



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

**“Impatto dell'emergenza pandemica COVID-19 sul
Ritardo Evitabile nel Paziente con Infarto Miocardico
ST-Elevato”**

Relatore

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Correlatore

Dott. Antonio Zingarelli

Candidata

Anna Api

Matricola

4821940

Anno Accademico 2025/2026

Ringraziamenti:

*Ai miei cari e a coloro che mi hanno aiutato a
coronare questo traguardo.*

*Un particolare ringraziamento al Dr. Stefano
Benenati per il supporto nell'analisi statistica.*

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Istologia e fisiopatologia delle sindromi coronariche acute: dalla placca aterosclerotica alle differenti manifestazioni cliniche.....	Pag 4
La nascita delle Reti come Sistemi di Cura nello STEMI.....	Pag 10
Il Ritardo Evitabile come variabile determinante in corso di STEMI.....	Pag 14
La pandemia COVID: esordio e cronologia dei principali eventi.....	Pag 19
Le Sindromi Coronariche Acute durante emergenza pandemica COVID: aspetti organizzativi gestionali e criticità.....	Pag 24

STUDIO CLINICO

Materiali, metodi ed obiettivi.....	Pag 29
Analisi statistica.....	Pag 34
Risultati.....	Pag 35
Discussione.....	Pag 42
Limiti dello Studio	Pag 54
Conclusioni.....	Pag 55
Bibliografia.....	Pag 56

INTRODUZIONE

Istologia e fisiopatologia delle sindromi coronariche acute: dalla placca aterosclerotica alle differenti manifestazioni cliniche

Recenti studi di imaging intravascolare coronarico hanno documentato una diversa composizione ed aspetto delle placche aterosclerotiche a rischio di instabilità clinica, con una differente propensione verso la complicazione in erosione oppure in rottura o ulcerazione (figura 1)¹.

Le placche coronariche a rischio di erosione sono predominanti nel sesso femminile, sono generalmente costituite da uno scarso core lipidico (prevalentemente rappresentato da trigliceridi) con una ricca matrice di collagene non-fibrillare, proteoglicani e glicosaminoglicani, scarsità di cellule infiammatorie con coinvolgimento secondario di leucociti neutrofili, presenza di apoptosi cellulare endoteliale e buona rappresentazione della tunica media vasale.

Al contrario, le placche a rischio di rottura\ulcerazione sono prevalenti nel sesso maschile, hanno un ricco core lipidico, prevalentemente costituito da colesterolo LDL, una scarsa componente collagene con un sottile cappuccio fibroso sulla superficie della placca, elevata componente infiammatoria a predominanza macrofagica ed

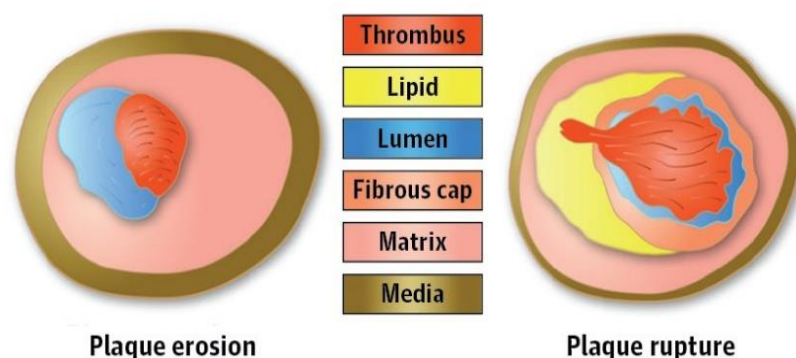


Figura 1

una scarsa componente di tunica media per la presenza di apoptosi delle cellule muscolari lisce.

Negli ultimi anni, altri studi ^{2, 3, 4} hanno poi dimostrato che anche le placche coronariche calcifiche (storicamente sempre considerate come un marker di aterosclerosi cronica e stabile) possono essere altamente “vulnerabili”, quando costituite da formazioni calcifiche aggettanti nel lume

coronarico (noduli calcifici), di aspetto denso ma spesso deformabili e caratterizzati da un frastagliamento del cappuccio fibroso (noduli calcifici “eruttivi”). Essi possono generarsi in un tempo relativamente breve all’interno di un albero coronarico affetto da placche calcifiche (in media in meno di 18mesi), ed aumentare considerevolmente il rischio di eventi avversi coronarici acuti (figura 2).

In tutti questi casi, l’esposizione del contenuto intraplaacca nel torrente ematico culmina con l’attivazione della

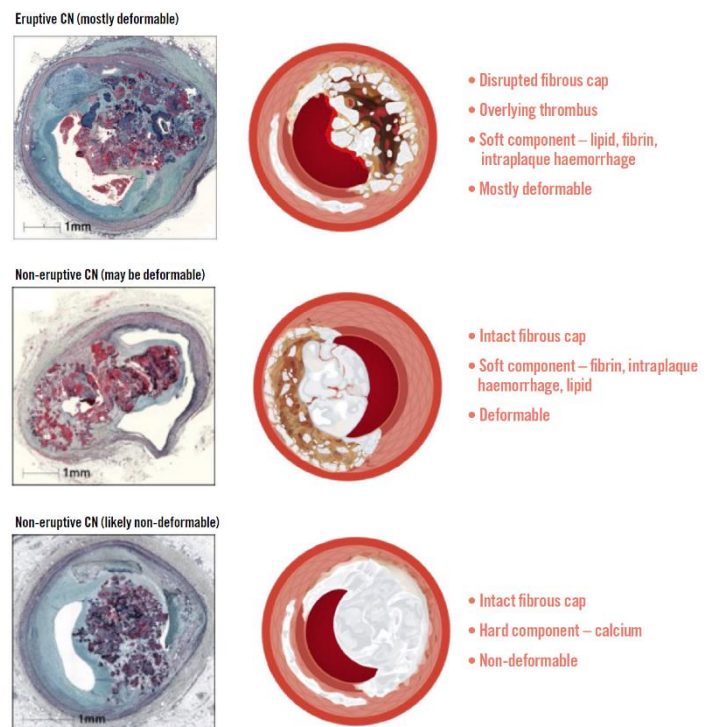


Figura 2

cascata coagulativa, dell’attivazione piastrinica e della conseguente trombosi endoluminale, che nelle erosioni di placca è più limitata risultando spesso sub-occludente, viceversa in caso di rottura\ulcerazione tende a diventare massiva e più frequentemente occludente.

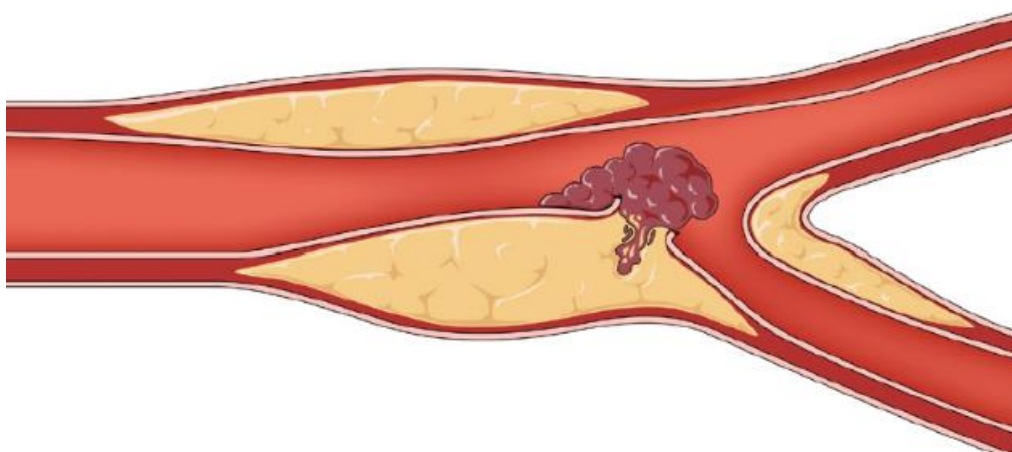


Figura 3 (AHA\ACC Guide-Lines, Circulation 2025)

Quando la trombosi interessa un vaso epicardico del circolo coronarico, la presenza e l'entità della trombosi può condizionare e limitare improvvisamente il flusso nel territorio miocardico a valle, determinando così ischemia e, qualora persistente, necrosi miocardica (sindrome coronarica acuta, SCA) (figura 3).

Tale condizione di ischemia/necrosi miocardica correlata a patogenesi aterotrombotica definisce l'infarto miocardico di tipo1, in accordo con la definizione universale fornita dalle maggiori società scientifiche cardiologiche internazionali (ESC, ACC, AHA, WHF) (tabella 1) ^{5, 6}.

