

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST:  
pazienti afferiti all'UTIC dell'IRCCS San Martino dall'aprile 2019  
al febbraio 2020**

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. Italo Porto*

**Correlatore:**

*Prof. Giovanni Gnecco*

**Candidato:**

*Caterina Rovetto*

Anno accademico 2019-2020



# Indice

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
1.1 <i>DEFINIZIONE DI INFARTO MIOCARDICO.....</i>	3
1.2 <i>INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST (STEMI) .....</i>	6
1.3 <i>EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLO STEMI .....</i>	7
1.4 <i>DIAGNOSI .....</i>	9
1.5 <i>TRATTAMENTO.....</i>	13
1.5.1 <i>Trattamento farmacologico sintomatico .....</i>	13
1.5.2 <i>Terapia riperfusiva .....</i>	14
1.6 <i>INTERVENTO CORONARICO PERCUTANEO.....</i>	15
1.6.1 <i>Aspetti procedurali.....</i>	15
1.6.2 <i>Aspetti farmacologici periprocedurali.....</i>	17
1.7 <i>TERAPIA A LUNGO TERMINE .....</i>	19
1.8 <i>COMPLICANZE .....</i>	20
<b>2. IL TIMING E LE LINEE GUIDA ESC 2017 .....</b>	<b>21</b>
2.1 <i>L'IMPORTANZA DEL FATTORE TEMPO NELLO STEMI .....</i>	21
2.2 <i>IL TIMING NELLE LINEE GUIDA ESC DEL 2017.....</i>	23
2.2.1 <i>Il tempo di ischemia e il ritardo.....</i>	23
2.2.2 <i>Il timing nella scelta della strategia riperfusiva .....</i>	24
2.3 <i>STRATEGIE PER LA RIDUZIONE DEI RITARDI .....</i>	26

<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>29</b>
3.1 <i>DISEGNO DELLO STUDIO</i> .....	29
3.2 <i>OBIETTIVI</i> .....	29
<b>4. RISULTATI</b> .....	<b>30</b>
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	<b>36</b>
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	<b>42</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>45</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 DEFINIZIONE DI INFARTO MIOCARDICO

Per infarto del miocardio si intende una condizione in cui si verifica la morte dei miociti cardiaci (necrosi miocardica) come conseguenza di una importante e prolungata riduzione dell'apporto di ossigeno al muscolo per ridotto/assente flusso coronarico (ischemia miocardica acuta). Espressione della necrosi miocardica è il rilascio e l'incremento in circolo di proteine intracellulari e in particolare delle isoforme cardiache della troponina I o T (che possono essere dosate e che sono miocardiospecifiche). Pertanto, la diagnosi di infarto miocardico richiede il riscontro biomorale di un tipico incremento e/o una graduale diminuzione di un marcatore di danno cardiaco (preferibilmente troponina I o T), in associazione con almeno uno dei seguenti criteri:

- sintomi di ischemia miocardica;
- alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia (sopraslivellamento o sottoslivellamento del tratto ST; comparsa di un blocco di branca sinistra);
- comparsa di onde Q patologiche all'ECG;
- evidenza di perdita di vitalità miocardica o anomalie regionali della contrattilità cardiaca riscontrate con le tecniche di imaging (ecocardiografia, MRI cardiaca);
- riscontro di trombosi coronarica all'angiografia o post-mortem.

Quindi, per poter parlare di infarto del miocardio, in presenza di un contesto clinico caratterizzato da uno o più dei cinque punti sopra riportati, è necessario avere almeno un punto di troponina

patologico, cioè superiore al 99° percentile della popolazione sana di riferimento. Tale condizione è necessaria, ma non sufficiente. Infatti, sono riportate in letteratura molte situazioni in cui si possono verificare degli incrementi di troponina in assenza di infarto miocardico acuto (ad esempio: sepsi, embolia polmonare, scompenso cardiaco, cardioversione elettrica). Questo è il motivo per cui si parla di tipico incremento. In termini probabilistici, la probabilità che un incremento della troponina corrisponda ad un infarto miocardico acuto dipende:

- dall'entità dell'incremento: tanto è maggiore l'incremento, tanto maggiore è la probabilità che si tratti di infarto miocardico;
- dalla cinetica temporale di questo incremento: all'inizio (3-6 ore) i valori di troponina saranno bassi (anche se patologici), nel tempo (12-24 ore) incrementeranno fino a raggiungere un picco (grossolanamente proporzionale all'entità del danno), per poi progressivamente tornare alla norma (nell'arco di 10-12 giorni).

A seconda dell'elemento fisiopatologico che ha determinato l'ischemia miocardica, è possibile identificare cinque tipi di infarto:

- tipo 1: dovuto ad una placca aterosclerotica complicata;
- tipo 2: dovuta a discrepanza tra domanda ed offerta di ossigeno;
- tipo 3: morte improvvisa (riscontro di trombosi coronarica all'autopsia);
- tipo 4 a: dovuto a rivascolarizzazione coronarica;
- tipo 4 b: dovuto alla trombosi di uno stent posizionato precedentemente;
- tipo 5: dovuto a una procedura di rivascolarizzazione cardiocirurgica.

L'infarto miocardico di tipo 1 è la forma più frequente ed è caratterizzata dalla presenza di una placca aterosclerotica coronarica complicata (rottura, fissurazione e/o ulcerazione) con trombosi sovrapposta.

L'infarto miocardico di tipo 2 è una forma invece alquanto eterogenea, caratterizzata da una discrepanza acuta tra domanda di ossigeno da parte del muscolo cardiaco e offerta di ossigeno da parte del flusso sanguigno. Questa discrepanza (per aumento della domanda o per riduzione dell'offerta) si può verificare in una molteplicità di condizioni patologiche. Da un lato, rientrano in questo contesto tutte le malattie coronariche non aterosclerotiche che possono ridurre il flusso coronarico (come la dissezione coronarica spontanea, le coronariti e le forme vasospastiche) o che riducono il trasporto di ossigeno al miocardio in assenza di alterazioni di flusso (come l'anemia, più o meno grave, in presenza di placche aterosclerotiche non complicate e non limitanti il flusso in condizioni basali). Dall'altro, rientrano in questo contesto tutte le condizioni che aumentano il consumo di ossigeno miocardico, per aumento della frequenza cardiaca o per aumento della pressione arteriosa.

L'infarto miocardico di tipo 3 riguarda i casi di morte improvvisa in cui non è possibile eseguire accertamenti diagnostici quali il dosaggio dei marcatori di danno cardiaco o esami strumentali. In questo contesto si fa riferimento al riscontro di trombosi coronarica all'autopsia e si ammette l'eccezione che si possa comunque parlare di infarto miocardico acuto senza evidenza di incremento dei marcatori di danno miocardico.

L'infarto miocardico di tipo 4 è una forma di infarto miocardico acuto legata ad una procedura interventistica. È diviso in due sottotipi: il tipo 4a, legato alla procedura interventistica coronarica che può determinare un danno miocardico per sua stessa natura (ad esempio per chiusura di piccoli rami collaterali o per embolizzazione distale di materiale aterotrombotico), anche in assenza di alcuna complicanza; il tipo 4b, legato a una temibile (anche se abbastanza rara) complicanza della rivascolarizzazione coronarica percutanea, quale la trombosi di stent. Nei casi di infarto miocardico di tipo 4, il livello di troponina a cui si fa corrispondere la presenza di danno miocardico deve essere superiore di almeno 5 volte il 99° percentile del metodo usato.

L'infarto miocardico di tipo 5 è una forma di infarto miocardico acuto legata ad una procedura di rivascolarizzazione cardiocirurgica (cioè, successiva ad un intervento di bypass aorto-coronarico). Nei casi di infarto miocardico di tipo 5, il livello di troponina a cui si fa corrispondere la presenza di danno miocardico deve essere superiore di almeno 10 volte il 99° percentile del metodo usato.

## 1.2 INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST (STEMI)

Per permettere un trattamento precoce, quale la terapia ripercusiva, è pratica d'uso definire come STEMI i pazienti che presentano discomfort toracico persistente o altri sintomi suggestivi di ischemia ed elevazione del tratto ST al punto J in almeno due derivazioni contigue. Generalmente lo STEMI sottende una placca aterosclerotica complicata, con sovrapposta una trombosi occlusiva che arresta il flusso coronarico (infarto miocardico di tipo 1). Perciò, in assenza di adeguata e tempestiva

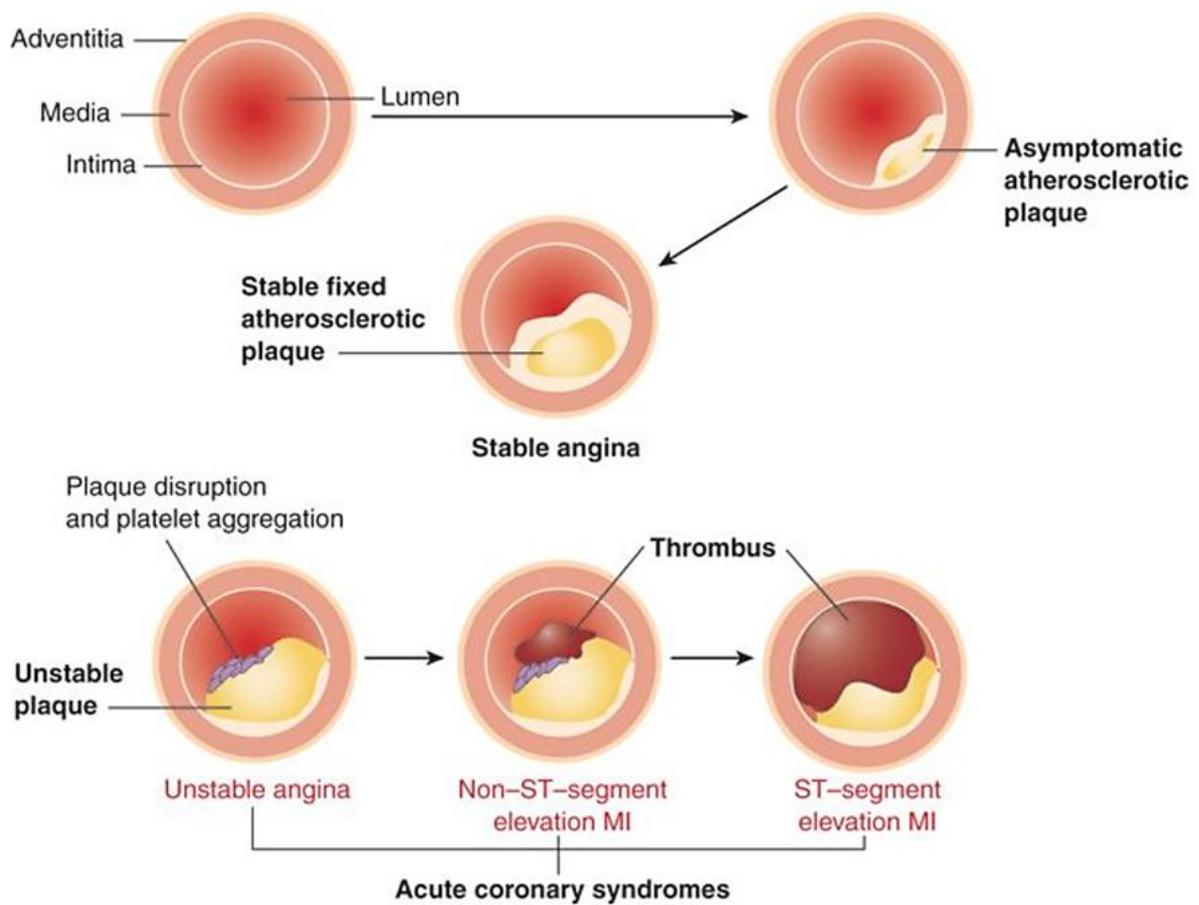
rivascolarizzazione, il danno che progressivamente viene ad instaurarsi diventerà transmurale ed irreversibile.

