

IL NSTEMI: UN SOLO INQUADRAMENTO CLINICO, TANTE VARIABILI FISIOPATOLOGICHE

F. Vagnarelli, A. Corsini, C. Rapezzi

**Cardiologia, Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale, Alma Mater Studiorum,
Università degli Studi di Bologna.**

La definizione di NSTEMI: aspetti problematici ed incongruenze

Il processo diagnostico e terapeutico del paziente con sospetta Sindrome Coronarica Acuta (SCA) si basa sull'aspetto ECG alla presentazione, che permette di distinguere due categorie nosografiche in relazione alla presenza o assenza di Sopralivellamento del Tratto ST ¹. Inoltre, secondo le attuali linee guida, sono i marcatori di miocardiocitonecrosi, e quindi la troponina cardiaca, a segnare il confine fra angina instabile e NSTEMI nell'ambito delle SCA senza ST sopralivellato. L'identificazione di una malattia sul piano negativo, il NSTEMI appunto, offre il fianco ad una serie di rischi che derivano dall'includere all'interno della stessa categoria diagnostica un gruppo estremamente eterogeneo di pazienti. Infatti, mentre lo STEMI è definito da una precisa caratteristica fisiopatologica (ischemia transmurale da occlusione coronarica completa), che si esprime con il sopralivellamento del tratto ST e che rappresenta contemporaneamente un preciso target terapeutico, l'etichetta nosografica di NSTEMI si caratterizza per l'assenza di tale aspetto senza proporre un meccanismo patogenetico comune ai pazienti del gruppo ^{2,3}. Non stupisce quindi che applicare le stesse strategie terapeutiche, basate sulla rivascolarizzazione miocardica precoce e sulla somministrazione di uno standardizzato "cocktail" antitrombotico, non tenendo conto della molteplicità di substrati fisiopatologici, conduca a risultati meno trionfali in termini di outcome. A rendere ancor più insidioso l'inquadramento diagnostico del NSTEMI vi è inoltre la capacità di alcune patologie cardiovascolari non coronariche (come l'embolia polmonare o la dissezione aortica) di presentarsi con le stesse caratteristiche ECG ⁴, nonché di determinare un rialzo della troponina (specialmente nell'era dei nuovi test ad alta sensibilità) ⁵, con rischio di trattamenti inappropriati e conseguenze catastrofiche. Emerge quindi, alla luce di quanto detto, la necessità di considerare il NSTEMI non come una comoda scorciatoia verso la dia-

gnosi definitiva, ma come sfida alla comprensione del substrato fisiopatologico del singolo paziente.

II NSTEMI: molteplicità dei substrati fisiopatologici

L'assenza del sopralivellamento del tratto ST nei pazienti NSTEMI è riconducibile a diversi meccanismi:

1. occlusione coronarica completa e conseguente ischemia transmurale in sede dorsale che si manifesta specularmente come sottolivellamento del tratto ST anteriore, più marcato in V3-V4 rispetto a V5-V6;
2. occlusione coronarica trombotica totale in presenza di meccanismi protettivi quali circolo collaterale pre-esistente o pre-condizionamento che preven- gono dalla transmuralità dell'ischemia;
3. ischemia transmurale transitoria già risolta (l'ECG alla presentazione mostra le manifestazioni post-ischemiche quali ad esempio le onde T negative in campo anteriore post-ischemia nel territorio del ramo IVA);
4. ischemia non transmurale prolungata da trombosi non occludente;
5. ischemia da discrepanza (ad es. anemia concomitante, tachiaritmie, ecc.), prolungata, su stenosi coronariche critiche.

La sfida è dunque quella di riconoscere, all'interno di questa eterogenea popolazione, quali pazienti presentino condizioni di alto rischio in modo tale da predisporre una terapia antitrombotica massimale ed un approccio invasivo urgente.