In base alla gravità della trombosi (occludente o non occludente il lume coronarico), può dunque determinarsi un'ischemia transmurale o non transmurale, espressa da alterazioni elettrocardiografiche a tipo

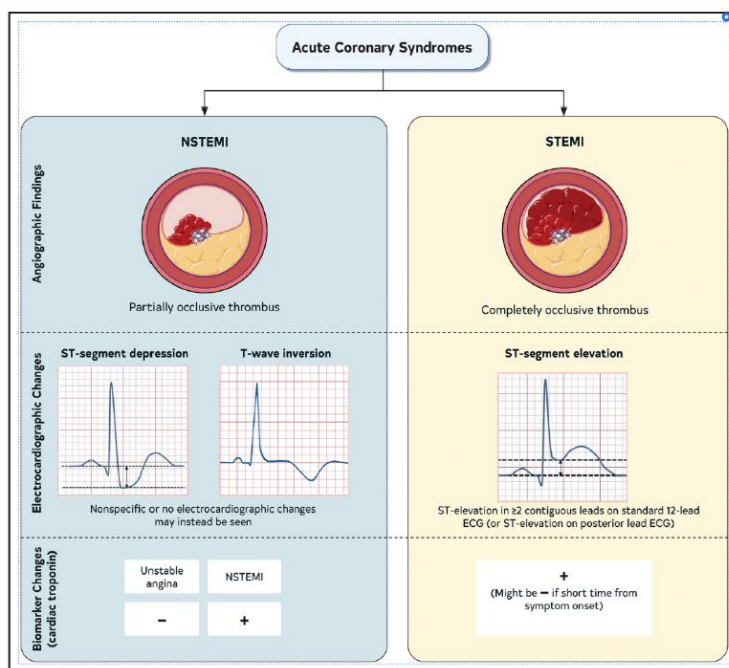


Figura 4. (AHA\ACC Guide-Lines, Circulation` 2025)

oppure da sotto-livellamento o assenza di alterazioni tratto ST (NSTEMI) (figura 4).

Affinché un'elevazione del tratto ST sia diagnostica per STEMI, essa deve:

- essere documentata come di nuova insorgenza (o presunta tale);
- avere un'entità $\geq 1\text{mm}$ in almeno 2 derivazioni anatomicamente contigue (misurato al punto J) escluse V2-V3. In V2-V3, è diagnostica l'entità $\geq 2\text{mm}$ negli uomini $\geq 40\text{aa}$ e $\geq 2.5\text{mm}$ se $< 40\text{aa}$ e $\geq 1.5\text{mm}$ nelle donne indipendentemente dall'età;

- mostrare aspetto convesso verso l'alto nelle derivazioni prospicienti l'area infartuale e la presenza concomitante di una "specularità" morfologica nelle derivazioni opposte (sotto-livellamento speculare).

La eventuale registrazione delle derivazioni precordiali posteriori (V7-V8-V9) deve poi essere considerata in caso di sospetto STEMI posteriore, a seguito di documentato sotto-livellamento ST $\geq 0.5\text{mm}$ in V1-3 all'ECG standard, espressione speculare di ischemia transmurale posteriore.

In caso invece di sospetto infarto ventricolare destro (isolato o associato a STEMI della parete inferiore ventricolare Sn), è anche raccomandata la registrazione delle derivazioni precordiali destre (V3R e V4R, posizionate sul torace specularmente alle derivazioni V3 e V4 standard).

Esiste generalmente una correlazione tra la sede infartuale ed il vaso coronarico "culprit" in relazione all'anatomia coronarica: in caso di STEMI anteriore, il vaso responsabile è l'a. discendente anteriore (o interventricolare anteriore, IVA) con sede prossimale (cioè del primo tratto, a monte dell'emergenza del 1° ramo diagonale, di solito il più importante anatomicamente dei 2 o 3 rami diagonali) allorquando sia presente anche sopraslivellamento nelle derivazioni laterali alte (D1-aVL); viceversa, in caso di STEMI inferiore\infero-laterale\infero-posteriore, generalmente il vaso colpevole è la coronaria destra (che risulta essere dominante, ossia fornire il ramo interventricolare posteriore, nel 60-70% dei casi), meno frequentemente il ramo circonflesso (Cx) della coronaria sinistra; nel caso invece di STEMI posteriore vero, generalmente il vaso interessato è il ramo circonflesso\margine ottuso, mentre in caso di STEMI postero-laterale, il ramo Cx o la coronaria destra (vasi da cui originano rispettivamente rr. marginali e postero-laterali) oppure il r.intermedio; in caso di STEMI laterale alto, il vaso interessato è generalmente il r. diagonale di IVA.

Esistono poi casi, alquanto infrequenti, di STEMI a sedi multiple, generalmente antero-inferiori o infero-anteriori, in cui il vaso culprit è rispettivamente l'IVA o la coronaria destra, che sono anche tributari di circolo collaterale etero-coronarico, precedentemente sviluppatosi a seguito di una occlusione cronica del vaso contro-laterale, e che, dunque, in caso di occlusione trombotica acuta,

manifestano segni di ischemia transmurale anche sul territorio contro-laterale, a causa della concomitante immediata perdita del circolo collaterale anastomotico.

Infine, è necessario effettuare una corretta diagnosi differenziale con altre sindromi cliniche responsabili di sopra-livellamento ST con morfologie differenti, quali pericardite acuta, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistro (BBSn), pacing ventricolare dx, sindrome di Tako-Tsubo, sindrome di Brugada, ripolarizzazione precoce che possono talora mimare od oscurare la diagnosi elettrocardiografica di STEMI.

In particolare, un nuovo (o presumibilmente nuovo) BBSn avviene infrequentemente in corso di STEMI e pertanto deve considerarsi diagnostico solo in associazione a sintomatologia suggestiva o sospetta per angor e/o instabilità emodinamica oppure in presenza di alterazioni ST altamente specifiche o suggestive (elevazione ST ≥ 1 mm concordante al complesso QRS, sotto-livellamento ST ≥ 1 mm V1-2-3, elevazione ST ≥ 5 mm discordante rispetto al complesso QRS, tutte misurate al punto J di deflessione)(criteri di Sgarbossa) ^{7, 8}. Per aumentarne la sensibilità diagnostica, è stato quindi elaborato uno score basato sulla presenza di uno o più criteri sopraesposti, attribuendo 5 punti (massima sensibilità e specificità) al primo criterio, 3 punti al secondo (media sensibilità e specificità) e 2 punti al terzo (bassa sensibilità e specificità): lo score è stato validato per sensibilità\specificità per un punteggio ≥ 3 . Successivamente, il terzo criterio, poco sensibile e specifico, è stato sostituito con un rapporto tra elevazione tratto ST e l'onda S (ST/S wave ratio < -0.25) ⁹.

Infine, ai fini di un appropriato e corretto trattamento dello STEMI su base atero-trombotica, occorre altresì escludere altri eventuali meccanismi determinanti ischemia\ necrosi miocardica transmurale, quali uno squilibrio acuto tra domanda\offerta miocardica di O₂ come può avvenire in corso di severa ed acuta anemizzazione e/o tachicardia associata, soprattutto nei casi di coesistente coronaropatia ostruttiva cronica, sia critica o anche subcritica (infarto miocardico di tipo2). In tal caso, riconoscere tale meccanismo patogenetico risulta determinante in quanto, in quest'ultimo caso, il trattamento non è di tipo antitrombotico o interventistico, bensì volto a ridurre\normalizzare lo

squilibrio tra domanda\offerta miocardica di O₂, mediante, ad esempio, adeguata implementazione del potere ossiforico emoglobinico con trasfusioni di emazie concentrate e/o terapie farmacologiche crono-modulanti.

Esistono poi altri tipi di infarto miocardico acuto, distinti sulla base di altri meccanismi patogenetici scatenanti (tipo 3, ovvero infarto esordito con morte cardiaca improvvisa eventualmente deducibile su base autoptica ed il tipo 4 e 5, cioè infarti “peri-procedurali” PCI\CABG-relati, in accordo con la definizione universale di infarto miocardico), ma che tuttavia non modificano sostanzialmente le eventuali scelte decisionali di un paziente STEMI, anche rianimato dopo arresto cardiaco (Tabella 1)

Type 1*	Caused by acute coronary atherothrombosis, usually precipitated by atherosclerotic plaque disruption (rupture or erosion) and often associated with partial or complete vessel thrombosis.
Type 2	Caused by an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to acute coronary atherothrombosis.
Type 3	Cardiac death, with symptoms of myocardial ischemia and presumed ischemic electrocardiographic changes or ventricular arrhythmia, before blood samples for cardiac biomarkers can be obtained or increases in cardiac biomarkers can be identified and/or in whom MI is identified by autopsy.
Type 4	4a: Peri-PCI MI caused by a procedural complication and detected ≤ 48 h after PCI. 4b: Post-PCI MI caused by coronary stent or stent scaffold thrombosis. 4c: Post-PCI MI caused by coronary stent restenosis.
Type 5	Peri-CABG MI caused by a procedural complication detected ≤ 48 h after CABG surgery.

Tabella 1 (AHA\ACC Guide-Lines, Circulation 2025)

La nascita delle Reti Cardiologiche come Sistemi di Cura nello STEMI

Un momento determinante nel trattamento dello STEMI avvenne intorno alla metà degli anni '90, allorquando diversi studi ed analisi aggregate multicentriche^{10, 11, 12, 13} cominciarono a dimostrare la superiorità del trattamento ripercussivo mediante PCI immediata (o “primaria”, pPCI) rispetto alla terapia farmacologica fibrinolitica, sino ad allora considerata come il gold-standard di trattamento.

Infatti, la trombolisi, anche eseguita con farmaci fibrino-selettivi (alteplase, reteplase), risultava efficace soltanto in circa il 70-75% dei casi nel ricanalizzare il vaso culprit acutamente occluso a 90 minuti dal termine dell'infusione, con una ripercussione ottimale nel 40-50% dei casi, con efficacia tempo-dipendente rispetto all'insorgenza dei sintomi (<3h, 3-6h, >6h)^{14, 15}, e gravata peraltro da un tasso di sanguinamenti maggiori, anche fatali (intracranici), non trascurabile, in genere età-correlati (>75aa).

D'altra parte, la PCI risultava efficace nella ricanalizzazione del vaso correlato all'infarto in oltre 90% dei casi con elevati tassi di ripercussione, sebbene comunque, almeno nelle esperienze di fine anni '90, potesse essere operatore-dipendente e legata al volume dei singoli centri, con conseguenti ripercussioni favorevoli sulla mortalità ospedaliera che si riduceva del 28% nel quartile dei centri ad alto volume rispetto al quartile dei centri a basso volume di pPCI¹⁶.