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLO STEMI

In Europa, negli ultimi tre decenni, si è assistito ad una riduzione della mortalità legata a sindromi coronariche acute (SCA) grazie ad un miglioramento delle fasi diagnostiche e terapeutiche. Nonostante ciò, le sindromi coronariche acute restano la principale causa di morte al mondo e la loro frequenza è in aumento. Il tasso d'incidenza di STEMI in Europa varia da 43 a 144 per 100.000 abitanti all'anno, con una maggiore incidenza nei giovani rispetto agli anziani e con maggiore incidenza nell'uomo rispetto alla donna. Mentre sotto i 60 anni di età le SCA si manifestano da tre a quattro volte più frequentemente nell'uomo, al di sopra dei 75 anni le donne rappresentano la maggioranza dei pazienti. La mortalità nel paziente STEMI dipende da numerosi fattori, tra i quali l'età avanzata, la classe Killip, il ritardo nella diagnosi e nel trattamento, la presenza di una rete di emergenza per il trattamento dello STEMI, la storia di un pregresso IMA, il diabete mellito, l'insufficienza renale, il numero di coronarie interessate, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF). Nonostante il sostanziale miglioramento nella diagnosi e nel trattamento dello STEMI, la mortalità resta comunque importante. A livello europeo infatti la mortalità intraospedaliera si attesta tra il 4 e il 12%, mentre ad un anno si attesta attorno al 10%.

Fisiopatologicamente, lo STEMI è causato, nella gran parte dei casi, da un trombo su placca che determina l'occlusione completa del vaso (infarto miocardico di tipo 1). Meno frequentemente lo

STEMI può essere causato da un embolo coronarico, da anomalie congenite, da spasmo coronarico o da patologie sistemiche, in particolare infiammatorie. L'interessamento di parete nello STEMI è trasmurale, ovvero a tutto spessore, mentre nel NSTEMI, in cui la trombosi è di tipo non occlusivo, viene interessata solo la porzione subendocardica del miocardio.



## 1.4 DIAGNOSI

La diagnosi si basa principalmente sulla clinica e sulla valutazione elettrocardiografica. Dal punto di vista clinico il dolore è il sintomo di presentazione più comune. Alcune caratteristiche lo rendono suggestivo per ischemia miocardica:

- tipo di dolore: solitamente è descritto come oppressivo, costrittivo o come una “sensazione di peso”. Meno frequentemente è descritto invece come urente o come un bruciore, infine può avere delle caratteristiche non ben definite, in tal caso il paziente riferisce un “fastidio” al petto;
- sede ed irradiazione: nella maggior parte dei casi è retrosternale ma può essere anche localizzato all’epigastrio o in regione interscapolare, con possibile irradiazione al collo e alla mandibola o agli arti superiori (più frequentemente al lato ulnare dell’arto superiore sinistro);
- esordio e durata: è un dolore improvviso, prolungato, per definizione di durata superiore ai 20 minuti. Non recede, anche se può attenuarsi, con la somministrazione di nitroderivati sublinguali e se si presenta durante uno sforzo, non regredisce con la cessazione dell’attività fisica;
- sintomi associati: spesso il dolore è accompagnato da manifestazioni neurovegetative quali diaforesi, astenia, nausea e/o vomito, malessere generalizzato, ansia e senso di morte imminente.

In altri casi invece, indipendentemente dalla presenza del dolore, all’esordio si può avere perdita di coscienza, stato confusionale, caduta pressoria inspiegabile, comparsa di un’aritmia o astenia

profonda. Le presentazioni atipiche sono più frequenti nell'anziano e nel sesso femminile (ad esempio un dolore epigastrico che mima un quadro di addome acuto). Nel caso in cui la clinica evochi una sottostante ischemia miocardica deve essere eseguito il più precocemente possibile un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni. I criteri per porre la diagnosi di STEMI sono:

- sopraslivellamento del tratto ST, misurato a partire dal punto J, in 2 o più derivazioni contigue  $\geq 2,5$  mm in maschi di età inferiore ai 40 anni;  $\geq 2$  mm se superiore ai 40 anni;  $\geq 1,5$  mm nelle femmine nelle derivazioni  $V_2-V_3$  e/o  $\geq 1$  mm nelle altre derivazioni;
- sopraslivellamento del tratto ST, misurato a partire dal punto J, nelle derivazioni destre  $V_3R-V_4R$  nell'infarto del ventricolo destro;
- sottoslivellamento del tratto ST nelle derivazioni  $V_1-V_3$  in presenza di onde T positive e sopraslivellamento del tratto ST  $\geq 0,5$  mm nelle derivazioni  $V_7-V_9$  nel caso di infarto posteriore.

Vi possono essere però alcuni contesti particolari, tra questi:

- Blocco di branca sinistro (BBs): in questo caso la diagnosi di IMA è più difficoltosa, per questo sono stati sviluppati degli algoritmi per agevolare il medico nella diagnosi (criteri di Sgarbossa). Uno dei migliori indicatori è la presenza di sopraslivellamento concorde del tratto ST  $\geq 1$  mm in derivazioni con QRS positivo;
- Ritmo da pacemaker ventricolare: si presenta con i medesimi criteri del BBs nel caso di pacing ventricolare destro;

- Infarto miocardico posteriore isolato: sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 0,5$  mm in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> e sopraslivellamento del tratto ST  $\geq 0,5$  mm in V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>;
- Ischemia miocardica per occlusione del tronco comune o malattia multivasale: si presenta con sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm in 8 o più derivazioni associato a sopraslivellamento del tratto ST in aVR e/o V<sub>1</sub>. Questi criteri sono suggestivi soprattutto se il paziente si presenta con instabilità emodinamica.

Alcuni soggetti possono presentare uno STEMI anche se all'ECG non viene evidenziato il sopraslivellamento del tratto ST, questo può accadere quando il paziente viene valutato in fase molto precoce dall'esordio dei sintomi. In questi casi un'onda T iperacuta può precedere temporalmente il sopraslivellamento del tratto ST. Altri casi in cui può essere assente l'elevazione del tratto ST sono l'ostruzione della coronaria circonflessa o di un graft venoso, in questi pazienti l'aggiunta di derivazioni quali V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub> può aiutarci a porre la diagnosi.

In base alla sede dell'infarto, e quindi al vaso coinvolto, le alterazioni elettrocardiografiche si troveranno in derivazioni diverse:

- il danno della parte anteriore di solito è causato da occlusione della coronaria discendente sinistra e si riflette in alterazioni ischemiche nelle derivazioni V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>. Quando le alterazioni sono visibili solo in V<sub>1</sub> e V<sub>2</sub>, si è in presenza di un infarto antero-settale. Quando sia le derivazioni anteriori (V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>) che quelle laterali (V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>) mostrano segni di ischemia, ciò indica un danno antero-laterale. Altre combinazioni sono possibili (infarto antero-basale e apicale);

- il danno della parete laterale il più delle volte è causato da occlusione dell'arteria circonflessa sinistra e le modificazioni ECG si osservano nelle derivazioni laterali di sinistra: I, aVL, V<sub>5</sub> e V<sub>6</sub>;
- l'infarto inferiore interessa la superficie diaframmatica del cuore. Il più delle volte è causato da occlusione dell'arteria coronarica destra o del suo ramo discendente. Le caratteristiche alterazioni elettrocardiografiche dell'infarto possono essere viste nelle derivazioni inferiori: II, III e aVF;
- l'infarto posteriore interessa invece la superficie posteriore del cuore ed è in genere causato da occlusione della coronaria destra. La diagnosi può essere posta cercando le modifiche reciproche (ovvero speculari) nelle derivazioni anteriori, soprattutto in V<sub>1</sub> e V<sub>2</sub>.

Sebbene la definizione di infarto miocardico acuto necessiti della valutazione dei marcatori biochimici di danno miocardico, in queste condizioni la clinica e l'elettrocardiogramma sono sufficienti per porre un elevato sospetto diagnostico e per sottoporre il paziente alla terapia farmacologica e/o non farmacologica volta ad ottenere la riperfusione coronarica. Ciò nonostante, è consigliato eseguire il prima possibile un prelievo per valutare i marcatori biochimici di danno miocardico ad ulteriore sostegno della diagnosi. L'attesa del referto non deve comunque in ogni caso ritardare la terapia riperfusiva. Tra i marcatori, le troponine miocardio-specifiche (TnI e TnT) sono le più importanti. Infatti, mentre la TnC è presente sia nel miocardio che nel muscolo scheletrico, le TnI e TnT sono presenti solo nel cuore e rappresentano marcatori specifici e sensibili per il riconoscimento del danno miocardico. Il loro dosaggio con metodi ultrasensibili consente la conferma laboratoristica del sospetto clinico già entro le prime 3 ore dopo l'esordio dei sintomi a meno che l'estensione della lesione miocardica non sia estremamente limitata (necrosi focale). Il picco viene raggiunto dopo 8-

12 ore e rimangono elevate per 10-12 giorni. Mentre nello STEMI i livelli di troponine miocardio-specifiche possono aumentare di molte volte, nel sangue di un soggetto sano queste sono praticamente assenti. Altri marcatori biochimici di danno miocardico, seppur meno specifici, sono la mioglobina, la latticodeidrogenasi (LDH) e la creatinichinasi-MB (CK-MB).

L'ecocardiografia è un'indagine strumentale ripetibile nel tempo e permette di identificare le discinesie regionali dei ventricoli, confermando così la presenza di ischemia acuta in caso di IMA con ECG non significativo, anche se vi può essere difficoltà nell'evidenziare ischemie di piccole dimensioni e le caratteristiche di acuzie delle alterazioni. È sicuramente utile per la diagnosi di infarto del ventricolo destro e per verificare la presenza di dissezione aortica, lesioni valvolari, difetti settali, trombi e versamenti pericardici.

## 1.5 TRATTAMENTO

### 1.5.1 *Trattamento farmacologico sintomatico*

Nel paziente con STEMI è necessario controllare tre sintomi importanti: dolore, dispnea e ansietà. Le ultime linee guida ESC 2017 sottolineano l'importanza del controllo del dolore, non solo per alleviare la sofferenza del paziente ma anche per ridurre l'attività del sistema nervoso simpatico, il quale determinando vasocostrizione aumenta il lavoro cardiaco. A tal fine, i farmaci più utilizzati sono i nitrati e gli oppioidi (morfina). La nitroglicerina viene somministrata a livello sublinguale al dosaggio di 0,4 mg ogni 5 minuti, fino ad un massimo di 3 dosi, in base a quanto consentito dai valori di pressione arteriosa sistolica. I nitrati hanno effetti emodinamici in quanto riducono il precarico grazie

alla dilatazione del distretto venoso, vasodilatano le coronarie con aumento del flusso nei vasi adiacenti al sito di rottura della placca e, in minor misura, inducono vasodilatazione arteriosa sistemica. L'uso dei nitrati è da evitare in caso di PAS  $\leq$  90 mmHg, specie se associata a bradicardia e sospetto di scompenso ventricolare destro, per i possibili effetti deleteri di un'inappropriata riduzione del precarico in queste evenienze. Ricordiamo inoltre che l'utilizzo della morfina, in pazienti suscettibili, potrebbe ostacolare l'azione dei farmaci antiaggreganti (prasugrel, clopidogrel e ticagrelor) utilizzati nella gestione dello STEMI. L'uso routinario di ossigeno non è indicato, le linee guida consigliano infatti il suo utilizzo solo quando la SaO<sub>2</sub> è  $\leq$ 90%, ovvero quando la PaO<sub>2</sub> è  $\leq$ 60 mmHg. La saturazione d'ossigeno deve essere mantenuta tra il 94 e il 98% (nel paziente con BPCO tra l'88 e il 92%). In aggiunta, se il paziente dovesse risultare particolarmente ansioso, si può utilizzare una benzodiazepina per controllare l'ansietà.

