

ANGIOPLASTICA PRIMARIA TARDIVA (OLTRE LE 12 ORE): SIAMO CERTI VADA EVITATA?

L. Bolognese

**Dipartimento Cardiovascolare
Azienda Ospedaliera Toscana Sud Est, Arezzo.**

Abstract

La gestione ottimale dei pazienti con Infarto Miocardico Acuto con ST SopraSlivellato (STEMI) che giungono tardivamente in ospedale rimane incerta poiché le evidenze basate su studi randomizzati e registri del mondo reale sono limitate. Questi pazienti rappresentano una popolazione eterogenea e la decisione clinica riguardo al trattamento di riperfusione meccanica non dovrebbe essere la stessa per tutti. Uno studio clinico randomizzato, alcuni studi meccanicistici e registri contemporanei suggeriscono un presunto beneficio per un pronto ripristino del flusso coronarico anche nello STEMI a presentazione tardiva. Elementi cruciali nel processo decisionale a favore del trattamento interventistico sono la presenza di instabilità emodinamica o elettrica e segni o sintomi ischemici in atto. Tra i pazienti clinicamente stabili e con presentazione tardiva, la valutazione della vitalità miocardica e i test funzionali possono identificare un altro sottogruppo che potrebbe trarre beneficio dall'angioplastica tardiva.

Sebbene la percentuale di presentazioni tardive tra i pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sembra essere diminuita nel corso dei decenni, dal 10% al 12% dei pazienti con STEMI si presenta ancora dopo 12 ore dall'insorgenza dei sintomi¹⁻⁴. In un recente, ampio registro nazionale prospettico coreano, i pazienti con STEMI e presentazione tardiva (da 12 a 48 ore dall'insorgenza dei sintomi) hanno avuto esiti clinici notevolmente peggiori fino a 3 anni rispetto ai pazienti con presentazione precoce, anche se la presentazione ≥ 12 ore dall'insorgenza dei sintomi non era indipendentemente associata ad aumento della mortalità. Veniva inoltre riscontrata una relazione inversa fra il ricorso all'angioplastica coronarica (PCI) e il

tasso di mortalità tra presentazioni precoci (<12 h) e tardive (da 12 a 48 h), indicando che il diverso approccio terapeutico e in particolare il ricorso alle procedure interventistiche potrebbe influenzare gli esiti clinici dei pazienti con STEMI e presentazione tardiva⁵. Pertanto, la gestione ottimale per i pazienti con STEMI che arrivano in ospedale in ritardo rimane incerta e il confine tra presentazione “tempestiva” e “tardiva” nello STEMI e l’appropriatezza della PCI rimane in discussione anche alla luce dei dati più recenti disponibili. Inoltre, il limite di 12 ore è stato identificato sulla base degli studi sulla fibrinolisi che non hanno dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti con STEMI a presentazione tardiva^{6,7} e sui modelli animali che riportano una evoluzione verso la necrosi di tutto il miocardio a rischio ben prima delle 12 ore di occlusione coronarica⁸. Tuttavia, tali dati potrebbero essere inadeguati nell’era moderna della PCI primaria.

Potenziali benefici della riperfusione tardiva del miocardio infartuato

Fin dalle prime segnalazioni di un effetto benefico della terapia di riperfusione nel trattamento dello STEMI, l’ipotesi dell’arteria aperta e i benefici della riperfusione tempestiva sono stati confermati in numerosi studi clinici sulla riperfusione farmacologica o meccanica con PCI⁹. Tuttavia, mentre l’ipotesi dell’arteria aperta “precoce” è stata costantemente confermata, l’ipotesi dell’arteria aperta “tardiva” (cioè, la riperfusione di un’arteria occlusa correlata all’infarto in un momento troppo tardivo per il salvataggio miocardico e in pazienti senza sintomi in atto) è rimasta controversa per anni. Il razionale di un eventuale beneficio è rappresentato dalla possibilità che la pervietà del vaso infartuato possa migliorare la funzione sistolica ventricolare sinistra e prevenire il rimodellamento ventricolare e lo sviluppo tardivo di aritmie.