Inoltre, il minor numero di complicanze emorragiche fatali nella PCI rispetto alla trombolisi, contribuivano a determinare un beneficio clinico netto finale a favore della strategia ripercussiva invasiva.

Pertanto, in relazione a tali promettenti dati sulla PCI, a partire dagli inizi degli anni 2000, in tutti i paesi avanzati andò diffondendosi la necessità di strutturare delle “Reti Cardiologiche”, ossia dei sistemi organizzativi territoriali, su base regionale, miranti a razionalizzare e coordinare al meglio il soccorso e l'assistenza del paziente con STEMI, senza soluzioni di continuità ed indipendentemente dal luogo iniziale di presentazione, al fine di minimizzare il tempo ischemico totale^{17, 18}.

Cominciò così ad affermarsi, come riferimento, un modello di Rete interconnesso del tipo “Hub and Spoke”, costituito cioè da ospedali periferici non strutturati per eseguire pPCI (centri “Spoke”) che afferivano direttamente ad uno o più ospedali dotati di Sale di Emodinamica (CatLab) in grado di eseguire pPCI H24 (centri “Hub”) con il sistema di emergenza sanitaria territoriale a collegare attivamente il paziente all’ospedale (trasporto primario o diretto) o intermediare tra ospedali Spoke and Hub (trasporto secondario).

Tra la fine degli anni ‘90 e gli inizi degli anni 2000, numerose campagne sociali ed educazionali vennero così promosse per sensibilizzare l’opinione pubblica sull’importanza di un subitaneo soccorso della persona con sospetto STEMI, attraverso l’allertamento del sistema di emergenza sanitaria mediante chiamata immediata ai numeri telefonici dedicati (112\118 in Italia, 911 in USA).

Tale strategia immediata, cioè il precoce allertamento del sistemi dei soccorsi, risultava già determinante sul miglioramento della prognosi e sopravvivenza di tali pazienti.

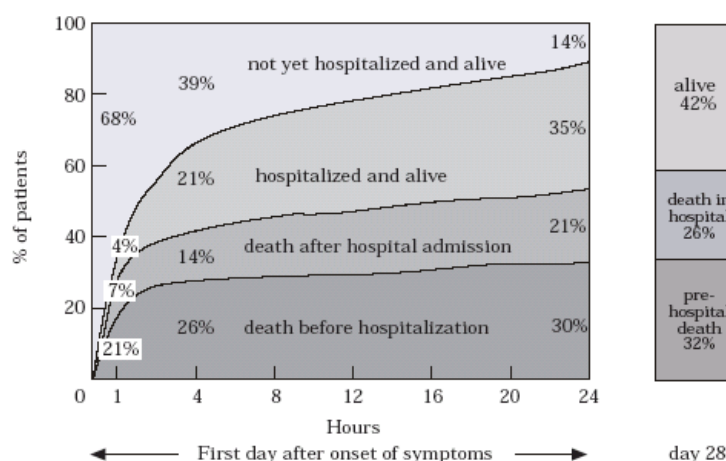


Figura 5

Infatti, numerosi studi epidemiologici osservazionali condotti negli anni ‘90 prima dell’implementazione delle Reti in regioni avanzate come in Baviera (Germania) (Registro MONICA) ¹⁹ avevano documentato l’elevata incidenza di mortalità pre-ospedaliera nel paziente STEMI (21% entro la prima ora dall’insorgenza dei sintomi, 26% entro la 4^a ora, sino al 30% in caso di sintomi esorditi da 24h), quasi sempre correlata ad aritmie fatali improvvise, potenzialmente defibrillabili e dunque reversibili, qualora trattate tempestivamente da personale sanitario idoneo ed addestrato (figura 5).

Anche nell'ambito della realtà genovese, a partire dall'anno 2000, cominciò a svilupparsi un progetto di Rete Metropolitana dell'Emergenza Territoriale per lo STEMI (con Centrale ubicata all'interno dell'Ospedale San Martino) coinvolgente i maggiori tre Ospedali cittadini come centri Hub (San Martino, Galliera e Villa Scassi) nonché gli Ospedali periferici dotati di punto di primo soccorso (Voltri, Sestri Ponente, Gallino, Recco) come centri Spoke, 6 automediche (successivamente implementate a 7) ed un elicottero a disposizione in caso di necessità per soccorsi in luoghi montani ed impervi nell'entroterra genovese.

Il territorio metropolitano venne suddiviso in tre grandi macro-aree (Levante, Centro - Entroterra e Ponente) su cui insistevano in prima istanza (salvo indisponibilità) i rispettivi centri Hub presenti in tali aree, con preferenza dei centri Hub San Martino e Villa Scassi in caso di Elisoccorso, in quanti dotati di superficie di atterraggio elicotteri (figura 6).

In pochi anni, la rete "STEMI Genova118" si è consolidata progressivamente garantendo ottime performance dal punto di vista organizzativo (pronta diagnosi ECG e rapido trasporto presso centro Hub più vicino o disponibile), minimizzando così in modo notevole il ritardo evitabile ed il tempo ischemico complessivo ²⁰.

Progetto Genova STEMI-118: la rete

Popolazione residente: ~800.000 ab, Superficie: ~1000 km² (con 40 comuni limitrofi)

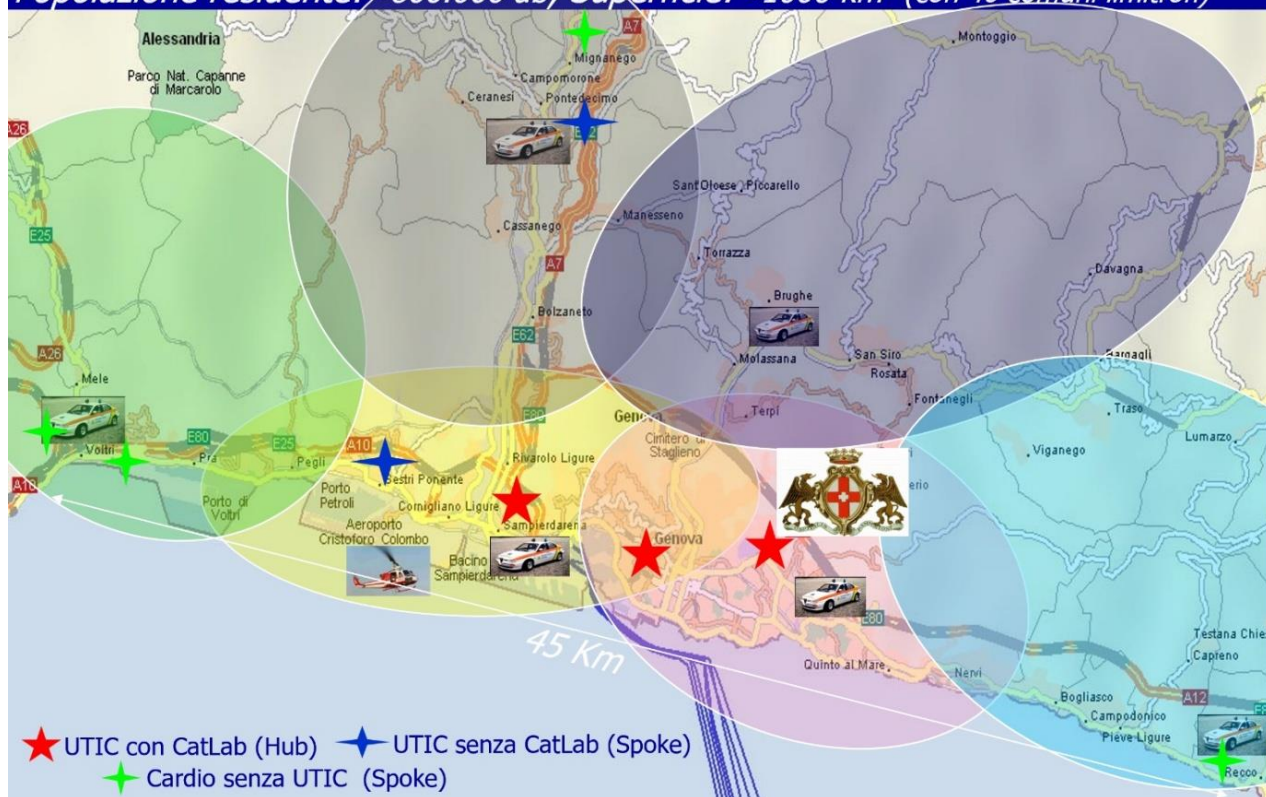


Figura 6 (dagli Atti del Congresso Nazionale ANMCO, Firenze, 2007)

Il Ritardo Evitabile come variabile determinante in corso di STEMI.

Il ritardo evitabile, inteso come il tempo necessario all'attivazione dei soccorsi (in caso di paziente con STEMI sul territorio) fino alla ricanalizzazione meccanica mediante pPCI (ritardo al trattamento), rappresenta una variabile determinante sulla prognosi a breve e medio-lungo termine.