### 1.5.2 *Terapia riperfusiva*

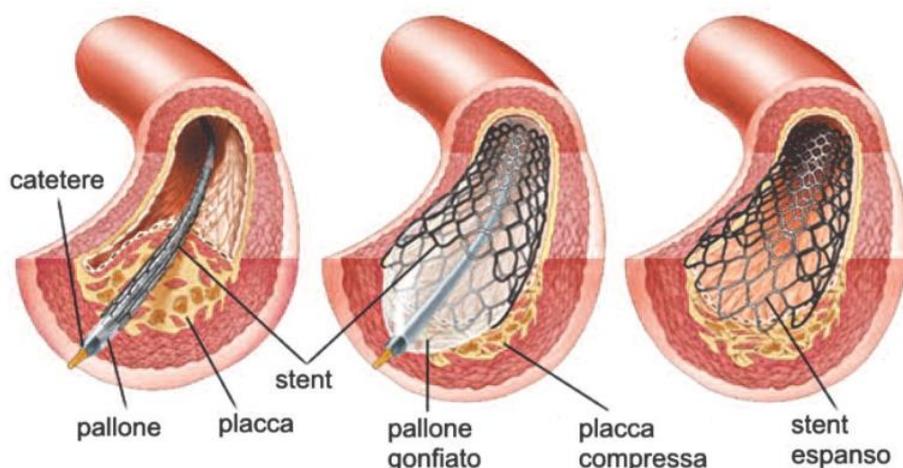
Secondo le linee guida ESC del 2017, la terapia riperfusiva è indicata in tutti i pazienti con sintomi di ischemia insorti da meno di 12 ore e con persistente sopraslivellamento del tratto ST. La PCI (Percutaneous Coronary Intervention) primaria è la strategia preferita nel caso in cui non siano trascorse più di 12 ore dall'esordio dei sintomi, e si deve aspirare ad eseguirla con un ritardo massimo di 120 minuti dalla diagnosi di STEMI e deve essere effettuata da un team esperto. Per PCI primaria s'intende il trattamento endovascolare urgente con palloni, stent o altri device eseguita sull'arteria occlusa in assenza di precedente trattamento fibrinolitico. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che, quando eseguita da operatori esperti in centri specializzati, la PCI primaria è superiore alla fibrinolisi se si considera la mortalità, il reinfarto e l'ictus ed è associata a migliore

prognosi clinica, sia a breve che a lungo termine. Nel caso in cui, invece, non possa essere assicurata l'esecuzione della PCI primaria entro 120 minuti dalla diagnosi, viene scelta la fibrinolisi. Il bolo dovrebbe essere somministrato entro 10 minuti dalla diagnosi di STEMI, in pazienti che non presentano controindicazioni al trattamento. Dopo la somministrazione del farmaco, il paziente deve essere rapidamente trasferito presso un centro idoneo per poter eseguire una PCI di salvataggio in caso di fallimento della terapia farmacologica o comunque una PCI diagnostica. I farmaci utilizzati sono attivatori del plasminogeno tissutale (tenecteplase, alteplase, reteplase), che attivando il plasminogeno tissutale, determinano la degradazione della fibrina e quindi la lisi del trombo. Tale approccio è quindi controindicato in alcune situazioni, come ad esempio in pazienti con pregressa emorragia intracranica o ictus ischemico nei sei mesi precedenti, neoplasia cerebrale o dissecazione aortica.

## 1.6 INTERVENTO CORONARICO PERCUTANEO

### 1.6.1 *Aspetti procedurali*

Con la riperfusione coronarica di tipo interventistico, ovvero l'angioplastica coronarica, l'occlusione coronarica viene superata attraverso il passaggio di un filo guida e la riperfusione avviene mediante



gonfiaggio di un palloncino (angioplastica) e il posizionamento, nella gran parte dei casi, di uno o più dispositivi che mantengono pervio il vaso (stent).

L'accesso al sistema arterioso del paziente può avvenire attraverso l'arteria radiale o femorale. Tra i due l'accesso radiale è il preferibile, infatti, in più studi, è stato osservato come questo sia meno associato al rischio di sviluppare complicanze. Tra questi, nello studio MATRIX sono stati reclutati 8404 pazienti con SCA (48% STEMI) i quali venivano in maniera randomizzata assegnati all'accesso radiale o femorale. Dai risultati di questo studio risulta evidente come i primi presentassero minor rischio di complicanze quali il sanguinamento nel sito di ingresso, complicanze vascolari, necessità di trasfusione. Inoltre, viene osservata una minore mortalità nei pazienti sottoposti ad accesso radiale, a conferma di quanto evidenziato in altri studi svolti su tale ambito. Nella maggioranza dei casi, in corso di PCI primaria, viene posizionato uno o più stent, in quanto la sua presenza permette di ridurre il rischio di nuova occlusione del vaso. Lo stent è infatti un sistema cilindrico di maglie compresse su un palloncino da angioplastica, quando il palloncino viene gonfiato questo si apre e aderisce alla

parete del vaso in modo da mantenerlo pervio. I DES (drug eluting stent) sono stent medicati, ovvero rilasciano farmaci citostatici che hanno lo scopo di antagonizzare la ristenosi del vaso, questi sono più utilizzati rispetto ai BMS (bare metal stent) ovvero agli stent non medicati. In effetti, l'utilizzo dei DES è associato a un minor rischio di reintervento di rivascolarizzazione sul vaso colpito. Nel caso in cui il paziente presentasse malattia multivasale (50% dei casi circa), le ultime linee guida indicano che il trattamento dei vasi non culprit non dovrebbe avvenire contemporaneamente a quello all'IRA (infarct-related artery), ma in elezione durante il ricovero. Contestuale all'approccio angiografico è la valutazione del flusso nell'arteria culprit, classificato mediante la scala descrittiva quantitativa TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) o sistema di gradazione della trombolisi dell'infarto miocardico. La stratificazione inizia dal grado 0, espressione di occlusione completa, fino al grado 3 che indica la riperfusione completa, corrispondente all'obiettivo della terapia riperfusoria.

### *1.6.2 Aspetti farmacologici periprocedurali*

I pazienti sottoposti a PCI vengono trattati con terapia medica antiaggregante e anticoagulante. Questi farmaci possono essere somministrati anche a livello extraospedaliero quando il paziente viene soccorso sul territorio. Questa terapia consta nella DAPT (dual antiplatelet therapy) ovvero l'associazione di aspirina e di un inibitore del recettore  $P_2Y_{12}$ , ed una terapia anticoagulante. L'acido acetilsalicilico agisce inibendo il trombossano  $A_2$  e può essere somministrato per via orale o endovenosa. La dose orale è di 150-300 mg mentre quella endovenosa è di 75-150 mg. Le linee guida sottolineano l'importanza di somministrare l'aspirina il più precocemente possibile nei pazienti privi

di controindicazioni. Tra i farmaci inibitori del recettore  $P_2Y_{12}$ , il ticagrelor e il prasugrel sono preferibili al clopidogrel, in quanto hanno un inizio di azione più rapido ed una maggior potenza antiaggregante oltre ad essere associati ad un miglior outcome. Ticagrelor viene somministrato con una dose di carico di 180 mg e un mantenimento di 90 mg due volte al giorno per via orale, mentre prasugrel viene somministrato con un carico di 60 mg e una dose di mantenimento di 10 mg al giorno, sempre per via orale. Se questi non sono disponibili o controindicati viene utilizzato il clopidogrel alla dose di 600 mg per via orale con un mantenimento di 75 mg al giorno. Cangrelor è invece un inibitore reversibile del recettore  $P_2Y_{12}$  a somministrazione endovenosa, con una latenza di azione ed emivita molto brevi, può essere usato nel paziente sottoposto a PCI che non sia stato pretrattato con  $P_2Y_{12}$  inibitori, oppure nel soggetto non in grado di assorbire  $P_2Y_{12}$  inibitori orali. In generale l'uso degli inibitori del recettore  $P_2Y_{12}$  deve essere cauto nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento. Per quanto riguarda gli inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide), la loro somministrazione pre-coronarografia non è raccomandata, ma possono essere usati come terapia di salvataggio in caso di evidenza angiografica di un trombo di elevate dimensioni oppure in caso di flusso intrarterioso lento o assente o ancora in caso di complicanze trombotiche. Per quanto concerne il trattamento anticoagulante, la scelta ricade tra l'eparina non frazionata (UFH), l'enoxaparina e la bivalirudina. Il farmaco più usato è l'eparina non frazionata, con bolo iniziale pari a 70-100 U/Kg, mentre la bivalirudina viene utilizzata in pazienti che sviluppano trombocitopenia eparina indotta e nei soggetti con elevato rischio di sanguinamento.

## 1.7 TERAPIA A LUNGO TERMINE

Un ruolo chiave nella prevenzione secondaria è svolto dal cambiamento dello stile di vita, tra cui la cessazione del fumo, la perdita di peso, il controllo glicemico e della pressione arteriosa, un'adeguata attività fisica, una dieta iposodica ed ipolipidica. Tutti i pazienti dovrebbero essere affidati, al momento della dimissione, a un centro di riabilitazione cardiologica (degenziale o ambulatoriale, in base alle caratteristiche del paziente) dove il paziente possa essere seguito per il primo periodo post-dimissione, in modo da aggiustare la terapia farmacologica e educare il soggetto ad uno stile di vita corretto e insegnandogli progressivamente ad eseguire un corretto e regolare esercizio fisico. Nei pazienti sottoposti a PCI, l'aspirina, alla dose di 75-100 mg/die, viene continuata indefinitamente, associata ad un inibitore del recettore  $P_2Y_{12}$  per la durata di 12 mesi. Se il paziente presenta fattori di rischio per sanguinamento gastroenterico a questi viene associato un inibitore di pompa protonica (PPI). Se presente insufficienza cardiaca e/o una  $LVEF \leq 40\%$ , è indicata l'aggiunta di un beta bloccante orale, nel caso in cui non vi siano controindicazioni al suo utilizzo (BAV di II-III grado, instabilità emodinamica, insufficienza cardiaca acuta, severa bradicardia). Le statine hanno indicazione in tutti i pazienti, queste interferiscono con la sintesi del colesterolo e vengono somministrate il prima possibile per essere poi proseguite nel tempo. L'obiettivo è di ridurre il colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dl o di raggiungere una riduzione di almeno il 50% se i valori di LDL-C sono 70-135 mg/dl. Se il paziente presenta intolleranza alla statina questa può essere sostituita dall'ezetimibe, il quale inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo. Questo trova utilizzo anche in associazione alla statina, qualora questa non fosse sufficiente a raggiungere il target stabilito. L'ACE inibitore, o in alternativa il sartano (antagonista del recettore dell'angiotensina II), è indicato in presenza di  $LVEF \leq 40\%$ ,

ipertensione, diabete mellito o infarto anteriore e dovrebbe essere iniziato entro le 24 ore dall'evento. L'uso del sartano è giustificato quando l'ACE inibitore non è tollerato dal paziente. Infine, gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi sono indicati in caso di LVEF $\leq$ 40%, insufficienza cardiaca o diabete mellito.

