definizione di elevata reattività piastrinica, la necessità di agenti antiaggreganti piastrinici ancora più potenti nei pazienti con elevata reattività e l'osservazione che alcuni eventi ischemici clinici (per es., le complicanze periprocedurali) possono non essere modificati dalla terapia antiaggregante. Finché non verranno sviluppate strategie di maggior successo, condividiamo le raccomandazioni contenute nelle attuali linee-guida sulle SCA, che non indicano la necessità dell'esecuzione di routine di test di funzione piastrinica (6-8).

Studi che valutano una più breve durata della DAG

La DAG è raccomandata per almeno 12 mesi dopo una SCA, sia che si tratti di un IMA-ST sopra (6) sia che si tratti di una SCA senza sopraslivellamento ST (8), e sia che il paziente sia portatore di uno stent coronarico, sia che non abbia stent. Nel corso dell'ultimo anno, sono stati pubblicati nuovi dati relativi a rischi e benefici di una DAG protratta dopo posizionamento di uno stent medicato. In una metanalisi comprendente 8231 pazienti (il 61% dei quali con SCA) sottoposti a PCI con stent medicato nell'ambito di 4 trial randomizzati, l'uso estensivo della DAG (>12 mesi) ha aumentato in maniera significativa il rischio di emorragie maggiori secondo la definizione TIMI di 2,6 volte, ma non ha ridotto mortalità, IM e ictus rispetto ai controlli (da 3 a 12 mesi di DAG) (43). Ulteriore sostegno a una strategia di prosecuzione della DAG fino a 12 mesi dopo il posizionamento di uno stent medicato giunge dal trial TWENTE (44), il quale ha mostrato ridotti tassi di trombosi tardiva dello stent (0,3%) fra i 12 e i 24 mesi in pazienti che avevano ricevuto l'impianto di uno stent medicato di seconda generazione (con zotarolimus o everolimus) e che per il 95% avevano proseguito il clopidogrel fino a 12 mesi. Non è raccomandata la sospensione della DAG nei primi 90 giorni dopo il posizionamento di uno stent medicato.

Determinati sottogruppi ad alto rischio (per es., pazienti sottoposti a posizionamento di uno stent all'interno di un graft in vena safena [45]) presentano un aumentato rischio di trombosi dello stent nei primi 3 mesi dopo l'impianto, indipendentemente dal tipo di stent, se il clopidogrel viene sospeso prima del 90° giorno dopo il posizionamento dello stent. Sebbene l'interruzione della DAG sia risultata comune nel primo anno dopo l'impianto in un registro che ha arruolato 1622 pazienti (il 59% dei quali con SCA) presso 29 ospedali spagnoli, si è trattato tipicamente di brevi periodi di interruzione (mediana 7 giorni), non associati con un aumento significativo del rischio di trombosi dello stent (46). Lo studio DAPT (NCT00977938) ha arruolato oltre 26.000 pazienti che avevano ricevuto l'impianto di stent coronarici (sia metallici che medicati) ed erano in terapia con la DAG. Dopo 12 mesi, i pazienti senza eventi CV maggiori e senza emorragie sono stati randomizzati a placebo (braccio in DAG per 12 mesi) oppure a 18 ulteriori mesi di terapia con una tienopiridina (braccio in DAG per 30 mesi). Questo trial rappresenta la prima valutazione di potenza adeguata sull'efficacia clinica e sulla sicurezza di una strategia di prolungamento della DAG: i suoi risultati sono attesi per l'anno in corso.

Riduzione della trombosi di stent con il ticagrelor

L'analisi del trial TRITON-TIMI 38 su pazienti con SCA sottoposti a impianto di uno stent coronarico ha documentato che, rispetto al clopidogrel, la somministrazione di ticagrelor riduceva la trombosi dello stent del 50% (41). Nel trial PLATO, che ha messo a confronto il ticagrelor con il clopidogrel, 11.289 pazienti con SCA sono stati sottoposti a impianto di uno stent coronarico. Sia la

trombosi certa che la trombosi probabile dello stent sono risultate ridotte significativamente, del 25% (47). Come nel caso del prasugrel, questo beneficio era costante e riproducibile per tutti i sottogruppi di pazienti e per tutti i tipi di stent.