De Luca e Coll ²¹, in una analisi retrospettiva di pPCI eseguite presso un centro ad alto volume (Zwolle, Olanda), dimostrarono in modo inequivocabile come ogni minuto di ritardo sia prognosticamente

sfavorevole, poiché si stimava che, ogni 30 minuti di ritardo dalla comparsa dei sintomi, il rischio relativo di mortalità ad 1 anno incrementasse del 7.5%, con una stima di mortalità

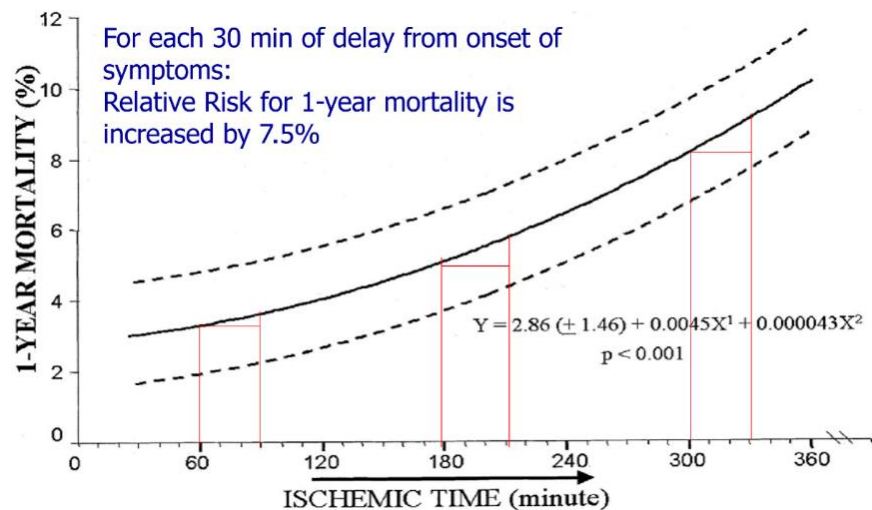


Figura 7

assoluta ad 1 anno del 3% in caso di tempo ischemico totale (Symptoms-to-Balloon)(StoB) di 60 minuti (1^h)(situazione “ideale” ottimale), di circa 4% in caso di StoB di 120 minuti (2^h), che triplicava ad oltre 9% in caso di StoB di 360 minuti (6^h)(relazione non-lineare, di tipo esponenziale) (figura 7).

Sulla scorta di tali dati, venne così coniato dalle comunità cardiologiche internazionali lo slogan “Il Tempo é Muscolo!” con lo scopo di diffondere in modo breve e incisivo nella popolazione il concetto dell'importanza e mandatorietà della riduzione del tempo ischemico mediante una precoce ri-perfusione miocardica attraverso la pPCI ²².

Si considera pertanto ragionevole, al fine di un adeguato salvataggio miocardico, l'esecuzione di pPCI entro le 6h e non oltre le 12h dall'insorgenza dei sintomi (progressivo sviluppo di onde Q di

necrosi), con un beneficio ancora presente, sebbene ridotto, in caso di pPCI tra le 12-24h in presenza di STEMI evolutivo (onde Q di necrosi già presenti) ma con persistenza di sintomi.

Invece, il beneficio della PCI nei pazienti asintomatici con STEMI tra 12-24h dall'insorgenza dei sintomi non è suffragato dalla letteratura (sebbene alcuni dati suggerirebbero una riduzione dell'area infartuale con un miglioramento della funzione ventricolare sinistra).

Pochi dati esistono anche sul beneficio della PCI nei pazienti con STEMI tardivo >24h dai sintomi, sebbene risulti ragionevole l'esecuzione e potenzialmente associata a miglioramento degli outcome clinici, in caso di ricomparsa di angina e/o ischemia miocardica, insorgenza di insufficienza cardiaca severa o aritmie ventricolari maggiori.

Non è consigliata invece l'esecuzione di pPCI dell'arteria culprit nel paziente asintomatico con STEMI già evoluto oltre le 72 ore: lo studio randomizzato OAT (Occluded Artery Trial)²³ ha infatti dimostrato che la ricanalizzazione con PCI della coronaria occlusa correlata all'infarto eseguita tra il 3^o e 28^o giorno dall'evento infartuale ha mostrato un identico outcome a lungo termine (follow-up 7anni) rispetto a quelli non ricanalizzati.

Tutto ciò indusse le maggiori comunità Scientifiche Cardiologiche Internazionali (ACC/AHA nel 2004, ESC nel 2005) a definire da subito le tempistiche necessarie affinché si riducesse il tempo ischemico totale, auspicabilmente entro i 90 minuti in caso di STEMI con trasporto diretto (o autopresentazione) presso un Ospedale Hub oppure entro i 120 minuti in caso di trasporto secondario da Ospedale Spoke verso Hub (ACC/AHA GL 2004, ESC GL 2005)^{24, 25} (figura 8).

In ogni caso, si consideravano i primi 60 minuti di tempo come la “Golden Hour”, ossia il tempo ideale per riperfondere al meglio il muscolo cardiaco a rischio ischemico.

Tale tempo ischemico totale poteva essere scomposto in almeno 4 (ed in seguito 5) intervalli temporali, così definiti:

- Intervallo tra insorgenza del dolore e chiamata al numero d'emergenza sanitaria locale (112/118 in Italia oppure 911 in U.S.) (ritardo paziente-relato).

Tale tempo deve essere idealmente <5minuti in caso di dolore tipico (oppressivo\costrittivo) in sede retrosternale irradiato al giugulo o alla spalla\arto superiore sinistro (o, in alternativa, in sede epigastrica o dorsale interscapolare) e persistente da almeno 10-15 minuti.

- Gestione della chiamata da parte del personale della Centrale di Emergenza Territoriale ("dispatch").

Tale tempo viene considerato idealmente di circa 1minuto per acquisire informazioni sui sintomi e sul luogo in cui si trova il soggetto a cui prestare soccorso.

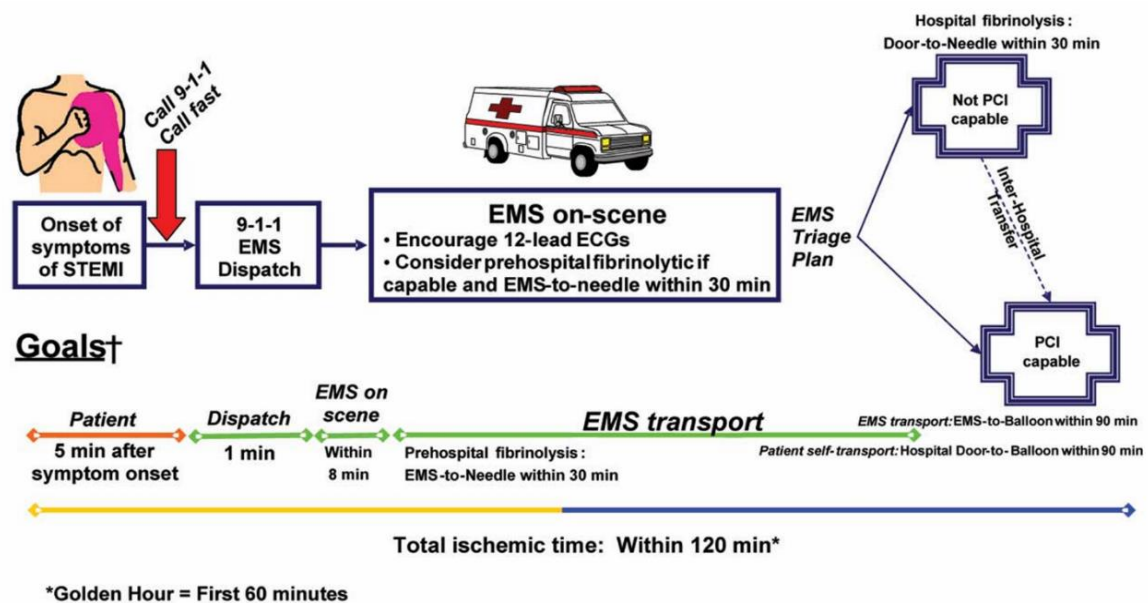


Figura 8

- Arrivo dello Staff Medico-Sanitario di Emergenza (EMS) Territoriale sul luogo segnalato.

Tale tempo impiegato dall'automedica (attrezzata di defibrillatore e per eventuale supporto cardio-respiratorio avanzato) per giungere sulla scena viene stimato in circa 8minuti.

In situazioni geografiche e logistiche particolari, molte Reti si sono organizzate per disporre di eventuale trasporto con elicottero (elisoccorso).