## 1.8 COMPLICANZE

Le complicanze dello STEMI si possono distinguere in tre gruppi: emodinamiche, aritmiche e meccaniche. Le complicanze emodinamiche variano a seconda dell'estensione dell'area necrotica, della conseguente disfunzione ventricolare sinistra e dalle preesistenti condizioni cliniche. Lo spettro clinico dei vari gradi di disfunzione ventricolare sinistra può comprendere:

- lo scompenso cardiaco asintomatico (congestione polmonare solo strumentale);
- lo scompenso cardiaco sintomatico (con presenza di dispnea a riposo fino al quadro di edema polmonare acuto);
- lo shock cardiogeno (deficit di pompa severo che causa ipotensione importante con scarsa perfusione tissutale ed aumento dell'acido lattico).

La riduzione del flusso ematico con shift del metabolismo miocardico, conseguente all'ischemia, da aerobio ad anaerobio e il rilascio di catecolamine circolanti rappresentano il substrato per l'innescamento di aritmie ipercinetiche ventricolari potenzialmente letali (fibrillazione ventricolare e tachicardia ventricolare). Aritmie ventricolari meno minacciose, ma talvolta preludio di aritmie più gravi, possono andare dalle semplici extrasistoli ventricolari isolate alle tachicardie ventricolari non sostenute

(inferiori ai 30 secondi). Si possono verificare anche aritmie ipercinetiche sopraventricolari, come la fibrillazione atriale o il flutter atriale, che hanno un'incidenza in corso di infarto miocardico acuto del 10-15%. Oltre alle aritmie ipercinetiche possono verificarsi delle aritmie ipocinetiche per interessamento ischemico delle vie di conduzione a vari livelli, provocando rallentamenti della conduzione (blocchi di conduzione atrio-ventricolare) e nella propagazione dello stimolo elettrico (blocco di branca destra e sinistra). Le complicanze meccaniche, in netta riduzione in seguito all'introduzione della PCI primaria, possono consistere in una rottura di un muscolo papillare, rottura del setto interventricolare o rottura della parete libera. Necessitano di un precoce riconoscimento e sono più frequenti nei primi giorni dopo l'IMA. A livello pericardico si possono presentare tre tipi di complicanze, la pericardite precoce associata all'infarto (ovvero epistenocardica), la pericardite tardiva o sindrome di Dressler e il versamento pericardico.

## 2. IL TIMING E LE LINEE GUIDA ESC 2017

### 2.1 L'IMPORTANZA DEL FATTORE TEMPO NELLO STEMI

Nella gestione dello STEMI risulta fondamentale la precocità della diagnosi e il conseguente trattamento ripercussivo, al fine di rimuovere l'ostruzione al flusso coronarico il prima possibile dall'inizio dei sintomi. Questo permette di salvare quella porzione di miocardio che è in sofferenza ischemica ma che non è ancora andata in contro a necrosi. Ben noto è infatti lo slogan "il tempo è muscolo" che sottolinea come la necrosi miocardica sia un fenomeno tempo dipendente. Tra gli studi che hanno dimostrato come una precoce rivascolarizzazione sia in grado di ridurre l'estensione

dell'infarto e migliorare la prognosi dei pazienti a breve e lungo termine ricordiamo lo studio "Time to Reperfusion and Myocardial Salvage" di Francone et al, in cui viene dimostrato come i pazienti riperfusi entro 90 minuti dall'inizio della sintomatologia presentino una minore estensione dell'area infartuata e un minor danno microvascolare, con una maggior quota di miocardio salvabile, mentre in caso di riperfusione oltre i 90 minuti dall'insorgenza dei sintomi si osservi una minore presenza ed estensione del miocardio recuperato. Nello studio si sottolinea come il ritardo della riperfusione non influenzi solo la presenza e l'estensione dell'area infartuata ma anche l'occlusione microvascolare (MVO) con impatto sulla mortalità e morbilità cardiaca. Dai risultati dello studio "Time and Mortality in Primary Angioplasty" di De Luca et al, si osserva come ogni minuto di ritardo nel ripristino del flusso coronarico influisca in modo negativo sulla prognosi del paziente, sia per quanto riguarda la terapia trombolitica che angioplastica. Per 30 minuti di ritardo nella rivascolarizzazione, considerati a partire dall'esordio dei sintomi, la mortalità ad un anno aumenta del 7,5%. Infine, lo studio CAPTIM evidenzia come il tempo dall'insorgenza dei sintomi dovrebbe essere un fattore considerato al momento della scelta della terapia riperfusiva più idonea. In particolare, la trombolisi preospedaliera dovrebbe essere preferita alla PCI nei pazienti trattati entro 2 ore dall'esordio dei sintomi, in relazione alle numerose dimostrazioni che supportano la miglior efficacia della trombolisi quanto più questa sia precoce. Pare quindi evidente l'importanza di definire dei limiti di tempo entro cui debbano essere effettuati gli interventi, questi sono riportati nelle linee guida ESC 2017 e ogni centro dovrebbe aspirare a rientrare in questi intervalli temporali per garantire al paziente il miglior outcome possibile.

## 2.2 IL TIMING NELLE LINEE GUIDA ESC DEL 2017

### 2.2.1 *Il tempo di ischemia e il ritardo*

Nelle linee guida della European Society of Cardiology (ESC) del 2017 inerenti allo STEMI, possiamo identificare due *delays*, ovvero ritardi:

- il ritardo del paziente, ossia il tempo che intercorre fra l'esordio dei sintomi e la chiamata al servizio di emergenza territoriale (EMS) oppure l'autopresentazione al pronto soccorso. Per ridurre il più possibile tale ritardo è bene sensibilizzare la popolazione affinché sia in grado di riconoscere i sintomi dell'IMA e in tal caso contattare il più precocemente possibile il servizio di emergenza territoriale.
- il ritardo del sistema, che origina dal momento in cui il paziente viene preso in carico dal dipartimento di emergenza, ovvero da quando il paziente si presenta in pronto soccorso o contatta il sistema di emergenza territoriale. Questo è un indicatore di qualità dell'ambito della valutazione di efficienza di cura.

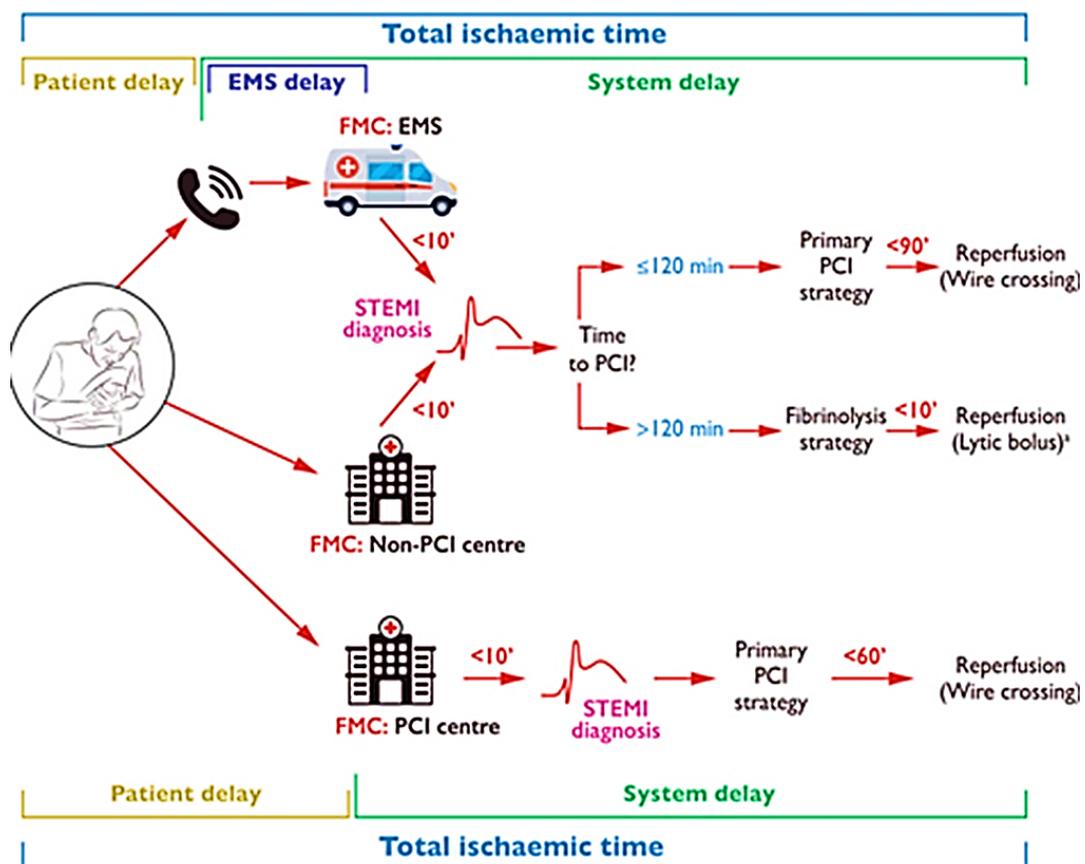
La somma di questi due ritardi determina il *total ischaemic time*, ovvero il tempo totale che trascorre dall'esordio dei sintomi all'esecuzione della terapia ripercussiva. Le linee guida pongono un ritardo massimo di 10 minuti dal momento del *first medical contact* (FMC) alla diagnosi elettrocardiografica di STEMI, indipendentemente dalla modalità di presentazione del paziente. Nel caso in cui il paziente sia stato soccorso sul territorio è compito del personale del 118 allertare il più precocemente possibile il laboratorio di angioplastica e/o unità coronarica così da ridurre il ritardo del sistema. Inoltre, è stato dimostrato un risparmio di circa 20 minuti quando si bypassi il pronto soccorso e si

acceda direttamente alla sala di emodinamica a patto che questa sia stata precedentemente avvisata dell'arrivo del paziente. Se il paziente dovesse accedere direttamente ad un pronto soccorso di un centro senza disponibilità di PCI è stabilito come tempo massimo tra l'entrata e l'uscita del paziente verso un centro PCI inferiore o uguale a 30 minuti.

### *2.2.2 Il timing nella scelta della strategia riperfusiva*

La PCI primaria, ovvero l'angioplastica coronarica del vaso ostruito non preceduta da trattamento fibrinolitico, è la strategia riperfusiva preferibile se sono trascorse meno di 12 ore dall'inizio dei sintomi, a patto che venga eseguita entro 120 minuti dalla diagnosi di STEMI e da personale qualificato. Quindi, nel caso in cui il paziente fosse stato soccorso sul territorio o si fosse recato autonomamente presso il pronto soccorso di un centro non-PCI, una volta posta la diagnosi, deve essere immediatamente valutata la possibilità, sfruttando il sistema di network, di eseguire l'angioplastica coronarica entro 120 minuti. Questo è infatti il limite di tempo che è ragionevole poter aspettare per avere i vantaggi dell'angioplastica rispetto alla fibrinolisi, la quale ha il vantaggio di poter essere eseguita in qualunque luogo e in breve tempo. Se questo è ritenuto possibile, il paziente viene rapidamente trasferito presso il centro PCI più vicino, in cui verrà sottoposto ad angioplastica, auspicabilmente entro 90 minuti dalla diagnosi; in caso contrario verrà effettuata fibrinolisi con successivo trasporto verso il centro PCI più vicino. La fibrinolisi, quando risulti essere il trattamento di scelta, dovrebbe essere eseguita idealmente entro 10 minuti dalla diagnosi di STEMI. Qualora il trattamento fibrinolitico dovesse fallire, ossia trascorsi 60-90 minuti dalla somministrazione del bolo

la risoluzione del sovraslivellamento del tratto ST è inferiore al 50%, oppure nel caso in cui si presentasse instabilità emodinamica o elettrica, un peggioramento dell'ischemia o persistente dolore toracico, vi è indicazione alla *rescue PCI*, ovvero ad un'angioplastica coronarica di salvataggio. Viceversa, in caso di successo è posta indicazione ad eseguire una *routine early PCI strategy*, preferibilmente tra le 2 e le 24 ore dalla somministrazione del bolo. Infine, nel caso in cui il paziente si presenti autonomamente presso un centro PCI, in seguito alla diagnosi di STEMI, questo dovrebbe essere sottoposto ad angioplastica coronarica in un tempo non superiore ai 60 minuti.