Sebbene le attuali linee guida non contemplino tale approccio, un'attenta lettura dell'ECG potrebbe contribuire a personalizzare il trattamento sulla base del probabile meccanismo patogenetico. Quali sono quindi i pattern ECG ad "alto rischio"?^{6,7}

- Esteso sottolivellamento ST con aVR sopralivellato: probabile lesione del tronco comune;
- sottolivellamento ST in più di 7 derivazioni: malattia multivasale;
- sottolivellamento del tratto ST in V1-V6 con onda T a distacco brusco: le- sione del ramo IVA prossimale;
- sottolivellamento del tratto ST più marcato in V3-V4 rispetto a V5-V6: ostruzione del ramo circonflesso (STEMI dorsale).

Peculiarità dell'outcome nei pazienti con NSTEMI

I dati relativi all'outcome dei pazienti con NSTEMI derivano comunemente da trial clinici, studi di registro o analisi retrospettive di dati amministrativi⁸⁻¹¹. Ognuna di queste metodologie presenta intrinsecamente alcuni limiti: da una parte i registri e ancor più i trial clinici sono esposti al rischio di bias di selezione per la natura volontaria dell'arruolamento (escludendo così i pazienti più anziani o con comorbilità, che nel NSTEMI risultano tra i maggiori determinanti della prognosi), dall'altra i dati amministrativi sono suscettibili di imprecisioni qualitative e "poveri" in termini di informazioni clinico-strumentali.

Sulla base di tali premesse e per ovviare ai suddetti limiti, è stata condotta un'analisi di registro sui pazienti dell'area metropolitana di Bologna, i cui

risultati sono stati raccolti effettuando un'integrazione di dati sia prospettici che retrospettivi (audit clinico sistematico dei codici SDO specifici per patologia)¹². Lo studio, relativo a 2.046 pazienti ricoverati per SCA negli anni 2004-2005, ha confrontato la mortalità a 5 anni dei pazienti con STEMI (896) rispetto a quelli con NSTEMI (1.150), con particolare riferimento al timing degli eventi e alle cause di morte. Emergono le seguenti peculiarità:

1. elevato tasso di mortalità per tutte le cause a 5 anni (40%, circa il doppio di quanto riportato dallo studio GRACE¹³, che però ha arruolato pazienti di circa 10 anni più giovani), nonostante terapia farmacologica e interventista "ottimali" (PCI primaria nell'86% degli STEMI; approccio invasivo nel 70% dei NSTEMI);
2. netto aumento nel tempo del contributo delle cause non cardiovascolari alla mortalità totale (dal 3% a un anno al 34% a 5 anni) rappresentate, in ordine decrescente di prevalenza, da neoplasie, infezioni, insufficienza renale terminale, pneumopatie, sanguinamenti. L'alto tasso di mortalità non cardiovascolare riportata è in linea con lavori precedenti^{14,15}, che mostrano l'importanza progressivamente crescente delle cause non cardiovascolari di morte dopo IMA rispetto a quelle cardiovascolari. Questo dato risente sia dei cambiamenti epidemiologici correlati all'invecchiamento della popolazione e al conseguente aumento di comorbidità acute e croniche, sia del miglioramento delle terapie cardiovascolari disponibili;
3. i pazienti con STEMI hanno una mortalità superiore rispetto ai pazienti con NSTEMI fino al primo anno (e specialmente nei primi 30 giorni dal ricovero) ma, dopo il primo anno, quando le comorbidità non cardiovascolari pesano maggiormente sull'outcome, i pazienti con NSTEMI presentano una mortalità nettamente maggiore¹⁶. L'analisi multivariata della mortalità a 5 anni mostra come i maggiori determinanti prognostici siano l'età avanzata, il pregresso ictus, l'arteriopatia periferica, il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica (VFG < 60 ml/min), fattori questi più frequenti nei pazienti con NSTEMI, confermando come il rischio di questo gruppo sia principalmente legato al peggior profilo clinico di base;
4. il decorso clinico dei pazienti con NSTEMI, rispetto a quello dei pazienti con STEMI, è complicato più frequentemente da recidive di infarto miocardico non fatale (25% vs 16%), riospedalizzazione per tutte le cause (74% vs 61%), per angina instabile (11% vs 6%) e scompenso cardiaco (15% vs 8%); per tutti i confronti $p < 0.001$. È da notare come le complicanze emorragiche maggiori, basse in fase acuta (1.5%), in linea con il registro GRACE¹⁷, raggiungano l'8% a 5 anni senza differenze fra STEMI e NSTEMI.