- Azioni diagnostico-terapeutiche sulla scena e pianificazione del triage (FMC: first medical contact): stabilizzazione cardio-circolatoria e respiratoria con manovre BLS-DVACLS, se necessarie; esecuzione, ed eventuale trasmissione, di ECG a 12 derivazioni per conferma diagnosi di STEMI; solo di recente, nei casi dubbi, considerata opzionale, una valutazione

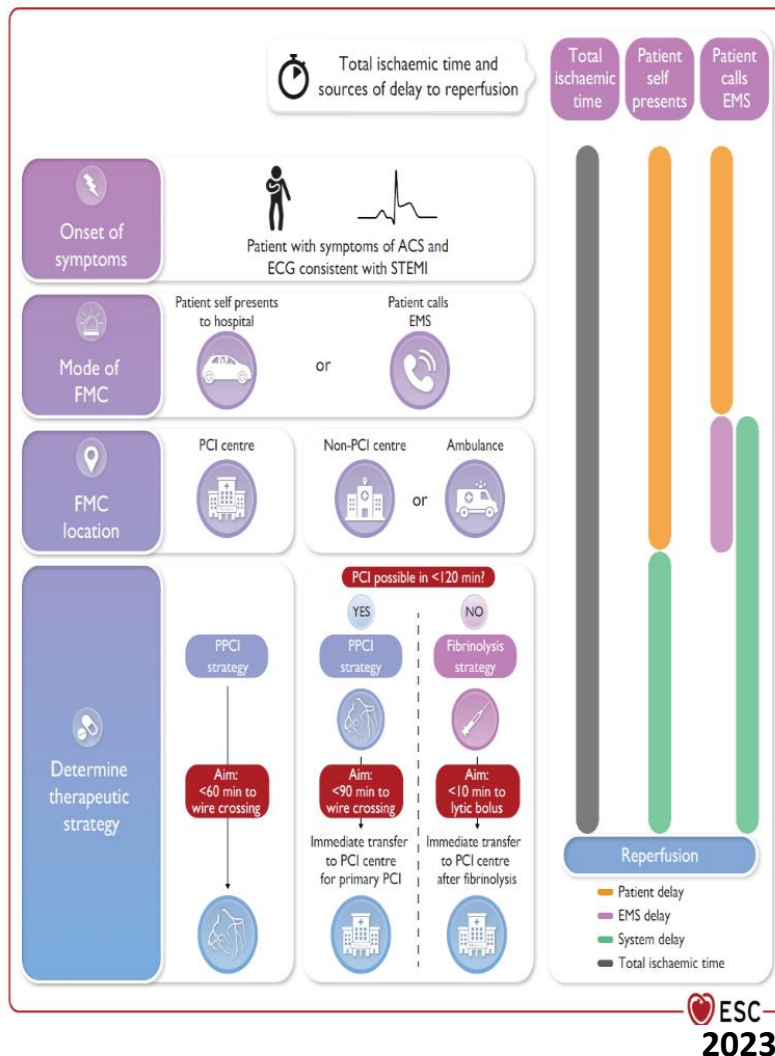


Figura 9

aggiuntiva ultrasonora mediante apparecchiatura portatile, qualora disponibile (Point-Of-Care UltraSound, POCUS).

Dalle prime Linee-Guida ACC/AHA/ESC 2004-2005, in caso di tempi prevedibilmente lunghi o impossibilità logistica di effettuare una pPCI presso un centro Hub, veniva contemplata anche la possibilità della fibrinolisi pre-ospedaliera o la fibrinolisi ospedaliera presso un centro Spoke periferico. Tale opzione è andata comunque via

via riducendosi negli anni successivi, anche in relazione alla progressiva implementazione delle Reti Regionali e degli Ospedali, anche periferici, strutturati per eseguire pPCI, sebbene l'opzione riperfusiva farmacologica sia ancora contemplata nelle ultime Linee-Guida ESC rilasciate nel 2023⁵ (figura 9).

Pertanto, in sintesi, in caso di paziente STEMI trasportato dallo staff medico-sanitario emergenza territoriale, FMC(ECG)-to-Balloon ottimale dovrebbe considerarsi <90minuti in caso di trasporto primario presso centro Hub e <120min in caso di trasporto secondario Spoke→Hub.

Anche nel caso di paziente STEMI che si recasse con i propri mezzi presso un Ospedale (Hub o Spoke), il Door-to-Balloon (DtoB) ottimale dovrebbe considerarsi <90minuti.

In ogni caso, il tempo ischemico totale (comprensiva del ritardo paziente-relato, del dispatch della chiamata ed arrivo dei soccorsi) dovrebbe auspicabilmente essere inferiore ai 120min.

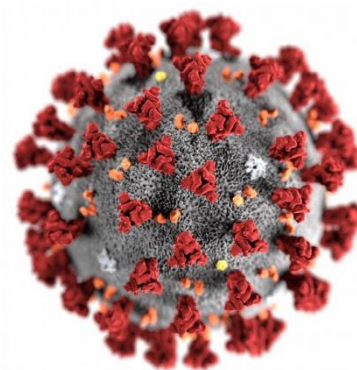
Negli anni successivi vennero rilasciati report integrativi alle ACC\AHA GuideLines, in cui veniva introdotto un ulteriore componente (quinta) del ritardo evitabile, ossia la componente procedurale pPCI-relata (CatLab Door-to-Balloon) ²⁶. La misurazione di tale variabile (indicatore di performance del CatLab e dei suoi operatori) venne introdotta a seguito della progressiva diffusione tra gli operatori dell'accesso transradiale nelle procedure interventistiche coronariche, che venne poi considerato “mandatorio”, allorquando venne dimostrata la superiorità nel ridurre i sanguinamenti maggiori accesso-relati (in confronto al tradizionale accesso percutaneo transfemorale) ed, indirettamente, in grado di migliorare la mortalità nel paziente con sindrome coronarica acuta (Matrix study) ^{27, 28, 29}.

Nell'ambito della realtà genovese, già a partire dei primi anni 2000, il ritardo evitabile dei pz STEMI sottoposti a pPCI presso l'Ospedale San Martino, anche misurato in sottogruppi di popolazione particolarmente complessi, risultò estremamente favorevole: nella coorte di anziani over 80aa, i tempi medi di ECG-to-Balloon furono di 70min mentre il Symptom-to-Balloon medio di 4h33min) ³⁰, mentre nella coorte di soggetti con STEMI esordito con arresto cardiaco extra-ospedaliero rianimato, i tempi mediani ECG-to-Balloon risultarono di 127min [RIQ 49]) ²⁰. Anche l'indicatore di performance procedurale (ritardo procedurale), ultima componente del ritardo evitabile e del tempo ischemico totale, misurato come CatLabDoor-to-Balloon in accesso transradiale (tempo mediano 25min [RIQ 10]) risultava sostanzialmente sovrapponibile all'accesso femorale ³¹.

La pandemia COVID: esordio e cronologia dei principali eventi

A partire dal mese di Dicembre 2019, da un mercato della città di Wuhan (Cina), si diffondeva il primo focolaio di un'infezione zoonotica fino ad allora sconosciuta, determinata da un Coronavirus trasmesso all'uomo dai pipistrelli e responsabile di una severa sindrome respiratoria acuta, che rappresentò, nel giro di poche settimane, una grave emergenza sanitaria globale, al punto da essere definita "pandemia" il 30 Gennaio 2020 da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)³².

Tale nuovo agente virale, dapprima chiamato provvisoriamente "2019-nCoV", venne sequenziato a metà Gennaio dai ricercatori cinesi e poi ufficialmente denominato "SARS-CoV-2" (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus type 2) dall'International Committee on Taxonomy of Viruses l'11 febbraio 2020, mentre la malattia ad esso correlata venne definita, nello stesso giorno, con l'acronimo "COVID-19" (CORonaVirus Disease 2019) da parte dell'OMS.



Tale virus ad RNA si caratterizzava da una capsula (envelope) costituita da proteine S (spike) mediante le quali, attraverso l'interazione con i recettori di membrana ACE-2, aderiva e penetrava nelle cellule endoteliali umane, in particolare quelle costituenti la membrana alveolo-capillare del parenchima polmonare, generando l'infezione.

Dopo una rapida diffusione nel continente asiatico (principalmente in Cina e Corea del Sud), l'epidemia si estese ben presto anche in Europa, con l'Italia primo paese europeo a registrare i primi casi di COVID-19: il 30 Gennaio 2020, infatti, risultò positiva una coppia di soggetti cinesi originari della città di Wuhan ed atterrati in Italia prima del sopraggiunto blocco dei voli aerei internazionali provenienti dalla Cina.

Successivamente, il 21 febbraio 2020, si registravano, per la prima volta in Italia, anche casi di trasmissione locale del SARS-CoV-2: l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) comunicava la prima positività, documentata presso i Laboratori dell'Ospedale Sacco di Milano, riguardante un soggetto 38enne sportivo, ricoverato presso l'Ospedale di Codogno (Lodi) con una grave compromissione della funzionalità respiratoria, poi guarito dopo un lungo e difficile periodo di degenza ospedaliera.

L'infezione si rivelò da subito altamente virulenta e moderatamente contagiosa (indice di replicazione (RT) compreso tra 2 e 3,

comunque inferiore rispetto ad altri virus altamente contagiosi, quali morbillo, vaiolo, rosolia, parotite) (figura 10), con un tasso di letalità (definito dal rapporto tra numero di decessi causati dalla condizione e numero di casi accertati) tuttavia significativo, variabile dal 4% al 14%.

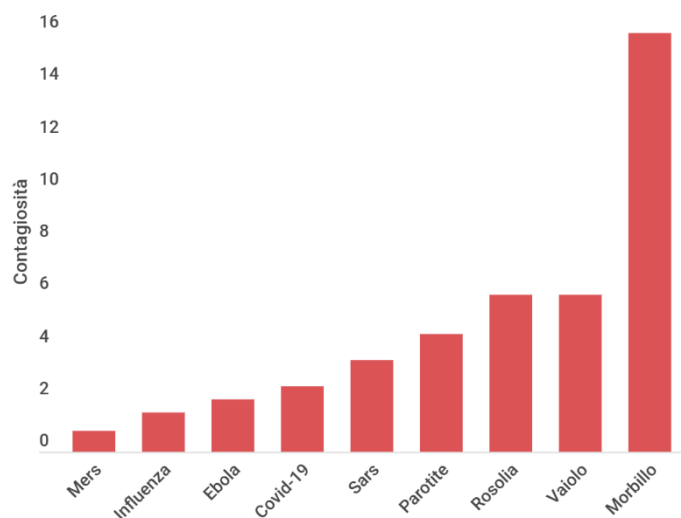


Figura 10

L'inizio della "prima ondata" pandemica in Italia coincise ufficialmente con il 9 Marzo 2020, allorquando un Decreto Governativo emanato dalla Presidenza del Consiglio di Ministri (DPCM) imponeva misure di emergenza straordinarie per combattere la diffusione del virus sul territorio nazionale, attraverso la proclamazione di un "Lock-Down assoluto" (perdurato sino al 4 Maggio 2020), ovvero la sospensione totale di tutte le attività sociali con conseguente chiusura di scuole, università, negozi, bar, ristoranti e di ogni attività lavorativa non essenziale, ed il solo mantenimento dei servizi di pubblica necessità, tra cui ospedali e servizi ad essi connessi (Pubblica Assistenza, RSA, etc).