## 2.3 STRATEGIE PER LA RIDUZIONE DEI RITARDI

Le linee guida forniscono specifiche raccomandazioni organizzative volte al risparmio del tempo e strumenti pratici per la realizzazione delle strategie proposte. Tra queste, per assicurare l'ottimale gestione del paziente con STEMI deve essere presente un sistema di rete (*network*) per l'emergenza tra ospedali e territorio, connessi da un adeguato sistema di trasporto, principalmente ambulanze ed elicotteri. L'obiettivo di questo sistema è quello di fornire la migliore strategia di riperfusione per il singolo paziente in relazione alla latenza di presentazione e ai tempi necessari per il trattamento riperfusivo al fine di ridurre mortalità, complicanze precoci e tardive e disabilità residua.

I presidi ospedalieri vengono infatti distinti in due tipologie, definendoli:

- centri "HUB": se dotati di UTIC con emodinamica h 24, ovvero in grado di eseguire un'angioplastica 24 ore su 24 (centri PCI);
- centri "SPOKE": se dotati di UTIC senza emodinamica, questi trasferiranno quindi i pazienti che necessitano di angioplastica ai centri "HUB" (centri non-PCI).

Al fine di ridurre il ritardo del paziente risulta importante sensibilizzare la popolazione al riconoscimento dei sintomi dell'infarto miocardico e in tal caso contattare il più precocemente possibile il servizio di emergenza territoriale (EMS). Questa appare l'opzione più appropriata per evitare inutili ritardi, che si presenterebbero ad esempio nel caso in cui il paziente dovesse contattare, non il 112, ma il medico di medicina generale oppure nel caso in cui si autopresentasse al pronto soccorso di un centro non-PCI. Ruolo fondamentale viene svolto dal servizio di emergenza territoriale, il quale definisce la diagnosi, presta i primi soccorsi ed attua il trasporto del malato presso

il centro idoneo più vicino. Il personale deve quindi essere qualificato, in modo da saper riconoscere e gestire il paziente con infarto miocardico. Cruciale è l'esecuzione dell'elettrocardiogramma a dodici derivazioni, il cui tracciato potrà essere interpretato dal personale stesso oppure inviato via GPRS alla Cardiologia più vicina, in modo che un cardiologo possa interpretarlo. Nel caso in cui venga posta diagnosi di STEMI il paziente sarà trasportato al centro PCI più vicino, mentre in caso contrario sarà trasportato al pronto soccorso più vicino. In questo modo il paziente con STEMI non viene trasportato all'ospedale più vicino ma al centro PCI più vicino. Vengono quindi ridotti i tempi per ottenere la riperfusione coronarica. Oltre ad un personale preparato pare evidente che le ambulanze debbano essere adeguatamente equipaggiate con registratori ECG e defibrillatori. Molti studi clinici hanno cercato di evidenziare la criticità nella gestione dei ritardi, considerando sia quello del paziente che quello del sistema. Tra questi, Di Domenicantonio et al hanno valutato come il "travel time" (TT), ossia il tempo del trasporto da casa all'ospedale, incida negativamente sulla sopravvivenza, nonostante sia garantita una efficace e rapida gestione all'interno dell'ambiente ospedaliero e un trattamento tramite PCI primaria negli intervalli indicati dalle linee guida. Pertanto, hanno voluto enfatizzare l'importanza delle iniziative del sistema sanitario che mirino a ridurre il ritardo preospedaliero, suggerendo il possibile contributo del TT come parametro per la valutazione della mortalità e della qualità di cura. Altri studi hanno sottolineato non solo l'importanza del trasporto tramite ambulanza nel ridurre il tempo del *door to balloon* (DTB), ma anche l'importanza della comunicazione, già in fase preospedaliera, tra il personale dell'EMS e il laboratorio di angioplastica. "Getting to the Right Place at the Right Time" di Fiorilli et al, individua nel tardivo riconoscimento dei sintomi da parte del paziente la più frequente causa di ritardo nella rivascolarizzazione, prendendo

in considerazione anche la variabile della presentazione atipica, più frequente nella donna. Confermano inoltre da un lato l'importanza del trasporto tramite ambulanza nella riduzione del tempo di ischemia e del ritardo nel trattamento, e dall'altro evidenziano l'importanza del riconoscimento elettrocardiografico di STEMI in ambito preospedaliero e della sua trasmissione telematica, proponendo tale pratica come obiettivo da perseguire nel miglioramento dell'identificazione precoce dei pazienti STEMI.

## 3. MATERIALI E METODI

### 3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Nello studio effettuato, di tipo osservazionale, a carattere retrospettivo e monocentrico, sono stati arruolati 121 pazienti, ricoverati nell'Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) dell'Ospedale San Martino nell'intervallo di tempo compreso tra il 1° aprile 2019 e il 29 febbraio 2020, nei quali si è posta diagnosi di Infarto Miocardico Acuto con sopraslivellamento del tratto ST. Il criterio principale per l'inclusione dei pazienti all'interno dello studio è stata la diagnosi di STEMI, per mezzo di criteri clinici, elettrocardiografici e biochimici, e nei quali la strategia di trattamento preferibile era la rivascolarizzazione precoce tramite angioplastica coronarica.

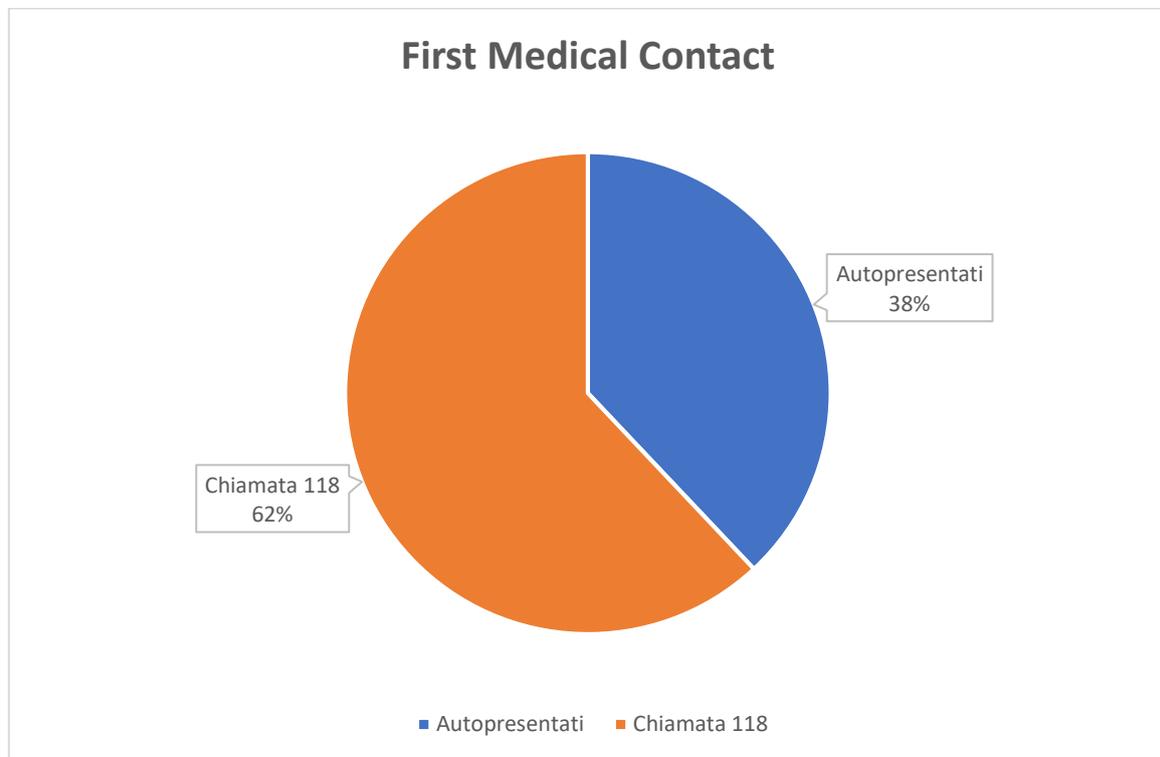
### 3.2 OBIETTIVI

Gli obiettivi dello studio prevedevano la definizione con cura e precisione della realtà "STEMI" San Martino. I dati hanno identificato i tempi di accesso alle cure, il First Medical Contact, cercando di sottolineare le differenze dei tempi in base alla chiamata al 118 e all'accesso diretto in pronto soccorso. È stata inoltre valutata la mortalità intraospedaliera e le sue cause. Lo studio è volto a confrontare la gestione del paziente nella realtà dell'Ospedale San Martino con quanto indicato dalle linee guida ESC del 2017, ponendo particolare attenzione al monitoraggio dei tempi e dei ritardi a seconda della modalità di accesso alle cure da parte del paziente e al raffronto con i risultati ottenuti sempre presso la nostra UTIC dal 1° gennaio al 31 dicembre 2016.

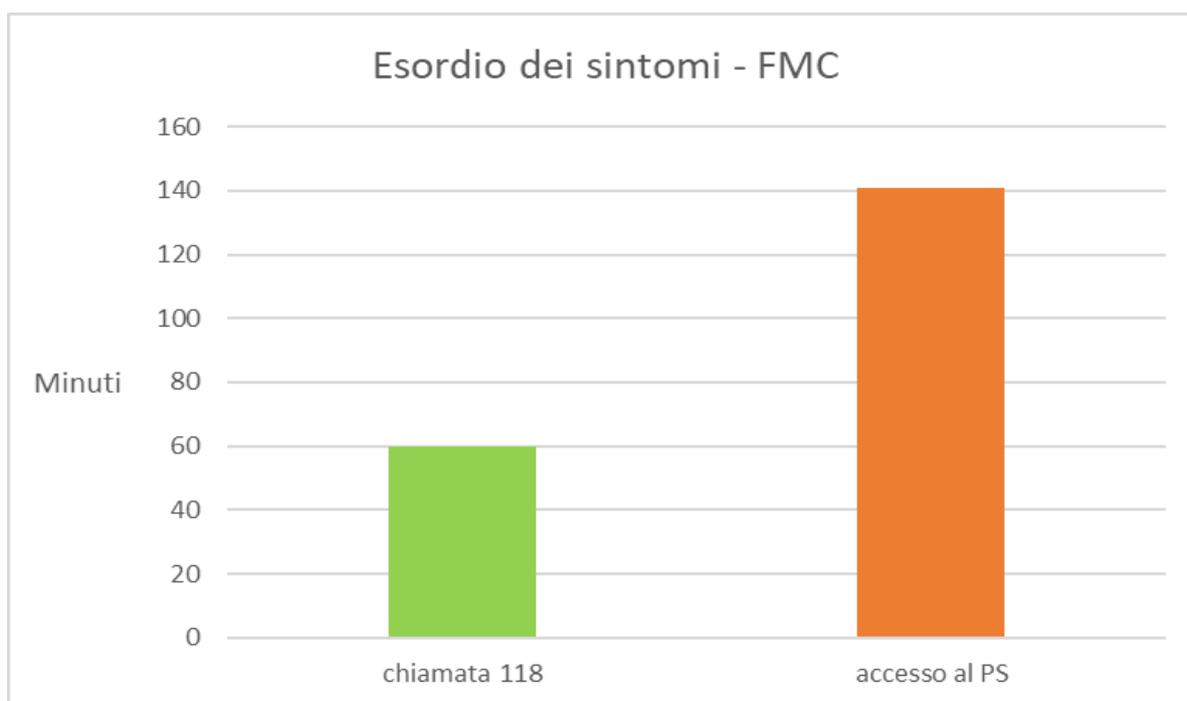
## 4. RISULTATI

L'analisi dei dati è stata effettuata su una popolazione pool di 121 pazienti "STEMI" che sono afferiti all' UTIC dell'Ospedale San Martino nel periodo compreso tra l'aprile 2019 e il febbraio 2020.