Influenza del fumo sull'inibizione piastrinica

Esistono segnalazioni sparse circa gli effetti del fumo sull'azione del clopidogrel. Nello studio PARADOX, pubblicato da Gurbel et al. (48), i pazienti sono stati randomizzati a clopidogrel o a prasugrel con un disegno in crossover. L'inibizione dell'attivazione piastrinica in corso di clopidogrel era inferiore nei non fumatori rispetto ai fumatori. L'inibizione dell'attività piastrinica era superiore con il prasugrel rispetto al clopidogrel sia nei fumatori che nei non fumatori e non si modificava in relazione allo stato di fumatore nei pazienti che assumevano il prasugrel. Questi risultati sono alla base del cosiddetto paradosso del fumatore, per il quale i benefici clinici del clopidogrel sono superiori nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Anticoagulanti orali

Due analisi secondarie del trial ATLAS SCA 2-TIMI 51 (49) che hanno valutato l'inibitore orale del fattore Xa rivaroxaban in aggiunta al trattamento standard (comprendente la DAG) nei pazienti con SCA hanno fatto luce sul potenziale ruolo degli anticoagulanti orali dopo una SCA. Fra i 7817 pazienti con IMA-STsopra (di cui >70% sottoposti a PCI), l'utilizzo del rivaroxaban iniziato in media 4,7 giorni dopo l'evento indice era associato con una riduzione significativa del 19% dell'endpoint composito costituito da morte CV, IM e ictus rispetto al placebo (49). Tale beneficio iniziava precocemente ed era statisticamente significativo a 30 giorni. Inoltre, il regime di rivaroxaban a dose molto bassa (2,5 mg per due volte al giorno) ha ridotto la morte CV (2,5 vs 4,2%, $p = 0,006$) rispetto al placebo. Tuttavia, l'aggiunta del rivaroxaban alla DAG ha significativamente aumentato le emorragie maggiori, comprese le emorragie endocraniche, sebbene i tassi di emorragie fatali fossero ridotti e non statisticamente differenti rispetto a quelli del gruppo in placebo. Fra i 9631 pazienti con SCA trattati con stent nel trial ATLAS SCA 2-TIMI 51 e in DAG, l'aggiunta del rivaroxaban rispetto all'aggiunta del placebo ha ridotto significativamente la trombosi dello stent certa o probabile (come definita dall'Academic Research Consortium) del 35% (intervallo di confidenza al 95% da 7 a 54%; $p = 0,017$) (50). È stata osservata una riduzione della mortalità del 44% (intervallo di confidenza al 95% da 11 a 65%) nei pazienti trattati con una più bassa dose di rivaroxaban (2,5 mg per due volte al giorno) rispetto al placebo. Questi dati hanno portato l'Agenzia Europea del Farmaco ad approvare l'utilizzo del rivaroxaban dopo una SCA nel 2013; una simile valutazione da parte della Food and Drug Administration statunitense è attualmente in corso.