L'11 Marzo 2020 anche l'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO) dichiarava “pandemica” l'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19).

Riguardo alle caratteristiche dei primi pazienti deceduti in Italia, l'ISS il 17 marzo 2020 pubblicava un primo report dal quale emergeva che l'età media dei decessi era avanzata (79,5 anni), i sintomi più comuni presentati al momento del ricovero erano la dispnea e la febbre, meno comuni invece tosse, diarrea ed emottisi. L'insufficienza respiratoria risultava la complicanza più comune correlata a polmoniti interstiziali, in genere bilaterale, di gravità ed entità variabile (97,2% dei casi) con necessità di ricovero, nelle forme più gravi, in Terapia Intensiva e di assistenza ventilatoria avanzata (non invasiva\invasiva), mentre il danno renale acuto interessava il 27,8%, seguito dal danno miocardico acuto su base infiammatoria (peri-miocarditi)(10,8%) e dalle sovrainfezioni (10,2%). Per quanto riguarda i primi decessi avvenuti sotto i 50 anni, si trattava generalmente di soggetti di sesso maschile con comorbidità gravi (obesità, diabete, patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche).

Tuttavia, si constatò anche che un'esagerata risposta infiammatoria individuale immuno-mediata (“tempesta citochinica”), risultava generalmente responsabile delle forme cliniche ad andamento più severo ed infausto, con sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS) ed insufficienza multi-organo (MOF, multi-organ failure) ³³.

Occorre inoltre sottolineare l'iniziale alto numero di operatori sanitari contagiati nei primi mesi della pandemia: il 17 marzo, la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici pubblicava un documento nel quale segnalava che su 2.300 operatori sanitari positivi, l'80% (quasi 1.900) erano medici e infermieri e che le prospettive nei mesi successivi erano di un rischio altissimo di contrarre infezione, correlato sia alla iniziale insufficienza o mancanza di dispositivi di protezione individuale (DPI) adeguati (in particolare mascherine FFP2-FFP3, camici, guanti e visiere protettive), sia allo stress psichico e lavorativo dovuto alla carenza di personale dedicato ed alla continuativa attività condotta in condizioni di costante emergenza.

Il 4 Maggio 2020 veniva attenuato il Lock-Down assoluto e reso meno restrittivo attraverso un progressivo ritorno alle normali relazioni sociali nel mese di Giugno e nei successivi mesi estivi (fine della “prima ondata” pandemica), pur rimanendo attive le norme del contenimento dell’infezione, in particolare il distanziamento interpersonale e l’uso obbligatorio delle mascherine negli ambienti pubblici.

Il 6 novembre 2020, a seguito della ripresa massiccia del contagio (inizio “seconda ondata”) viene dichiarato un nuovo lock-down nazionale, e venne introdotto un codice di colori (rosso, arancione, giallo) in base al rischio di contagio presente nelle diverse regioni italiane.

L’emergenza sanitaria perdurò per tutto il biennio 2021-22, sebbene poi attenuatasi nella sua virulenza e gravità, grazie all’avvio della contemporanea e massiccia campagna di prevenzione vaccinale (iniziata nel Gennaio 2021) mediante i vaccini autorizzati nel frattempo dall’EMA (in Europa) e dall’AIFA (in Italia) a fine Dicembre 2020 (Pfizer Comirnaty[®], vaccino mRNA) e nel Gennaio 2021 (Moderna Spikevax[®], vaccino mRNA e AstraZeneca Vaxzevria[®], vaccino a vettore virale).

Nel Febbraio 2021, inoltre, l’AIFA dava anche il via libera ai primi anticorpi monoclonali infusionali/iniettabili (Casirivimab+Imdevimab, Sotrovimab, Tixagevimab+Cilgavimab) specifici contro la proteina spike virale, ed al primo farmaco antivirale orale specifico (Nirmatrelvir - Paxlovid) per contrastare l’infezione da SARS-CoV2.

Con l’avvio della più grande campagna vaccinale della storia della Sanità Pubblica Italiana avvenuta nel 2021, coinvolgente dapprima le fasce di popolazione a maggior rischio (operatori sanitari, forze dell’ordine) e poi gradualmente estesa a tutta la popolazione a partire dagli anziani, attraverso la somministrazione di oltre 100 milioni di dosi (al fine del raggiungimento del cosiddetto “effetto gregge”)³⁴, veniva al contempo approntato dal Ministero della Salute un apposito documento personale (“Green-Pass”), certificante le avvenute vaccinazioni, che autorizzava alla libera circolazione senza limitazioni nell’intero territorio nazionale.

La massiccia campagna vaccinale proseguì senza sosta, in Italia ed in tutti i paesi avanzati del mondo, con dosi di richiamo effettuate anche nell'intero anno 2022, così limitando ed attenuando ulteriormente la gravità dell'infezione.

Il 5 Maggio 2023, dopo oltre tre anni dall'inizio della pandemia, l'OMS dichiarava la fine dell'emergenza sanitaria internazionale COVID-19.

Le Sindromi Coronariche Acute durante emergenza pandemica COVID: aspetti organizzativi-gestionali e criticità.

Nelle settimane successive al dichiarato stato di emergenza sanitaria nazionale, vennero rilasciati, da parte delle più importanti associazioni scientifiche cardiologiche (ANMCO, SIC, SICI-GISE), dei protocolli operativi volti alla ottimale gestione delle emergenze cardiologiche, in particolare dello STEMI ^{35, 36}.

In considerazione della gravità dello scenario epidemiologico già descritto, ogni paziente che afferiva in Ospedale in quel periodo per una sindrome coronarica acuta (SCA) veniva pertanto considerato, di per sé, come un soggetto COVID-positivo (fino a prova contraria). Questo atteggiamento era particolarmente importante, in quanto volto alla sicurezza sia degli altri pazienti ricoverati, sia del personale sanitario (medici, infermieri, specializzandi, OSS, tecnici di radiologia) che si avvicinavano nella gestione diretta del paziente. In altre parole, il medico Cardiologo doveva esser pronto a gestire l'emergenza cardiologica, garantendo al paziente la terapia adeguata ma, al tempo stesso, proteggere anche il personale sanitario dal rischio di contagio, ottimizzando le risorse di protezione individuale a disposizione.

Nel paziente STEMI o STEMI-like, in caso di positività a COVID-19, la strategia terapeutica riperfusiva dipendeva strettamente dalla organizzazione locale e dalla possibilità di accesso ad una Emodinamica-COVID in tempi compatibili, ovviamente in base al rapporto rischio-beneficio clinico del singolo caso; si consigliava comunque di provare a perseguire, come prima istanza e in base alle possibilità locali, la strategia di rivascolarizzazione meccanica mediante intervento di angioplastica coronarica percutanea primaria (pPCI), invece di trattamenti farmacologici riperfusivi (trombolisi).

FASE TERRITORIALE: Per una migliore gestione pre-ospedaliera, in caso di dolore toracico sospetto per STEMI, si esortava (ancor di più in quel periodo) il cittadino a chiamare sempre il 118 o gli altri numeri di emergenza previsti, promuovendo campagne di sensibilizzazione sociale attraverso mezzi di comunicazione di massa, onde ridurre al minimo il ricorso spontaneo ai presidi di pronto soccorso (già congestionati dall'emergenza pandemica) e non aumentare i tempi pre-ospedalieri.

La Rete STEMI Regionale per la gestione ed il trattamento dei pazienti COVID+ o sospetti contemplava la presenza di almeno un centro Hub-COVID aventi le seguenti caratteristiche: 2 sale di Emodinamica (EmoLab), di cui una ad esclusivo utilizzo per le procedure di pazienti COVID+ o sospetti; la presenza di un'area ed una terapia intensiva (non necessariamente cardiologica) dedicata all'isolamento ed al trattamento dei pazienti COVID+ o sospetti e/o essere in rete con una COVID Unit.

Se il centro Hub-COVID risultava non disponibile, per un paziente STEMI COVID+ o sospetto, il centro Spoke allertava l'EmoLab di un centro Hub-NoCOVID, ma bisognava prevedere che, dopo la procedura, il paziente dovesse poi essere trasferito presso una COVID-Unit; ovviamente la sala di emodinamica e gli altri spazi utilizzati avrebbero dovuto essere sottoposti a sanificazione/bonifica prima di altra procedura.

In caso di paziente STEMI con COVID-19 sospetto, afferente con mezzi propri al Pronto Soccorso di un centro No-COVID ma dotato di EmoLab H24, dovevano essere attivate in EmoLab e lungo tutto il percorso del paziente stesso tutte le misure di sicurezza, come da protocolli locali. Successivamente il paziente doveva essere trasferito presso una COVID Unit o ricoverato in un'area ed una terapia intensiva (non necessariamente cardiologica) dedicata all'isolamento ed al trattamento dei pazienti COVID.

Il paziente STEMI e COVID+ proveniente dal Centro Spoke, dopo la procedura invasiva, doveva essere ricoverato e quindi trasferito in una COVID-Unit o in una area specifica di isolamento del centro Hub-COVID di riferimento.