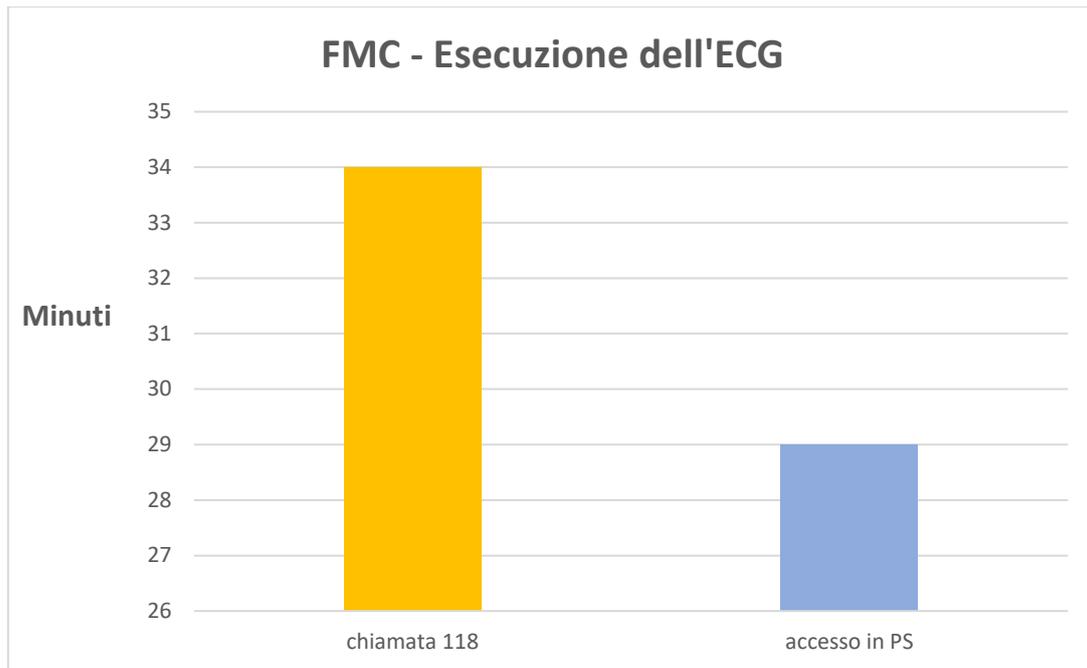
La modalità di presentazione del paziente (FMC) si è verificata nel 62% dei casi tramite il 118, mentre nel 38% tramite accesso diretto in pronto soccorso (codice triage: 61% giallo, 33% rosso e 6% verde).



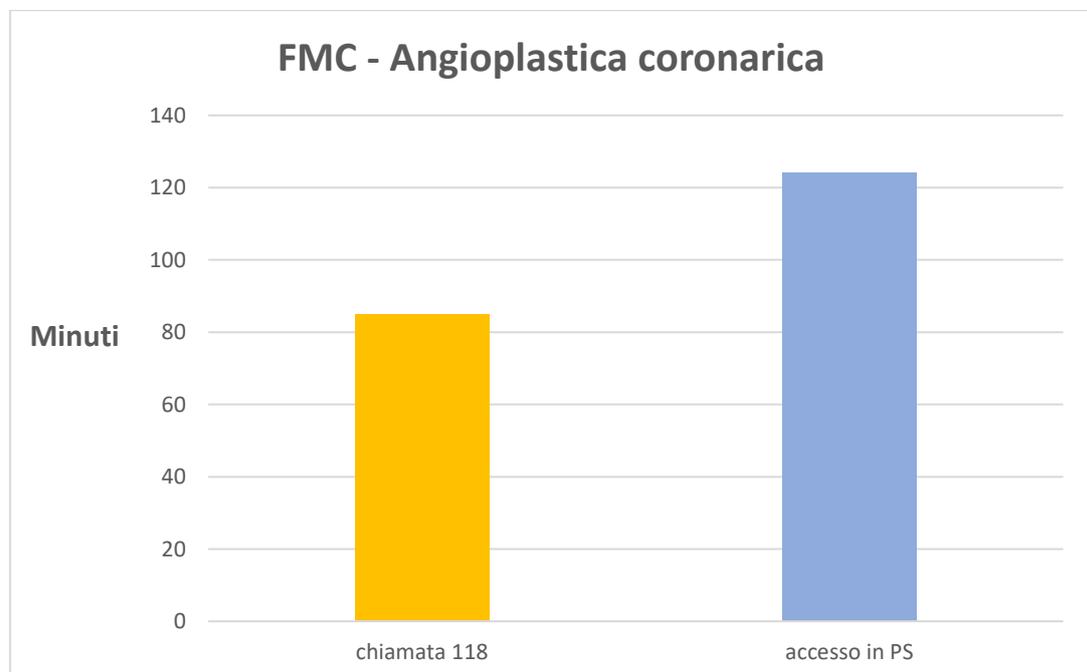
Il ritardo preospedaliero del paziente, considerato dall'esordio della sintomatologia al FMC, presenta un valore di mediana pari a 60 minuti (30-177 minuti) per la chiamata al 118 mentre per la presentazione in pronto soccorso 141 minuti (60-307 minuti).



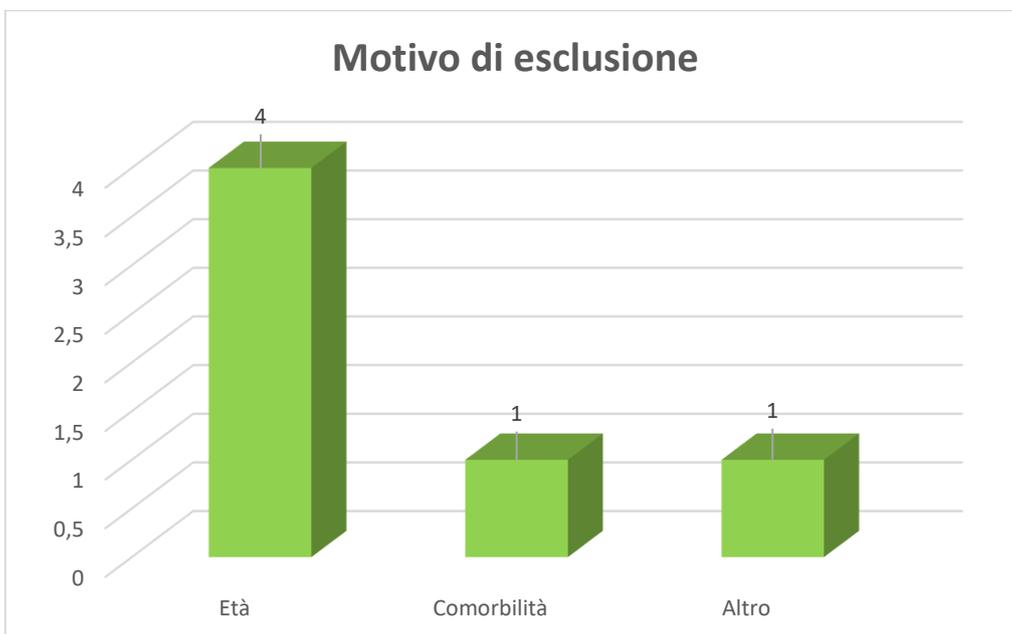
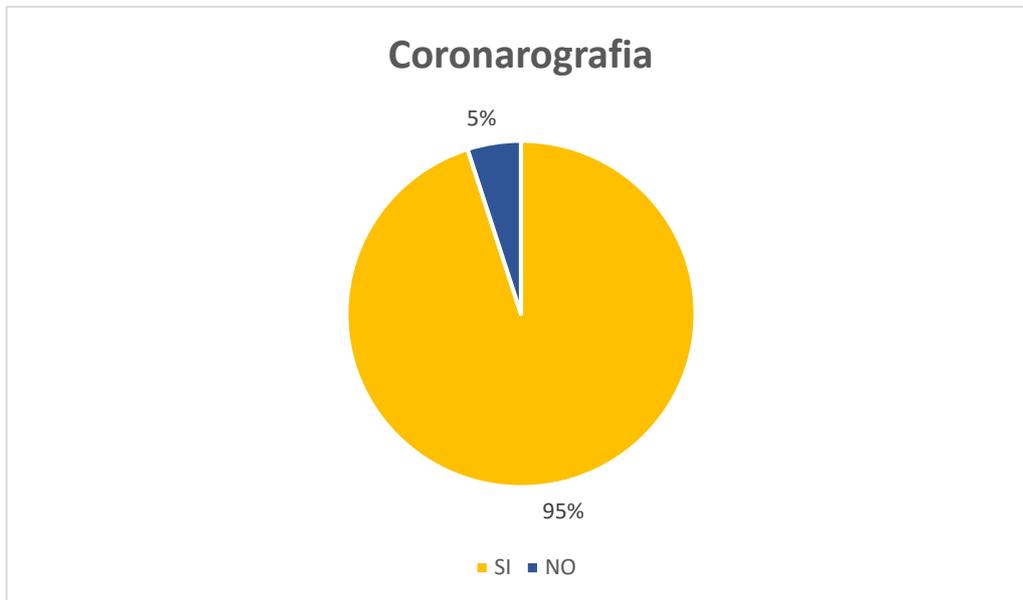
Il ritardo del sistema è stato indagato in un primo intervallo individuato tra il FMC e l'effettuazione dell'ECG, risultando un tempo medio nel caso dell'intervento del 118 pari a 34 minuti, mentre nel caso di accesso diretto in pronto soccorso pari a 29 minuti.



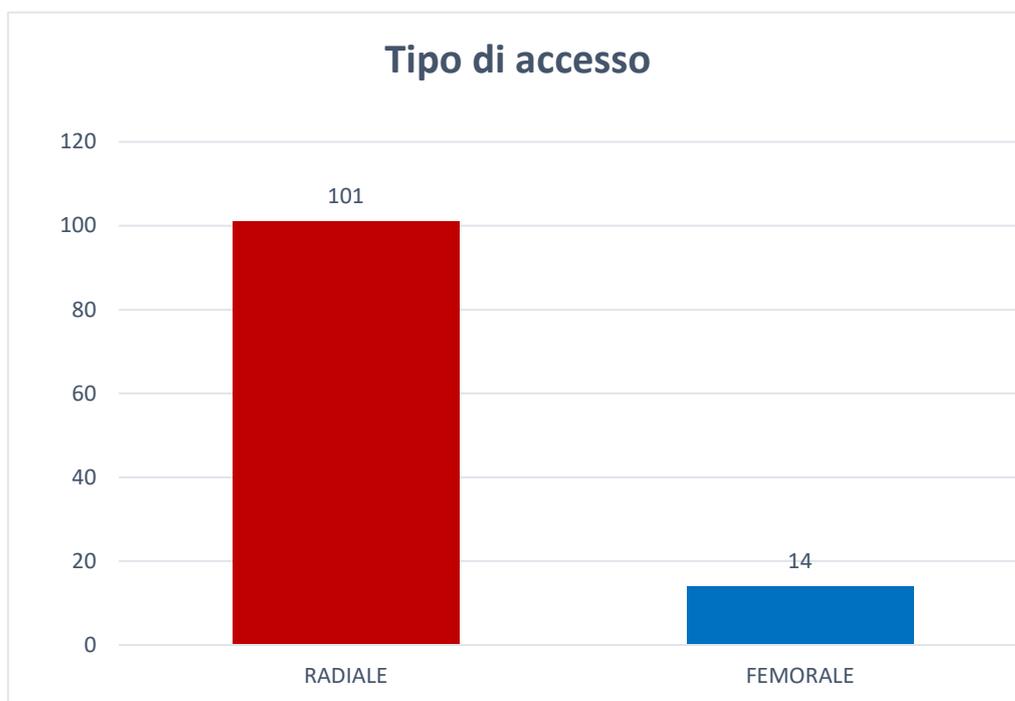
Il secondo intervallo preso in esame rileva il tempo intercorso tra il FMC e l'angioplastica coronarica, la mediana tra FMC 118 e il balloon è pari a 85 minuti. Mentre per FMC PS e balloon la mediana è pari a 124 minuti.