Il meccanismo con cui le cellule del miocardio sfuggono alla morte irreversibile nonostante ore di ridotto apporto di ossigeno non è stato completamente chiarito. Oltre alla formazione di una circolazione collaterale come meccanismo per preservare la vitalità miocardica, potrebbe essere importante anche la dinamicità dell’evoluzione dell’infarto miocardico acuto. L’occlusione coronarica iniziale è generalmente equiparata all’insorgenza dei sintomi negli studi clinici e nei registri. Inoltre, il tempo dall’insorgenza dei sintomi alla presentazione in ospedale è generalmente equiparato ad un periodo di occlusione coronarica continua. Queste equazioni sono probabilmente sbagliate: l’instabilità della placca è un processo dinamico e non facilmente riconducibile ad una precisa ristretta finestra temporale¹⁰. La propagazione del trombo all’inizio di una sindrome coronarica acuta può provocare occlusione coronarica dinamica e riperfusione con conseguente preconditionamento ischemico e un ritardo della progressione verso un danno miocardico irreversibile.

Sono stati proposti molti altri possibili meccanismi attraverso i quali la pervietà del vaso responsabile dell’infarto potrebbe conferire beneficio mediante processi fisiopatologici diversi dal recupero del miocardio ischemico¹¹.

Ad esempio, considerando l’importanza della risposta infiammatoria precoce necessaria per avviare la formazione della cicatrice dell’infarto, il ripristino del flusso sanguigno e il conseguente afflusso di cellule infiammatorie nella zona infartuata può migliorare la guarigione del tessuto infartuato e prevenire il rimodellamento ventricolare¹². Inoltre, un’arteria e un letto vascolare

pervi e repleti di sangue possono fornire un'impalcatura di supporto che aiuta a mantenere l'integrità strutturale del miocardio necrotico limitando l'espansione dell'infarto e il rimodellamento ventricolare¹³. Un altro meccanismo proposto suggerisce che la riperfusione tardiva provochi emorragia intramiocardica, edema e necrosi a bande di contrazione, al cui interno persistono i tubi sarcolemici che possono prevenire il collasso del tessuto necrotico¹⁴. Anche la rivascolarizzazione tardiva del miocardio "ibernato" presente all'interno della regione perinfartuale è un possibile beneficio di una riperfusione tardiva¹⁵.

È stato dimostrato inoltre, che il turnover del collagene è più pronunciato nei pazienti con occlusione del vaso responsabile dell'infarto e quindi la sua ricanalizzazione, prevenendo il turnover interstiziale del collagene, può risultare in effetti favorevole¹⁶. Infine, uno studio recente ha riportato un tasso significativamente più alto di apoptosi tra i cardiomiociti in pazienti con occlusione persistente dell'arteria correlata all'infarto¹⁷. Questo aumento dell'apoptosi appare evidente ben oltre la fase acuta dell'infarto miocardico suggerendo che la riperfusione tardiva possa inibire la perdita apoptotica dei cardiomiociti salvati, prevenendo così la progressione verso l'insufficienza cardiaca.

Salvataggio miocardico e riperfusione tardiva mediante PCI

La possibilità che possa essere ottenuto un salvataggio miocardico anche nei pazienti che si presentano tardivamente trattati con PCI è stata valutata in diversi studi utilizzando la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo o la risonanza magnetica cardiaca¹⁸⁻²⁰. Busk et al.¹⁸ hanno analizzato i risultati della tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo eseguita in 396 pazienti con STEMI e hanno dimostrato che i presentatori tardivi (da 12 a 72 h di insorgenza dei sintomi) avevano un indice di salvataggio inferiore (proporzione di area salvata a rischio) rispetto ai presentatori precoci (48% [IQR: dal 23% al 73%] vs. 57% [IQR: dal 42% all'86%]; $p = 0.003$); tuttavia, è stato osservato un salvataggio sostanziale (>50% dell'area a rischio) nel 41% dei presentatori tardivi trattati con angioplastica primaria nonostante l'occlusione totale del vaso responsabile dell'infarto. Gli Autori hanno inoltre rilevato che la dimensione dell'infarto finale e l'indice di salvataggio erano debolmente correlati con la durata dei sintomi (valore $R^2 < 0.10$). Stiermaier et al.¹⁹ hanno confrontato 2 coorti (presentazione precoce [< 12 h di insorgenza dei sintomi] e tardiva [da 12 a 48 h di insorgenza dei sintomi]) che coinvolgevano 186 pazienti con STEMI con simile area a rischio determinata mediante risonanza magnetica cardiaca dimostrando che il salvataggio del miocardio (area a rischio meno dimensione dell'infarto) era significativamente inferiore nei pazienti che si presentavano tardivamente rispetto a quello osservato nei pazienti che si presentavano precocemente. Tuttavia, nei presentatori tardivi si osservava un recupero superiore al 25% dell'area a rischio. Nepper-Christensen et al.²⁰ hanno recentemente analizzato 865 pazienti con STEMI (807 pazienti che presentavano a < 12 h e 58 pazienti che si presentavano a 12-72 h dall'insorgenza dei sintomi) sottoposti a risonanza magnetica cardiaca subito dopo PCI e a 3 mesi di follow-up osservando che il 65% dei pazienti con presentazione tardiva otteneva un sostanziale salvataggio miocardico ≥ 0.50 .