Nei pazienti con quadro elettrocardiografico di STEMI, la trombolisi poteva essere considerata in alternativa alla pPCI dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo conto che in pazienti COVID+ gravi, la trombolisi avrebbe potuto peggiorare la prognosi per aumentato rischio di coagulazione intravascolare disseminata (CID) e pertanto tale terapia doveva essere presa in considerazione solo nei casi in cui non vi fosse stata la possibilità di effettuare una pPCI nei tempi previsti dalle Linee Guida Internazionali.

La presa in carico precoce dei pazienti con STEMI o STEMI-like, accertato o sospetto, veniva garantita dallo staff sanitario del sistema di emergenza territoriale del 118.

Il personale dell'emergenza territoriale, oltre a fornire tempestivamente al Cardiologo del Centro di riferimento della rete il tracciato ECG e le informazioni strettamente correlate allo STEMI, doveva raccogliere e comunicare una anamnesi dettagliata su eventuali contatti con persone affette da COVID-19 e sulla presenza di sintomatologia sospetta (tosse, raffreddore, febbre, dispnea, etc.) fino ad almeno i 14 giorni precedenti il contatto in essere. Lo stesso screening avrebbe dovuto essere eseguito per i pazienti che si presentavano in Pronto Soccorso o che venivano trasferiti da altri centri. A tutti i pazienti doveva esser posizionata una mascherina chirurgica, fino a ulteriore definizione diagnostica mediante esecuzione di tamponi naso-faringei (antigenici\molecolari) per SARS-CoV-2.

FASE OSPEDALIERA: Per la gestione della fase ospedaliera dello STEMI (o STEMI-like) potevano essere individuate in 5 categorie di condizioni cliniche:

1) assenza di sintomi suggestivi per COVID-19 e di contatti epidemiologici noti: tutto il personale doveva indossare la protezione standard con l'utilizzo di mascherina chirurgica, guanti e camice monouso o secondo i protocolli vigenti.

2) sintomi sospetti per COVID-19 e/o con contatti epidemiologici noti: il personale sanitario doveva necessariamente munirsi di DPI con protezione totale e mascherina FFP2 o FFP3 o secondo i protocolli vigenti, sia nel paziente intubato che in respiro spontaneo. In caso di indisponibilità di

mascherina FFP3, al fine di minimizzare il rischio di contagio inalatorio, avrebbe potuto ipotizzarsi l'uso di una FFP2 sormontata da una mascherina chirurgica.

3) infezione da COVID-19 in trattamento domiciliare: il personale sanitario doveva necessariamente munirsi di DPI con protezione totale e mascherina FFP3, o secondo i protocolli vigenti, sia nel paziente intubato che in respiro spontaneo.

4) pazienti già ricoverati per COVID-19: il personale sanitario doveva necessariamente munirsi di DPI con protezione totale e mascherina FFP3, o secondo i protocolli vigenti, sia nel paziente intubato che in respiro spontaneo.

5) STEMI complicati da arresto cardio-circolatorio (ACC)\respiratorio (ACR) extraospedaliero: il personale sanitario doveva necessariamente munirsi di DPI con protezione totale e mascherina FFP3, secondo i protocolli vigenti sia nel paziente intubato che in respiro spontaneo.

All'arrivo in EmoLab, il paziente doveva essere immediatamente sottoposto a rilevazione dei parametri vitali (in particolar modo temperatura corporea e SatO₂), quindi sottoposto a prelievo per EGA e a prelievo di campioni biologici (tampone naso-faringeo o altro eventualmente disponibile) per la ricerca del virus; il personale incaricato alle manovre, doveva utilizzare sistemi di protezione correlati alla gravità dei sintomi respiratori e alla storia del paziente secondo i protocolli vigenti (vedi sopra).

La procedura diagnostica e interventistica veniva eseguita secondo i protocolli standard del Centro.

Al termine della procedura, ed in attesa dell'esito diagnostico per SARS-CoV-2, il paziente doveva esser considerato come possibile portatore di SARS-CoV-2, anche in assenza di sintomi, e pertanto essere monitorato in ambiente isolato e seguito da personale dedicato che utilizzasse le dovute precauzioni (vedi sopra).

In caso di esito diagnostico positivo per SARS-CoV-2, il paziente avrebbe dovuto essere ricoverato presso le COVID-Unit organizzate per intensità di cura, nel setting assistenziale adeguato alle condizioni cliniche del paziente (stabile → subintensiva; instabile → terapia intensiva). Negli ospedali non dotati di una COVID-Unit organizzata per intensità di cura, il paziente avrebbe dovuto comunque essere ricoverato negli spazi dedicati ai pazienti COVID-19 e gestito da personale dedicato.

I pazienti asintomatici con esito diagnostico negativo SARS-CoV-2 avrebbero quindi seguito il percorso standard e ricoverati presso la Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) No-COVID di pertinenza.

I pazienti con tampone negativo ma con sintomi fortemente sospetti per infezione COVID-19 dovevano invece essere ancora monitorati in una stanza dedicata in isolamento (possibilmente dotata di pressione negativa) per essere sottoposti ad un secondo tampone, secondo i protocolli localmente vigenti, il cui esito avrebbe determinato l'ambiente successivo di ricovero.

Qualora un paziente già ricoverato in una COVID-Unit avesse manifestato un quadro clinico ed elettrocardiografico compatibile per STEMI, sarebbe stato necessario valutare il rapporto rischio/beneficio di una eventuale procedura di rivascolarizzazione meccanica in relazione alle condizioni cliniche del paziente e al rischio determinato dal trasporto del paziente per eseguire pPCI, valorizzando quindi, laddove indicato, eventualmente la terapia fibrinolitica come trattamento alternativo di salvataggio.

STUDIO CLINICO

Materiali, Metodi ed Obiettivi

E' stata condotta un'analisi monocentrica osservazionale, di tipo retrospettivo, riguardante una coorte di pazienti STEMI "all-comers", cioè consecutivamente afferiti presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino (HSM) durante la pandemia COVID-19, periodo in cui l'HSM è stato individuato quale centro Hub terziario ("macro-Hub") destinato alla gestione delle emergenze STEMI nel contesto della Rete dell'Emergenza Metropolitana Genova 118.

La suddetta analisi ha considerato, in modo cross-sectional, un arco temporale quinquemestrale (1 Marzo-31 Luglio 2020) coinciso con la prima ondata dell'emergenza pandemica e del lock-down generalizzato, in cui la cui coorte di popolazione estratta è stata poi confrontata con quella dello stesso periodo dell'anno successivo alla definitiva cessazione dell'emergenza sanitaria e la normalizzazione di tutte le attività medico-assistenziali territoriali ed ospedaliere (1 Marzo-31 Luglio 2024) (coorte di controllo).

E' stata effettuata un'interrogazione (query) del Sistema Informativo Ospedaliero OneSys (Cartella Clinica Elettronica di Ricovero) mediante applicativo Discoverer (Oracle® Corporation), mirata alla selezione dei codici identificativi dell'infarto miocardico acuto ST-elevato come riportati, alla dimissione, sulla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO).

In base ai codici definiti di patologia ICD-9-CM (International Classification of Diseases, 9th Revision - Clinical Modification) sono stati così considerati i codici "410." e relativi sottogruppi, specificati da una quarta cifra indicante la sede infartuale (410.0 e 410.1: antero-laterale\altra parte della parete anteriore, 410.2: infero-laterale; 410.3: infero-posteriore, 410.4: inferiore; 410.5: laterale; 410.6: posteriore). L'eventuale quinta cifra aggiuntiva (indicante l'iniziale episodio di assistenza [1]

o successivo per uno stesso infarto [2] oppure non specificato [0]), qualora presente, non veniva comunque considerata come criterio di selezione o di esclusione.

Altresí, venivano esclusi da tale selezione gli infarti miocardici acuti non ST-elevato (NSTE), codificati come “subendocardici” (codice 410.7).

Per i pazienti afferiti all’HSM dal territorio, sono stati inoltre analizzati gli elettrocardiogrammi (ECG) a 12\15 derivazioni (formato standard 3 canali), eseguiti dal personale delle automediche mediante apparecchio multifunzione monitor\defibrillatore LIFEPAK®15 (Physio Control - Stryker) e trasmessi su piattaforma web-cloud dedicata LIFENET® System (Lifenet Healthcare) e quindi, via e-mail, alla Centrale HSM di Genova Soccorso 118 ed alla postazione dedicata UTIC HSM: sono stati identificati gli orari di esecuzione dell’ECG (First Medical Contact - FMC) per poter così calcolare il ritardo evitabile legata alla componente “organizzativa”, cioè al tempo impiegato per la diagnosi di STEMI (gestione della chiamata di soccorso presso la Centrale Genova Soccorso 118 (“dispatch”), arrivo dell’automedica sul luogo ed esecuzione dell’ECG) e successivo trasporto del paziente direttamente al CatLab HSM [ECG(FMC)to(C)Door] o, in alternativa, secondo il giudizio dello staff medico, verso il Dipartimento Emergenza ed Accettazione (DEA) dell’HSM [ECG(FMC)to(E)Door].

I criteri ECG-Grafici utilizzati per la diagnosi di STEMI sono quelli confermati anche dalle ultime Linee Guida Internazionali AHA\ACC 2025 ⁶ e già dettagliati nella parte introduttiva, analizzando eventuali derivazioni aggiuntive alle 12 derivazioni standard in casi dubbi (STEMI posteriore o STEMI ventricolare destro, isolato o associato), mentre il blocco di branca sinistro (anche quando non noto) non rappresentava di per sé un criterio per porre diagnosi di STEMI, se non associato a clinica sospetta (dolore precordiale e/o instabilità emodinamica) oppure ad alterazioni ST altamente specifiche o suggestive (criteri\score di Sgarbossa e successive modifiche) ^{7,9}.