Emorragie

Centosedici anni dopo la prima sintesi dell'aspirina, sembra proprio che si sia ormai arrivati a un accordo sull'utilizzo dell'aspirina a bassa dose (6-8). Una rassegna sistematica della letteratura comprendente 136 studi per un totale di 289.330 pazienti ha concluso che non c'è nessun vantaggio clinico a seguito dell'assunzione di elevate dosi di mantenimento di aspirina (>160 mg/die), rispetto a dosi inferiori, in pazienti con SCA sottoposti all'impianto di uno stent coronarico o gestiti con la sola terapia farmacologica (51). Inoltre, è stato documentato un maggior tasso di emorragie maggiori (del 23 per 1000) nei pazienti che assumevano la dose più elevata di aspirina fra tutti coloro che erano gestiti con la sola terapia farmacologica. Un'analisi del trial HORIZONS-AMI in pazienti con IMA-STsopra trattati con la PCI primaria ha concluso che più elevate dosi di aspirina (>200 mg/die) aumentavano il tasso di emorragie maggiori (HR aggiustato: 2,80) e non avevano un'efficacia superiore rispetto a dosi inferiori per la prevenzione di recidive di eventi CV ischemici (52). Infine, anche forme meno gravi di emorragia, ancora più frequenti con elevate dosi di aspirina, hanno un impatto negativo sulla qualità della vita e possono aumentare la necessità di nuovo ricovero ospedaliero, come documentato dallo studio TRIUMPH su 3560 pazienti in DAG dopo un IM (53).

Le complicanze emorragiche sono particolarmente frequenti nei pazienti in "tripla terapia", vale a dire in terapia con aspirina, un inibitore di P2Y₁₂ e una dose piena di un agente anticoagulante orale (per es., pazienti con SCA e fibrillazione atriale). Un'analisi di registri nazionali danesi relativi agli

anni 2000-2009 comprendenti 11.480 pazienti con fibrillazione atriale giunti a ricovero per IM o per PCI ha concluso che l'incremento del rischio emorragico conseguente alla tripla terapia inizia precocemente (entro 90 giorni) e persiste fino almeno a un anno (54). Si tratta di dati importanti perché suggeriscono che non si ha un miglioramento della tolleranza alla tripla terapia con il tempo, almeno fino a un anno di trattamento. Sebbene nuovi e più potenti farmaci antiaggreganti, come il prasugrel, si siano dimostrati in grado di ridurre gli eventi CV (41), la sostituzione del prasugrel al posto del clopidogrel in una piccola serie di 377 pazienti portatori di uno stent medicato in tripla terapia ha comportato un incremento di 3,2 volte del rischio di emorragie TIMI maggiori e minori (55). Di conseguenza, riteniamo che i pazienti che hanno necessità della tripla terapia debbano ricevere aspirina a bassa dose e clopidogrel per il minimo tempo raccomandato, warfarin con un INR target compreso fra 2,0 e 2,5 e, se è indicato l'impianto di uno stent, questo deve essere metallico.

Un approccio innovativo per evitare la tripla terapia è stato testato nel trial WOEST (56), in aperto, che ha seguito 573 pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante orale a lungo termine e sottoposti a impianto di uno stent coronarico. Nel braccio sperimentale, non è stata somministrata l'aspirina e l'associazione di clopidogrel più un agente anticoagulante orale è stata messa a confronto con la tripla terapia (aspirina fra 80 e 100 mg/die più clopidogrel e un agente anticoagulante orale). Il rischio di tutte le emorragie era sostanzialmente inferiore con l'associazione clopidogrel più un agente anticoagulante orale rispetto alla tripla terapia (19,4 vs 44,4%, $p < 0,0001$). Sorprendentemente, anche i tassi dell'endpoint secondario combinato (morte, IM, rivascolarizzazione del vaso trattato, ictus, trombosi dello stent) erano inferiori con la doppia terapia rispetto alla tripla (HR: 0,60; intervallo di confidenza al 95% da 0,38 a 0,94). Si tratta tuttavia di dati non sufficientemente robusti, visto il limitato numero di eventi (81 eventi nell'intero trial). Sono necessari ulteriori studi di ampie dimensioni su una limitazione dell'esposizione dei pazienti a regimi antitrombotici tripli nel lungo termine.

Trattamenti invasivi

In questa sezione, diamo risalto ad alcune delle pubblicazioni dell'ultimo anno sul trattamento invasivo delle SCA e ricordiamo ai lettori che una rassegna dedicata alla cardiologia interventistica è stata pubblicata di recente su questa rivista (57).