I progressi nella tecnologia e nella disponibilità della risonanza magnetica cardiaca possono consentire la tipizzazione dello stato funzionale del miocar-

dico prima della PCI primaria nei pazienti che si presentano in ritardo realizzando un approccio più personalizzato al trattamento dello STEMI acuto a presentazione tardiva.

Evidenze sull'efficacia dell'angioplastica primaria nello STEMI a presentazione tardiva

Schömig et al.²¹ hanno eseguito il primo studio randomizzato controllato che ha coinvolto 365 pazienti con STEMI arruolati dal 2001 al 2004 dimostrando che una strategia invasiva con l'impiego di stent coronarici e abciximab è in grado di ridurre le dimensioni dell'infarto e la mortalità a 4 anni nei pazienti con STEMI senza sintomi persistenti che si presentavano da 12 a 48 ore dopo l'insorgenza dei sintomi^{21,22}. Al contrario, la riperfusione meccanica molto tardiva (3-28 giorni dopo l'infarto indice) nello studio OAT (Occluded Artery Trial) non ha migliorato la mortalità o la frazione di eiezione del ventricolo sinistro durante il follow-up di 4 anni rispetto alla terapia medica²³. Tuttavia, BRAVE-2 e OAT sono due studi difficilmente comparabili, poiché i pazienti sono stati sottoposti ad angioplastica in 2 finestre temporali molto diverse dall'insorgenza dei sintomi (una mediana di <24 ore contro 8 giorni). Studi di imaging e clinici hanno riportato risultati simili al BRAVE-2, con una riduzione del danno miocardico o un miglioramento dell'esito clinico dopo PCI primaria in pazienti con STEMI che si presentano 12-72 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. Gierlotka et al.²⁴ hanno valutato 2.036 pazienti con STEMI che si sono presentati a 12-24 ore dall'insorgenza dei sintomi e hanno osservato che l'approccio invasivo (esecuzione dell'angioplastica coronarica a 12-24 ore dall'insorgenza dei sintomi) era significativamente associato a un miglioramento clinico a 12 mesi rispetto all'approccio conservativo (trattamento non invasivo o esecuzione di angiografia coronarica a >24 h dall'insorgenza dei sintomi), con un rischio relativo di 0.73. Questi risultati clinici sono stati ulteriormente supportati da studi meccanicistici e di registro che hanno utilizzato la risonanza magnetica cardiaca: mentre il salvataggio miocardico è risultato inferiore nei presentatori tardivi rispetto a quelli precoci, un sostanziale salvataggio miocardico era documentabile anche quando l'angioplastica viene eseguita fra le 12 e le 48 dall'insorgenza dei sintomi¹⁸⁻²⁰. Sulla base di questi studi, le Linee Guida Europee del 2017 raccomandano l'angioplastica primaria nei pazienti instabili che si presentano a 12-24 h dall'insorgenza dei sintomi e che mostrano segni di ischemia in atto (Classe di raccomandazione: I; Livello di evidenza: C) e suggeriscono l'impiego dell'angioplastica primaria di routine per pazienti STEMI stabili che si presentano da 12 a 48 h dall'insorgenza dei sintomi (Classe di raccomandazione: IIa; Livello di evidenza: B)²⁵.