La coronarografia è stata eseguita in 115 pazienti su 121, con una percentuale del 95% rispetto al totale; il motivo di esclusione è stata l'età avanzata in 4 pazienti, la presenza di comorbilità in 1 paziente, e altro motivo in un soggetto.

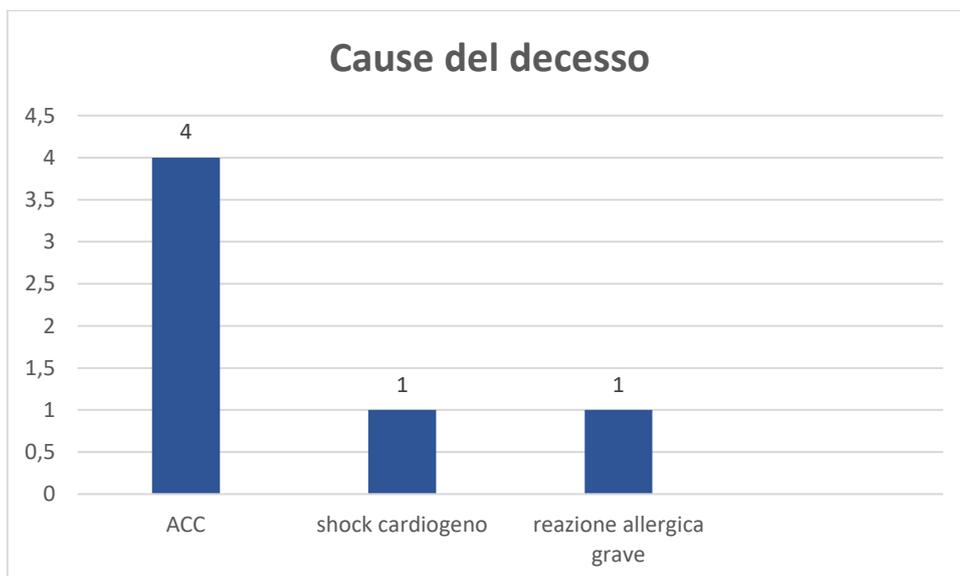
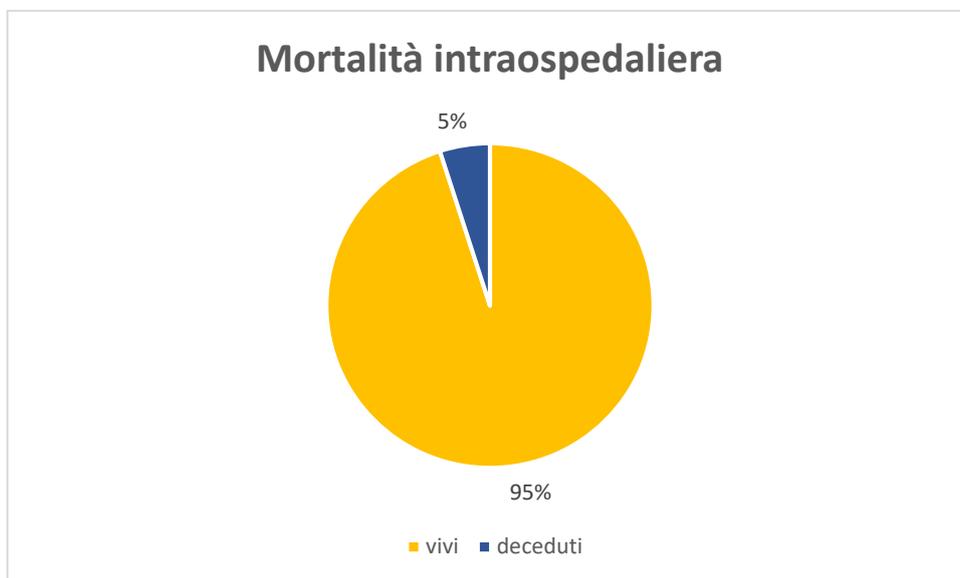


Nei pazienti sottoposti a coronarografia l'accesso radiale è stato praticato in 101 pazienti, ovvero nell'88% dei casi, mentre l'accesso femorale è stato effettuato in 14 pazienti.



La percentuale di pazienti rivascolarizzati è risultata pari all'87%, in numero assoluto 100 pazienti su 115 sottoposti a coronarografia.

La mortalità intraospedaliera si attesta al 5%, si sono verificati infatti 6 decessi intraospedalieri su 121 pazienti totali. Le cause del decesso sono state in 4 pazienti arresto cardiocircolatorio, in un caso reazione allergica grave ed in un altro caso shock cardiogeno.



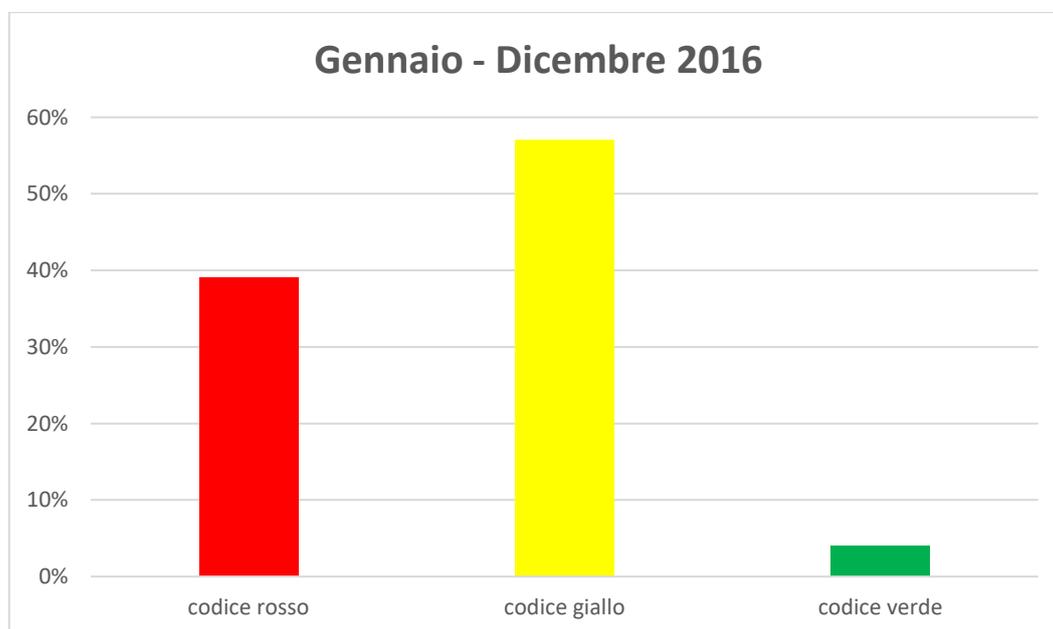
## 5. DISCUSSIONE

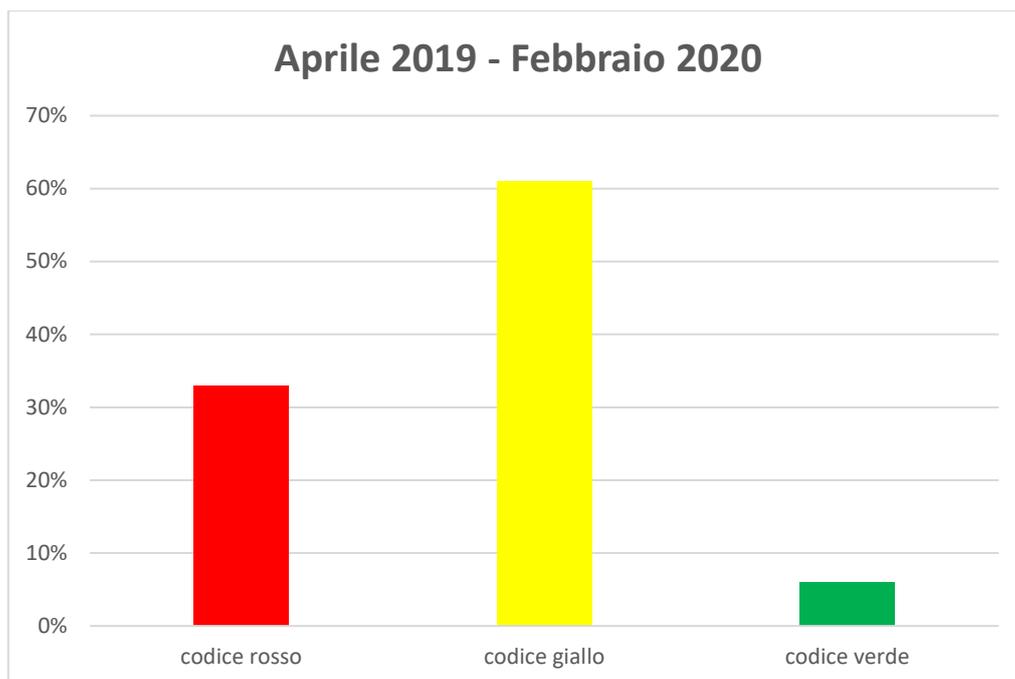
Nell'analisi del tempo si è potuto mettere in luce quanto la fase decisionale del paziente possa arrecare un ritardo significativo nella presentazione del paziente al personale medico, con intervalli ancora più lunghi nel caso in cui vi sia accesso diretto al pronto soccorso (141 minuti) rispetto alla chiamata del 118 (60 minuti), determinando un peso significativo sia sul percorso terapeutico che sull'output del paziente. Per il ritardo del sistema, l'accesso diretto al pronto soccorso è correlato con un risparmio in termini di tempo, con una differenza pari a 5 minuti per l'esecuzione dell'ECG, più rapido nel caso del PS (29 minuti) rispetto al 118 (34 minuti). Secondo le linee guida ESC 2017 il ritardo ammissibile dal FMC per l'esecuzione del primo ECG, diagnosticabile da personale adeguatamente formato e indipendentemente dalla modalità di accesso, non deve superare i 10 minuti. Pertanto, nell'ambito del nostro studio, risulta necessario migliorare questo aspetto sia per quanto riguarda il paziente che accede direttamente al pronto soccorso, sia per il paziente che effettua la chiamata al 118. Un ulteriore dato significativo deriva dall'analisi del tempo "FMC to Balloon", inteso come intervallo di tempo tra il primo contatto medico e il *wire crossing* dell'arteria culprit; secondo le linee guida ESC del 2017 questo non dovrebbe superare i 60 minuti se il paziente si presenta direttamente ad un centro con disponibilità di PCI primaria, come nel caso del Policlinico San Martino. I risultati emersi dall'analisi dei dati discordano con quanto indicato dalle linee guida per quanto riguarda il pronto soccorso, in quanto si ha una mediana di 124 minuti. Risulta pertanto evidente come questi dati non siano soddisfacenti e debbano essere messe in atto delle strategie volte al miglioramento della qualità del trattamento, in quanto la procedura percutanea si realizza con eccessivo ritardo

rispetto a quanto indicato dalle linee guida. La mortalità intraospedaliera è in linea con i registri nazionali europei, che confermano una variabilità tra il 4% e il 12%; nel nostro studio la mortalità intraospedaliera risulta nei limiti inferiori, essendo pari al 5%.