Le attuali linee-guida per il trattamento dell'IMA-STsopra (6,7) sottolineano l'importanza di sistemi regionali ben organizzati (58) mirati ad assicurare una rapida terapia di riperfusione. Per esempio, nella Carolina del Nord (USA), una estensione del sistema regionale di coordinamento all'intero Stato ha comportato una diagnosi più rapida di IMA-STsopra, più brevi tempi di arrivo in ospedale e di arrivo in sala di emodinamica, e un globale incremento dell'utilizzo della terapia di riperfusione (59). A seguito dell'implementazione di una strategia statale per il trasporto dei pazienti direttamente presso un ospedale con possibilità di esecuzione della PCI (bypassando ospedali più vicini senza possibilità di PCI), il tempo medio trascorso fino al momento della riperfusione (sia mediante PCI che mediante fibrinolisi) è risultato ridotto di una media di 31 minuti (60).

Per ridurre ulteriormente il tempo intercorso fino al momento della riperfusione nei pazienti con IMA-STsopra, è stato bypassato il Pronto Soccorso utilizzando una strategia di trasferimento diretto dei pazienti appropriati dall'ambulanza direttamente al laboratorio di emodinamica; questa strategia ha consentito di risparmiare da 20 min a 30 min (61). E' probabile che tale approccio verrà utilizzato con frequenza crescente a mano a mano che la valutazione del paziente in ambulanza diventa più precisa.

A ogni modo, i ritardi non correlati con il sistema che sono difficili da anticipare (per es., ritardi nel fornire il consenso, difficoltà nel reperire gli accessi vascolari o nell'attraversare la lesione colpevole, necessità di intubazione) non sono frequenti, in quanto si verificano in un paziente su 7 pazienti con IMA-STsopra nel National Cardiovascular Data Registry, e sono associati con un aumento di 6 volte della mortalità (62). Se è probabile avere dei ritardi e la PCI primaria non può essere eseguita entro 120 minuti dal primo contatto medico, si raccomanda l'esecuzione della

terapia fibrinolitica (6-8). E' meno chiaro quale sia la metodica di rivascularizzazione ottimale quando i ritardi sono più brevi (vale a dire fra 60 e 120 min).

Due complicanze, vale a dire una recidiva infartuale e un'emorragia maggiore, costituiscono fattori di rischio per la mortalità successiva dopo una PCI primaria nei pazienti con IMA-STsopra. In un'analisi su 2002 pazienti, Kikkert et al. (63) hanno documentato che questo eccesso di rischio persisteva oltre un anno in caso di IM recidivante. Tuttavia, per quanto riguarda le emorragie, il rischio in eccesso ritornava a livelli normali entro 1 mese. Questa osservazione è sovrapponibile con quanto documentato (relativamente al rischio di emorragie) nel trial TRITON-TIMI 38. Di conseguenza, sebbene le emorragie gravi nei pazienti con SCA sottoposti a PCI comportino un aumento del rischio clinico del paziente, se l'episodio emorragico può essere gestito, esso non provoca un danno irreversibile e il rischio si riduce. Tuttavia, la recidiva infartuale provoca un danno irreversibile al miocardio e comporta quindi un persistente aumento del rischio.

Sebbene una PCI primaria precoce con impianto di uno stent coronarico resti il gold standard per il trattamento dei pazienti con IMA-STsopra, 2 nuovi lavori hanno messo a confronto gli eventi dei pazienti trattati con stent metallici con quelli dei pazienti trattati con stent medicati. In un'analisi dei risultati di 28 trial randomizzati comprendenti 14.470 pazienti con IMA-STsopra seguiti per un totale di 34.068 anni-paziente, Bangalore et al. (64) hanno riportato che, rispetto agli stent metallici, gli stent a rilascio di sirolimus, gli stent a rilascio di paclitaxel e gli stent a rilascio di everolimus erano associati con una necessità di rivascularizzazione significativamente ridotta, in assenza di un aumento del rischio di trombosi dello stent. Palmerini et al. (65) hanno riportato che, in un'analisi su 12.453 pazienti con IMA-STsopra trattati con stent, lo stent a rilascio di everolimus (stent medicato di seconda generazione) presentava il più favorevole profilo di sicurezza e di efficacia.