Conclusioni

I pazienti che si presentano tardivamente dopo infarto miocardico acuto rappresentano una popolazione eterogenea e la decisione clinica riguardo al ricorso alla riperfusione meccanica non dovrebbe essere la stessa per tutti. In generale la presentazione tardiva è associata ad una peggiore evoluzione clinica e ad un aumento della mortalità rispetto alla presentazione precoce. L'im-

plementazione di reti integrate efficienti per il trattamento tempestivo dell'infarto miocardico acuto rappresenta il primo obiettivo per migliorare la prognosi di questi pazienti, considerando che i due terzi delle presentazioni tardive sono conseguenti a trasferimenti da centri non dotati di laboratori di emodinamica. La valutazione clinica e la stratificazione del rischio rappresentano fattori cruciali che aiutano nel processo decisionale per la migliore gestione terapeutica dei pazienti con presentazione tardiva. Uno studio clinico randomizzato, numerosi studi meccanicistici e gli studi di registro più recenti^{18, 20-22} sembrano indicare un presunto beneficio della riperfusione meccanica tardiva.

Elementi cruciali nel processo decisionale sono la presenza di instabilità emodinamica o elettrica e segni o sintomi ischemici in atto che fanno pendere la bilancia a favore dell'angioplastica primaria. Tra i pazienti clinicamente stabili e con presentazione tardiva, la valutazione della vitalità miocardica e i test funzionali possono identificare un altro sottogruppo che potrebbe trarre beneficio dall'angioplastica primaria tardiva. Di conseguenza, come raccomandato dalle attuali Linee Guida, i pazienti che sono ancora in fase iniziale di STEMI (12-48 ore) dovrebbero essere sottoposti a PCI. Anche quelli oltre le 48 ore con evidenza di ischemia silente o vitalità dovrebbero essere sottoposti a PCI. I pazienti che sono veramente stabili e asintomatici oltre le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, senza evidenza di ischemia silente o vitalità, possono essere trattati in sicurezza con la terapia medica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Schömig A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:1900-7
- 2) Cerrato E, Forno D, Ferro S, Chinaglia A. Characteristics, in-hospital management and outcome of late acute ST-elevation myocardial infarction presenters. *J Cardiovasc Med* 2017; 18:567-71
- 3) McNair PW, Bilchick KC, Keeley EC. Very late presentation in ST elevation myocardial infarction: Predictors and long-term mortality. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 22:156-9
- 4) Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in latecomer STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997-2017. *Rev Esp Cardiol* 2020; 73:741-8
- 5) Cho KH et al. Long-Term Outcomes of Patients With Late Presentation of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(15):1859-70
- 6) Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342:759-66
- 7) EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sud) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342:767-72
- 8) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56:786-794
- 9) Boersma E, for the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27:779-88

- 10) Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:1160-5
- 11) Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 1993; 88:2426-36
- 12) Hammerman H, Schoen FJ, Braunwald E, Kloner RA. Drug-induced expansion of infarct: morphologic and functional correlations. *Circulation* 1984; 69:611-617
- 13) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319:80-86
- 14) Pirzada FA, Weiner JM, Hood WB Jr. Experimental myocardial infarction. Accelerated myocardial stiffening related to coronary reperfusion following ischemia. *Chest* 1978; 74:190-195
- 15) Kloner RA. Coronary angioplasty: a treatment option for left ventricular remodeling after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:314-316
- 16) Uusimaa P, Risteli J, Niemela M, et al. Collagen scar formation after acute myocardial infarction: relationships to infarct size, left ventricular function, and coronary artery patency. *Circulation* 1997; 96:2565-72
- 17) Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106:1051-54
- 18) Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009; 30:1322-30
- 19) Stiermaier T, Eitel I, de Waha S, et al. Myocardial salvage after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction presenting early versus late after symptom onset. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33:1571-9
- 20) Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, et al. Benefit from reperfusion with primary percutaneous coronary intervention beyond 12 hours of symptom duration in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006842
- 21) Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2865-72
- 22) Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009; 301:487-8
- 23) Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:2395-2407
- 24) Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011; 107:501-8
- 25) Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39:119-77