NSTEMI: malattia cardiologica o internistica?

Differentemente dallo STEMI, che presenta un ben preciso substrato fisiopatologico e una terapia codificata, il NSTEMI appare un'entità insidiosa sotto il profilo diagnostico, eterogenea sotto quello fisiopatologico e complessa dal punto di vista clinico, terapeutico e prognostico, in cui fattori non cardiovascolari (comorbidità croniche o intercorrenti) giocano un ruolo non secondario rispetto a quelli strettamente cardiovascolari, richiamando la necessità di un approccio al paziente di tipo internistico¹⁸. Infatti, delle comorbidità a carico di altri organi bisogna tenere conto sia nella fase acuta per un'adeguata

gestione terapeutica (adeguamento del dosaggio della terapia anticoagulante in base alla funzione renale, profilassi del danno renale da mezzo di contrasto), sia nell'ambito della prevenzione farmacologica secondaria in quanto le complicanze delle terapie cardiovascolari si manifestano a carico di altri organi (tratto gastroenterico ed encefalo per la terapia antiaggregante, rene per ACE-inibitori/sartani/statine). Il ruolo crescente delle cause di morte non cardiovascolari nell'influenzare l'outcome a lungo termine, quando la mortalità dei pazienti con NSTEMI supera quella dei pazienti con STEMI, rende ragione della modificazione nel tempo del profilo clinico del paziente con NSTEMI, da strettamente cardiologico ad internistico-geriatrico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23):2999-3054
- 2) *Perugini E, Di Diodoro L, Pallotti MG, et al.* La diagnosi elettrocardiografica di infarto miocardico acuto nell'era dell'angioplastica primaria e delle reti hub and spoke. *G Ital Cardiol* 2010; 11(9):630-644
- 3) *Mauric AT, Oreto G.* STEMI or NSTEMI, i.e. ST-evaluation or Non-ST-evaluation myocardial infarction? *J Cardiovasc Med* 2008; 9:81-82
- 4) *Biagini E, Lofiego C, Ferlito M, et al.* Frequency, determinants, and clinical relevance of acute coronary syndrome-like electrocardiographic findings in patients with acute aortic syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100:1013-19
- 5) *Corsini A, Vagnarelli F, Bugani G, et al.* Impact of high-sensitivity Troponin T on hospital admission, resources utilization, and outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; doi:10.1177/2048872614547687
- 6) *Barrabes JA, Figueras J, Moure C, et al.* Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:814-819
- 7) *de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, et al.* A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008; 359:2071-73
- 8) *Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al.* Mortality rates in patients with ST-elevation vs non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26:18-26
- 9) *Taneja AK, Collinson J, Flather MD, et al.* Mortality following non-ST-elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). *Eur Heart J* 2004; 25:2013-18
- 10) *Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al.* French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. *FAST-MI 2010*. *Heart* 2012; 98:699-705
- 11) *Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155-65
- 12) *Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, et al.* Long-term Outcomes and Causes of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. *Am J Cardiol* 2015; 115:171-177
- 13) *Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al.* Underestimated and under-recognized:

- the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31:2755-64
- 14) *Erdem G, Bakhai A, Taneja AK, et al.* Rates and causes of death from non-ST elevation acute coronary syndromes: ten year follow-up of the PRAIS-UK registry. *Int J Cardiol* 2012; 168:490-494
 - 15) *Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al.* Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation* 2010; 121:863-869
 - 16) *Lichtman JH, Spertus JA, Reid KJ, et al.* Acute noncardiac conditions and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(17):1925-30
 - 17) *Fox KA, Carruthers K, Steg PG, et al.* Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J* 2010; 31:667-675
 - 18) *Urban P.* The veteran and the rookie. *Eur Heart J* 2005; 26:1-2