Allo stesso modo, nel trial EXAMINATION su 1498 pazienti con IMA-STsopra, gli stent a rilascio di everolimus e gli stent metallici avevano tassi sovrapponibili di un endpoint primario costituito da morte, reinfarto e qualunque tipo di rivascularizzazione a un anno; tuttavia, i tassi di ripetizione della rivascularizzazione della lesione trattata (2,1 vs 5,0%, $p = 0,003$) e del vaso trattato (3,7 vs 6,8%, $p = 0,008$) erano significativamente inferiori nel gruppo con stent a rilascio di everolimus (66). Nel trial XAMI su 625 pazienti con IMA-STsopra randomizzati a stent a rilascio di everolimus *versus* stent a rilascio di sirolimus (stent medicati di prima generazione), lo stent a rilascio di everolimus ha ridotto significativamente gli eventi CV maggiori (4,0 vs 7,7%, $p = 0,048$) rispetto allo stent a rilascio di sirolimus (67). Nel contempo, nel trial COMFORTABLE AMI, gli stent a rilascio di biolimus con un polimero biodegradabile hanno ridotto l'endpoint primario costituito dagli eventi avversi cardiaci maggiori a un anno rispetto agli stent metallici (4,3 vs 8,7%, $p = 0,004$) (68). Nei pazienti che non sono candidati a una DAG prolungata (che è necessaria con gli stent medicati per prevenire la trombosi tardiva dello stent), sono preferiti gli stent metallici; tuttavia, la maggior parte degli altri pazienti sembrerebbe beneficiare dall'impianto di stent medicati di nuova generazione.

I risultati ottenuti a seguito dell'utilizzo di terapie aggiuntive durante la PCI primaria sono stati riportati lo scorso anno. Un'analisi retrospettiva su 2567 pazienti consecutivi con IMA-STsopra sottoposti a PCI primaria presso un singolo centro del Regno Unito ha documentato che la tromboaspirazione riduceva i tassi di mortalità sia intraospedalieri che a più lungo termine (in media 10 mesi) (69). Tuttavia, la mancanza di randomizzazione e l'assenza di trial prognostici su larga scala che abbiano confrontato la trombectomia con l'inibizione della glicoproteina IIb/IIIa rendono difficile sapere quale sia la strategia preferita. Una metanalisi di 18 trial comprendenti 3936 pazienti che hanno messo a confronto la trombectomia con la PCI primaria convenzionale ha dimostrato una riduzione significativa degli eventi avversi cardiaci maggiori (risk ratio: 0,76) e della mortalità globale (risk ratio: 0,71) con la trombectomia ad aspirazione (70). Tuttavia, non sono state documentate differenze in termini di eventi cardiaci avversi maggiori, mortalità e altri eventi ischemici singoli fra la trombectomia meccanica e la PCI primaria convenzionale in una metanalisi di 7 trial comprendenti 1580 pazienti (70). Infine, un confronto randomizzato fra tromboaspirazione manuale e trombectomia reolitica (che utilizza jet di soluzione fisiologica ad alta velocità sulla punta del catetere distale) ha documentato che nessuna delle due tecniche riusciva a rimuovere completamente il trombo; non è stata osservata nessuna differenza fra i gruppi utilizzando la tomografia a coerenza ottica (71). Sia le linee-guida di ACCF e AHA (6) che quelle della Società