I dati ottenuti sono quindi stati confrontati con i risultati di un precedente studio, il quale considerava i pazienti in cui era stata posta diagnosi di STEMI afferiti all'UTIC dell'Ospedale San Martino tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2016.

Dal confronto si può osservare come per quanto riguarda la modalità di presentazione (FMC) in entrambi gli studi prevale la chiamata al 118 (62% e 53%) rispetto all'accesso diretto al PS (38% e 43%). Per i pazienti presentatisi in pronto soccorso il codice triage prevalentemente attribuito è stato il giallo in entrambi i casi (61% e 57%).





In entrambi gli studi il ritardo preospedaliero del paziente risulta considerevole e appare maggiore in caso di accesso diretto al pronto soccorso con valori pari a 141 e 180 minuti rispettivamente, mentre nel caso di chiamata al 118 si attestano su valori inferiori pari a 60 e 82 minuti. Nonostante il miglioramento rispetto allo studio precedente, il *patient delay* risulta ancora rilevante, ed è necessario quindi mettere in atto delle strategie al fine di ridurlo.

Raffrontando l'intervallo di tempo trascorso tra il FMC e l'esecuzione dell'ECG, mentre nel nostro studio questo risulta essere più breve in caso di accesso diretto in pronto soccorso (29 minuti) rispetto all'intervento del 118 (34 minuti), nell'anno 2016 risultava al contrario inferiore in caso di chiamata al 118 (14 minuti) rispetto all'accesso diretto in pronto soccorso (25 minuti). Vi è stato quindi un peggioramento rispetto all'anno 2016, sia per quanto riguarda la chiamata al 118 che l'accesso in PS. I risultati non sono soddisfacenti, in quanto le linee guida pongono un ritardo massimo pari a 10 minuti, indipendentemente dalla tipologia di primo contatto medico.

Per il secondo intervallo preso in esame, dal FMC all'esecuzione dell'angioplastica coronarica, in entrambi gli studi si rileva un minor tempo trascorso in caso di chiamata al 118 (85 minuti e 94 minuti) rispetto all'accesso diretto in pronto soccorso (124 minuti e 145 minuti). All'interno del nostro studio, il servizio di emergenza territoriale raggiunge quindi il target posto dalle linee guida, pari a 90 minuti, mentre il PS è ancora lontano dall'obiettivo, nonostante il miglioramento rispetto all'anno 2016.

Nel nostro studio la coronarografia è stata eseguita nel 95% dei pazienti ed il motivo di più frequente esclusione è stata l'età avanzata, mentre nell'anno 2016 la procedura è stata eseguita nell'88% dei soggetti e la causa più frequente di esclusione è stata la presenza di comorbidità. L'accesso radiale prevale nettamente sul femorale in entrambi gli studi (88% e 78%).

Nell'anno 2016 la percentuale di pazienti rivascolarizzati risultava pari al 90%, suddivisi nell'88% tramite PTCA e 2% attraverso BPCA, il restante 10% dei pazienti è stato trattato per il 9% con sola terapia medica mentre nell'1% era stata posta diagnosi di MINOCA (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries). Mentre, nel nostro studio, in cui sono stati presi in considerazione solo pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione tramite PTCA, la percentuale è risultata pari all'87%, ovvero sono stati rivascolarizzati 100 pazienti su 115.

Infine, la mortalità intraospedaliera calcolata nei due studi si attesta su valori simili (5% e 5,4% rispettivamente).

	<b>GENNAIO - DICEMBRE 2016</b>	<b>APRILE 2019 - FEBBRAIO 2020</b>
<b>N° PAZIENTI</b>	203	121
<b>FMC chiamata al 118</b>	53%	62%
<b>FMC accesso diretto al PS</b>	43% (57% codice giallo; 39% codice rosso; 4% codice verde)	38% (61% codice giallo; 33% codice rosso; 6% codice verde)
<b>FMC altro</b>	4%	---
<b>RITARDO PREOSPEDALIERO (esordio dei sintomi – FMC 118)</b>	82 minuti	60 minuti
<b>RITARDO PREOSPEDALIERO (esordio dei sintomi – FMC PS)</b>	180 minuti	141 minuti
<b>FMC 118 – esecuzione ECG</b>	14 minuti	34 minuti
<b>FMC PS – esecuzione ECG</b>	25 minuti	29 minuti
<b>FMC 118 – angioplastica coronarica</b>	94 minuti	85 minuti
<b>FMC PS – angioplastica coronarica</b>	145 minuti	124 minuti
<b>CORONAROGRAFIA</b>	88%	95%

<b>Motivo di esclusione dalla coronarografia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 pz comorbidità</li> <li>- 4 pz IRC</li> <li>- 4 pz tardivi</li> <li>- 3 pz end-stage</li> <li>- 2 pz decesso</li> <li>- 1 pz rifiuto</li> <li>- 1 pz altro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 pz età avanzata</li> <li>- 1 pz comorbidità</li> <li>- 1 pz altro</li> </ul>
<b>ACCESSO radiale</b>	78%	88%
<b>ACCESSO femorale</b>	22%	12%
<b>PAZIENTI RIVASCOLARIZZATI</b>	90% (88% PTCA, 2% BPCA)	87% (PTCA)
<b>MORTALITÀ INTRAOSPEDALIERA</b>	5,4%	5%

## 6. CONCLUSIONI

La gestione e il trattamento della sindrome coronarica acuta sono stati sempre più negli anni interesse delle società scientifiche, data la frequenza elevata della patologia e la possibilità di modificare la prognosi se impostata adeguata terapia riperfusiva in tempi precisi e definiti. Questo ha condotto ad una definizione sempre più precisa delle strategie di intervento e trattamento, modificando in modo sostanziale l'approccio alla patologia stessa. Nel passato la prognosi dei pazienti che andavano incontro ad una sindrome coronarica acuta era notevolmente più infausta, sia per la mancanza di un supporto extraospedaliero per le complicanze aritmiche, sia per la mancanza di un network attivo e rapido per il trattamento di questi pazienti, sia per la mancanza di indicazioni specifiche nella scelta terapeutica più adeguata. Nonostante il ritardo preospedaliero del paziente si sia ridotto rispetto allo studio precedente, sia per quanto riguarda la chiamata al 118 che l'accesso diretto al pronto soccorso, questo continua ad avere un peso rilevante nella determinazione del *total ischaemic time*. Infatti, spesso il paziente "STEMI" attende un tempo considerevole prima di cercare aiuto, nonostante la presenza dei sintomi. Pare quindi necessario, al fine di migliorare la sopravvivenza, insistere sulla diffusione di campagne mediatiche di educazione del cittadino, da parte di operatori sanitari professionisti, sul significato del dolore toracico e sull'importanza di una rapida richiesta di soccorso medico. Risultando più efficiente il trasporto tramite 118 in termini di *wire crossing* rispetto all'accesso in pronto soccorso, è fondamentale promuovere il ricorso all'ambulanza a dispetto di qualsiasi altro mezzo, anche in virtù della possibilità di teletrasmissione dell'ECG, della diagnosi precoce da parte di personale paramedico e dell'inizio del trattamento farmacologico e di

supporto in ambito preospedaliero. Nonostante il miglioramento rispetto all'anno 2016 in termini di *wire crossing*, i risultati del pronto soccorso del Policlinico San Martino non appaiono ancora soddisfacenti. Devono quindi essere riformati e revisionati i protocolli d'intervento dall'ingresso del paziente in ospedale, alla velocità nel triage e trasferimento in unità coronarica, fino all'accesso in sala di emodinamica cercando di ridurre al minimo i ritardi nel trasferimento del paziente dal pronto soccorso alla sala di emodinamica. Se da un lato la mortalità intraospedaliera risulta in lieve diminuzione rispetto allo studio precedente, essendo passata dal 5,4% al 5%, ricordiamo che la mortalità preospedaliera, nonostante si sia ridotta nel tempo, raggiunge ancora tassi elevati, infatti più della metà dei decessi si verifica prima che il paziente raggiunga l'ospedale. La sfida per questa patologia risiede quindi nel tentativo di ridurre sempre di più la mortalità preospedaliera, mettendo in luce l'importanza di formare i cittadini al primo soccorso. Dato che la maggioranza dei decessi causati da STEMI in ambiente extraospedaliero è legata all'insorgenza della fibrillazione ventricolare, la diffusione dei defibrillatori semi-automatici (DEA) e l'addestramento della popolazione al loro utilizzo potrebbe risultare una strategia vincente per il controllo di questo tipo di complicanze aritmiche, vista l'importanza primaria della terapia elettrica nella fibrillazione ventricolare. Negli ultimi anni, infatti, l'installazione dei defibrillatori semi-automatici (DEA) sul territorio è stata promossa in particolare in luoghi molto affollati come teatri, cinema, stadi o al contrario in luoghi isolati come montagna, piccole isole in cui il soccorso risulta più difficoltoso. In conclusione, essendo il fattore "tempo" l'elemento strategico cruciale nell'infarto miocardico acuto, ed ancor più nello STEMI, pare evidente che sia compito del sistema sanitario mettere in atto tutte le strategie possibili

al fine di ridurre i tempi di gestione del paziente, aspirando al raggiungimento dei target posti dalle linee guida, così da garantire al paziente il miglior outcome possibile.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. 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. *European Heart Journal* 2018; 39, 119–177 doi:10.1093/eurheartj/ehx393
2. Chiaranda M., *Urgenze ed Emergenze*, 2017, Trento, Piccin, 191-205;
3. Iliceto S., Razzolini R. *Manuale di Cardiologia*, 2019, Verona, Piccin, 207-237;
4. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2016, vol 2, 2140-2160;
5. Valgimigli M. et al., Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6
6. Francone M., Bucciarelli-Ducci C., Carbone I., et al. Impact of Primary Coronary Angioplasty Delay on Myocardial Salvage, Infarct Size, and Microvascular Damage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(23):2145-53. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.024
7. De Luca G., Suryapranata H., Ottervanger JP., Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004; 109(10):1223-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20

8. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003; 108(23):2851-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000103122.10021.F2
9. Di Domenicantonio R., Cappai G., Sciattella P., et al. The Tradeoff Between Travel Time From Home to Hospital and Door to Balloon Time in Determining Mortality Among STEMI Patients Undergoing PCI. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0158336. doi: 10.1371/journal.pone.0158336
10. Fiorilli PN, Kolansky DM. Getting to the Right Place at the Right Time: Another Piece of the STEMI Puzzle. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11(5):e006700. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006700
11. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., et al. Gender in Cardiovascular Diseases: Impact on Clinical Manifestations, Management, and Outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37(1):24-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598
12. Berardi D., Agati L. Il ruolo del tempo di ischemia nell'infarto del miocardio STEMI trattato con intervento percutaneo primario coronarico. Attuali conoscenze. 2010. [https://www.recentiproggressi.it/allegati/00534\\_2010\\_12/fulltext/467-470Attualita-Berardi.pdf](https://www.recentiproggressi.it/allegati/00534_2010_12/fulltext/467-470Attualita-Berardi.pdf).
13. Kobayashi A., Misumida N., Aoi S., et al. STEMI Notification by EMS Predicts Shorter Door-To-Balloon Time and Smaller Infarct Size. *Am J Emerg Med*. 2016;34(8):1610-3. doi: 10.1016/j.ajem.2016.06.022.