Europea di Cardiologia (7) sull'IMA-STsopra affermano che la trombectomia ad aspirazione manuale è ragionevole nei pazienti sottoposti a PCI primaria (Classe IIa, Livello di Evidenza: B). Sebbene la riperfusione miocardica precoce costituisca la pietra miliare del trattamento dell'IMA-STsopra, il danno da riperfusione costituisce un effetto collaterale frequente, per cui questo trattamento costituisce un'arma a doppio taglio (72). La prevenzione del danno da riperfusione nell'IMA resta un obiettivo maggiore ancora non raggiunto. Nuovi dati suggeriscono che microparticelle intracoronariche (derivate da piastrine e cellule endoteliali) sono correlate con una trombosi in atto e con una disfunzione microvascolare che porta all'ostruzione microvascolare (73). L'infusione di exenatide, un analogo del *glucagon-like peptide-1*, iniziata 15 minuti prima della PCI, ha ridotto significativamente la quota di miocardio salvato e ha ridotto le dimensioni dell'area infartuale, come indicato dalla risonanza magnetica nucleare, rispetto al placebo, in 172 pazienti con IMA-STsopra e flusso TIMI di grado da 0 a 1 (74). L'adenosina intracoronarica ha migliorato la risoluzione delle alterazioni del tratto ST e l'ostruzione microvascolare angiografica in un trial a 3 bracci controllato con placebo su 240 pazienti con IMA-STsopra trattati con PCI e tromboaspirazione (75). In un trial randomizzato su pazienti con IMA-STsopra sottoposti a PCI primaria, sia il diltiazem che il verapamil per via intracoronarica erano più efficaci rispetto alla nitroglicerina intracoronarica per la prevenzione del fenomeno del no-reflow (manifestazione del danno da riperfusione), come indicato dal flusso TIMI e dall'entità della risoluzione delle modificazioni del tratto ST dopo l'intervento (76). Il post-condizionamento ischemico (cioè, brevi episodi ripetuti di ischemia indotti da multiple insufflazioni a bassa pressione del palloncino intracoronarico subito dopo la riperfusione) ha ridotto le dimensioni dell'infarto e l'edema miocardico rispetto ai controlli in un trial pilota su 50 pazienti con IMA-STsopra sottoposti a impianto diretto di uno stent (77). In 544 pazienti con IMA-nonSTsopra sottoposti a PCI e randomizzati a 1 o 2 dosi dell'antagonista della selectina-P inclacumab *versus* placebo, la dose superiore (20 mg/kg) di inclacumab ha ridotto il danno miocardico, valutato mediante il rilascio di biomarcatori cardiaci (78). Il trial EMBRACE-IMA-STsopra sta mettendo a confronto Bendavia (Stealth Peptides, Newton Centre, Massachusetts), un peptide ev che ha come target i mitocondri, con il placebo in 300 pazienti con IMA-STsopra sottoposti a PCI primaria, al fine di stabilire se la riduzione del danno da riperfusione con questo agente comporti una riduzione delle dimensioni dell'area infartuale (79). Saranno necessari studi di maggiori dimensioni con tali provvedimenti di intervento al fine di stabilire se questi benefici precoci comportino un miglioramento a lungo termine della funzione ventricolare sinistra e una riduzione degli eventi clinici.

Una metanalisi di 6 trial randomizzati comprendenti 1054 pazienti con shock cardiogeno dopo un IM ha concluso che il contropulsatore aortico non riduceva la mortalità, lo scompenso cardiaco e il reinfarto (80). Queste osservazioni sono state successivamente confermate dal trial IABP-SHOCK II, uno studio randomizzato e prospettico con disegno in aperto, su 606 pazienti con shock cardiogeno come complicanza di un IMA: questo trial non ha documentato differenze della mortalità a 30 giorni, né degli altri endpoint secondari (81). In assenza di ulteriori dati positivi in futuro, anticipiamo che il prossimo aggiornamento delle linee-guida relative alla gestione dell'IMA-STsopra declasserà l'utilizzo del contropulsatore aortico da una classe IIa a una classe IIb in questi pazienti.

Nuovi dati continuano a supportare l'utilizzo dell'accesso radiale nei pazienti con SCA. In un'analisi dei dati relativi a 294.769 pazienti con IMA-STsopra sottoposti a PCI nell'ambito di una bancadati statunitense, il tasso di successo della procedura era sovrapponibile, il tempo intercorso fra ingresso in ospedale ed esecuzione dell'angioplastica era di soli 4 minuti superiore e l'odds ratio delle emorragie era significativamente inferiore (del 38%), a seguito dell'utilizzo di un accesso radiale, rispetto all'approccio femorale (82).

Negli Stati Uniti, l'accesso radiale è stato utilizzato in una PCI su 6 nel 2012 (83) ed è decisamente più utilizzato nell'Europa Occidentale. Risultati ancora più positivi sono stati osservati nel trial RIFLE-STEASC su 1001 pazienti con IMA-STsopra sottoposti a una PCI primaria o rescue. I pazienti randomizzati all'accesso radiale avevano tassi significativamente inferiori dell'endpoint composito avverso netto primario, costituito da morte cardiaca, ictus, infarto miocardico, rivascolarizzazione della lesione target ed emorragie (13,6 vs 21,0%), con riduzioni significative di mortalità, emorragie e durata della degenza ospedaliera (5 vs 6 giorni) (84). E' stata osservata una

riduzione significativa della mortalità di entità sovrapponibile a seguito dell'utilizzo dell'accesso radiale rispetto a quello femorale nel sottogruppo dei pazienti con IMA-STsopra del trial RIVAL (1,3 vs 3,2%), mentre non si osservava una riduzione di entità simile nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST nel RIVAL (1,3 vs 0,8%) (85). Sebbene l'accesso radiale sia stato utilizzato solo nel 6,4% dei pazienti sottoposti a PCI per IMA-STsopra nel registro nazionale statunitense del 2011 (82), ci si può attendere che questo numero salga rapidamente, a mano a mano che gli operatori acquisiscono familiarità con tale approccio.

In un registro di 46.128 pazienti con IMA-STsopra sottoposti a PCI primaria nel Regno Unito, dopo aggiustamento dei dati per le variabili di base, l'accesso radiale (rispetto all'accesso femorale) era associato con una riduzione significativa della mortalità e un aumento significativo delle emorragie maggiori e delle complicanze a livello del sito di accesso (86). In un registro di pazienti sottoposti a PCI per SCA o per una malattia coronarica cronica, i costi ospedalieri conseguenti all'utilizzo dell'accesso radiale erano, in media, di 830\$ inferiori rispetto a quelli correlati all'accesso femorale, grazie alla riduzione della durata della degenza ospedaliera (87).

Assetto lipidico

Un recente registro osservazionale di 24 ospedali statunitensi ha documentato che il 33% dei pazienti presentava livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità superiore a 100 mg/dl 6 mesi dopo un IMA (vale a dire che non raggiungeva il livello target raccomandato < 100 mg/dl), e meno di un terzo di questi pazienti raggiungeva livelli < 70 mg/dl (il livello target opzionale più basso) (88). Sebbene non sia stato individuato un singolo fattore responsabile del ridotto tasso di raggiungimento del livello target di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità nei pazienti ad alto rischio, due problematiche frequenti erano il ridotto dosaggio (89) e la sospensione (90) della terapia con statine. In un'analisi *propensity score-matched* su una coorte di 17.080 pazienti di età >65 anni con IM ricoverati in Ontario (Canada), un utilizzo ad alta intensità delle statine ha ridotto significativamente il tasso di nuovi ricoveri per SCA, senza aumentare il tasso di diabete di nuova insorgenza (89).

Qualità della cura

Un'analisi di 4 registri nazionali relativi a periodi di tempo compresi fra il 1995 e il 2010 ha descritto 4 trend che erano responsabili di una riduzione nel tempo della mortalità nei pazienti con IMA-STsopra in Francia: 1) caratteristiche basali dei pazienti progressivamente più favorevoli, compresa una riduzione di età (da 66,2 a 63,3 anni) e di frequenza di pregressi eventi CV (dal 26 al 17%); 2) riduzione del tempo intercorso fra prima comparsa dei sintomi e primo contatto medico (da 240 a 175 min), correlata in parte all'aumentato utilizzo di unità di terapia intensiva mobili; 3) aumento dell'utilizzo della terapia di riperfusione (dal 49 al 75%), essenzialmente PCI primaria; 4) più frequente utilizzo delle terapie raccomandate dalle linee-guida (per es., statine [dal 17 al 22%], inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti recettoriali dell'angiotensina [dal 19 al 28%]) prima della presentazione clinica (91).

Sebbene l'aderenza alle terapie raccomandate dalle linee-guida durante il ricovero per SCA continui a crescere nel tempo, ci sono ancora margini di miglioramento, soprattutto nei pazienti con IMA-nonSTsopra, i quali hanno minori probabilità, rispetto ai pazienti con IMA-STsopra, di ricevere terapie di provata efficacia al momento del ricovero ospedaliero e alla dimissione (92). Uno dei modi più efficaci per migliorare le misure di performance basate sulle linee-guida è l'utilizzo di sistemi computerizzati di supporto per iter decisionali ad hoc. L'utilizzo di questi sistemi ha comportato un più elevato tasso di *perfect care*, definito come il raggiungimento di tutte le 9 misure di performance (**Tabella 5**) raccomandate da AHA e da American College of Cardiology (93), rispetto alla gestione tradizionale (89 vs 61%, $p < 0,001$) in un'analisi relativa a 1321 pazienti con SCA giunti a ricovero presso un singolo centro di medicina CV di New Orleans (94). L'invio dei pazienti a una struttura di riabilitazione cardiaca è la raccomandazione che viene più frequentemente disattesa fra le 9 misure di performance, nonostante l'evidenza che il completamento di un ciclo di riabilitazione cardiaca sia associata con riduzioni aggiustate del

rischio di morte del 41% e del rischio di nuovo ricovero ospedaliero del 32% (95). Un altro argomento a favore della riabilitazione è che un passo lento nel cammino viene oggi riconosciuto come un parametro indicativo di fragilità, e – nei pazienti con IMA-STsopra – esso è associato in maniera indipendente con una aumento del 41% dell'hazard ratio di un evento CV (morte CV, IM e ictus ischemico) per ciascuna riduzione di 0,1 m/s della velocità del cammino (96). Un approccio che sembra promettente per migliorare il tasso di invio dei pazienti presso una struttura di riabilitazione cardiaca è quello di dare un appuntamento di follow-up al paziente a soli 10 giorni dalla dimissione, rispetto all'approccio standard (media di 35 giorni) (97). Questo semplice e non costoso provvedimento di intervento ha migliorato la frequenza della riabilitazione al 77% (con un incremento assoluto del 18% rispetto alla gestione standard), sebbene siano necessari studi di maggiori dimensioni per stabilire se ciò si traduca in un beneficio clinico.

Table 5	Performance Measures in Patients With Acute Coronary Syndromes
1.	Aspirin administration at arrival
2.	Aspirin prescription at discharge
3.	Smoking cessation counseling
4.	Beta-blocker prescription at discharge
5.	Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker if left ventricular ejection fraction <40%
6.	Statin prescription at discharge
7.	Referral to cardiac rehabilitation
8.	Assessment of left ventricular function
9.	Door to balloon time <90 min (in patients undergoing primary PCI for STEMI)

Data from Krumholz et al. (93). Abbreviations as in Table 2.

Saranno anche necessarie ulteriori strategie per migliorare l'aderenza a lungo termine alla terapia nell'anno successivo alla SCA. Un trial randomizzato e controllato sta mettendo a confronto un provvedimento di intervento a 4 tappe (che consistono nell'intervento di un farmacista per la gestione della terapia, in un sistema informativo per i pazienti, in una più stretta collaborazione fra farmacisti e medici curanti e in un sistema di messaggistica vocale) con la gestione tradizionale al fine di stabilire se il provvedimento di intervento possa migliorare l'aderenza ai farmaci e ridurre i costi sanitari (98).