In base all’ECG, al tempo pre-coronarico stimato (corrispondente al tempo Symptom-to-ECG, S-to-ECG) ed ai sintomi presenti, veniva pianificata, qualora il soccorso avvenisse sul territorio

o a domicilio, una gestione interventistica fast-track direttamente in CatLab per pPCI o, viceversa, se il quadro clinico, i tempi d'insorgenza dei sintomi e l'aspetto ECG-Grafico deponevano per un infarto evolutivo\evoluto si propendeva per un trattamento conservativo e ricovero presso letti monitor DEA\UTIC o, in mancanza di posti-letto monitor, presso reparti di Medicina Interna.

In genere la strategia invasiva veniva applicata in base al "tempo pre-coronarico" stimato al momento della diagnosi ECG-Grafica, ovvero al "S-to-ECG": la pPCI veniva sempre garantita nei casi STEMI con S-to-ECG <12h. Viceversa, nei casi tra 12-24h, la strategia invasiva era decisa sulla eventuale persistenza di sintomi e/o di accentuazione ST già preesistente. Infine, oltre le 24-48h e in assenza di nuova sintomatologia, trattandosi generalmente di un quadro STEMI già evoluto, la strategia utilizzata era di tipo conservativo (terapia farmacologica e monitoraggio clinico).

La stessa strategia terapeutica veniva anche applicata in caso di arrivo del paziente STEMI con i propri mezzi, direttamente presso il DEA HSM.

Infine, il reparto di destinazione dopo pPCI risultava l'UTIC, in caso di paziente vigile ed in respiro spontaneo; viceversa, in caso di STEMI rianimato da arresto cardiaco e seguito da intubazione oro-tracheale (IOT), il percorso diagnostico-terapeutico ospedaliero in HSM si caratterizzava da un primo passaggio presso Punto di Rianimo-Shock Room (Area Rossa Critica) del DEA (per stabilizzazione ed eventuali ulteriori valutazioni diagnostiche neurologiche\radiologiche, inclusa TAC); successivo accesso al CatLab per eventuale pPCI (in caso di persistente ST-elevato all'ECG, dopo almeno 10-15minuti dal ripristino di circolo spontaneo - ROSC) ed assistenza circolatoria meccanica al circolo (IABP, Impella, ECMO) se necessaria, in caso di shock grave e persistente; infine, prosecuzione ricovero presso una delle quattro Rianimazioni Ospedaliere disponibili e successivamente, ad avvenuta estubazione, trasferimento presso UTIC\Cardiologia Degenza.

I criteri ECG-Grafici utilizzati per la diagnosi di STEMI sono quelli confermati anche dalle ultime Linee Guida Internazionali AHA\ACC 2025 ⁶, ossia un'elevazione del tratto ST sia di nuova insorgenza (o presunta tale), aspetto convesso verso l'alto, avere un'entità $\geq 1\text{mm}$ in almeno 2 derivazioni anatomicamente contigue (misurato al punto J) escluse V2-V3 (in V2-V3 entità deve

essere almeno $\geq 2\text{mm}$ in uomini $\geq 40\text{aa}$ e $\geq 2.5\text{mm}$ se $< 40\text{aa}$ e $\geq 1.5\text{mm}$ nelle donne indipendentemente dall'età). In caso di sospetto STEMI posteriore, a seguito di sotto-livellamento ST $\geq 0.5\text{mm}$ in V1-3 all'ECG standard (espressione “speculare” di ischemia transmurale posteriore), era suggerita la conferma con la registrazione delle derivazioni precordiali posteriori (V7-V8-V9).

Sono stati analizzate le caratteristiche demografiche basali, profilo di rischio cardiovascolare, pregresse comorbidità impattanti (in particolare pregressi interventi di by-pass aorto-coronarico, arteriopatia obliterante periferica operata o altre vasculopatie), eventuale positività al SARS-CoV-2 o malattia COVID coesistente (per la coorte di popolazione del 2020) al momento delle diagnosi di STEMI.

È stata inoltre valutata la sede infartuale e la presentazione clinica all'esordio, basata sulla tradizionale classificazione Killip sullo stato di compenso cardiaco (1: assenza di rantoli polmonari basali; 2: presenza di rantoli polmonari basali; 3: edema polmonare acuto; 4: shock cardiogeno).

Nei pazienti trattati con pPCI sono stati analizzati la durata complessiva della procedura, l'accesso vascolare utilizzato e le modalità di esecuzione della procedura di ricanalizzazione [tromboaspirazione, utilizzo di solo pallone (POBA) oppure impianto di stent bare-metal o medicato (drug-eluting stent, DES)].

Le caratteristiche angiografiche del vaso epicardico “culprit” dello STEMI sono state analizzate in base al flusso coronarico sia in fase pre- che post-procedurale, in base alla storica classificazione angiografica ³⁷, di tipo semiquantitativa (“Thrombolysis In Myocardial Infarction” - TIMI) secondo una scala di gravità che distingue un completo arresto di flusso determinato da occlusione totale del vaso epicardico (TIMI 0), flusso marcatamente rallentato (TIMI 1), flusso rallentato (“slow-flow”)(TIMI 2) e una normale velocità di flusso epicardico (TIMI 3) comparato al flusso dei vasi non-culprit, che, qualora presente alla fine della pPCI, definisce anche il successo angiografico procedurale.

Durante la fase interventistica in CatLab è stato inoltre misurato il tempo (CatLab)Door-to-Balloon (C)D-to-B), inteso come l'intervallo dall'arrivo del paziente in CatLab al momento della prima ricanalizzazione del vaso "culprit" mediante il passaggio della guida o del catetere tromboaspiratore o del gonfiaggio del catetere a palloncino.

Infine, in base alla gravità della presentazione clinica (Killip 3-4), a discrezione dell'operatore veniva considerata, quando fattibile, una rivascolarizzazione completa anche dei vasi non-culprit, in corso della stessa procedura di pPCI oppure in una successiva seduta prima della dimissione (PCI "stadiata").

L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare eventuali ritardi nell'attivazione della catena dei soccorsi da parte del paziente e/o correlati al sistema dell'emergenza cardiologica territoriale ed ospedaliero, messi a dura prova dalla concomitante emergenza pandemica COVID-19.

Come indicatore di performance clinica è stata calcolata la durata delle degenza ospedaliera e sono stati quindi registrati, nel dettaglio, gli eventi clinici ospedalieri correlati all'evento indice (STEMI): mortalità (In-H) complessiva (per tutte le cause, cardiaca e non) e le complicanze maggiori cardio e cerebrovascolari (MACCE) valorizzate in modo gerarchico (rianimazione cardio-polmonare (RCP) e/o prolungata intubazione oro-tracheale (IOT) (>24h), shock cardiogeno con/senza uso di supporti meccanici al circolo, re-infarto con/senza trombosi (acuta/subacuta) di stent, edema polmonare acuto (EPA), tachicardie ventricolari sostenute (TVS), fibrillazione atriale (FA) di nuova insorgenza, impianto di pace-maker (PM) temporaneo o definitivo, versamento pericardico emodinamicamente rilevante), sanguinamenti maggiori (calo di Hb maggiore di 3gr\dl) o fatali intracranici.

Dopo la dimissione, è stata poi analizzata la mortalità complessiva a breve (30 giorni) e medio termine (un anno) nelle due coorti di popolazione studiate.

Analisi statistica

E' stata utilizzata una statistica descrittiva per riassumere i dati: le variabili categoriche e logiche (bimodali) sono state indicate in valore assoluto e percentuale, le variabili continue come media e deviazione standard ($m \pm DS$) oppure come mediana e range interquartile (med, RIQ), ovvero la differenza tra 3°quartile (75°percentile) e 1°quartile (25°percentile).

Le variabili categoriche sono state confrontate con il test Chi-Quadrato χ^2 di Pearson confermato con il test esatto di Fisher, mentre quelle continue comparate con il t-test di Student a due campioni (indipendenti) e quelle non continue (dette anche discrete) comparate con il test di Mann-Whitney U (o test di Wilcoxon Rank-Sum). La distribuzione normale delle variabili continue è stata testata mediante il test di Shapiro-Wilk (e di Anderson-Darling).

La mortalità è stata misurata mediante estrapolazione delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e comparate con il test Log-Rank.

Per individuare i predittori di mortalità è stata effettuata una regressione logistica univariata interpolando la mortalità (variabile dipendente) con variabili indipendenti considerate a priori potenzialmente correlabili all'outcome maggiore di mortalità a breve e medio termine. Successivamente è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata per stabilire il peso statistico che ciascuna di queste variabili indipendenti assume sulla variabile dipendente di mortalità, includendo quelle variabili aventi valore di $p < 0.10$ individuate nell'analisi univariata.

I risultati sono stati quindi rappresentati come rapporto di rischio (Hazard Ratio, HR) con intervallo di confidenza al 5-95% (IC95%).

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato indicativo di significatività statistica.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante utilizzo del software informatico R-project (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna).

Risultati

Durante il periodo COVID Marzo-Luglio 2020 (quinquemestre), sono stati ricoverati presso HSM 48 pazienti (pz) con diagnosi di STEMI, 43 (90%) dei quali accompagnati dallo staff sanitario del 118 o da ambulanze non medicalizzate, 4 (8%) afferiti direttamente al DEA HSM (nonostante divieto assoluto di libera circolazione dei mezzi privati durante il periodo di lock-down Marzo-Maggio, progressivamente ridotto in Giugno- Luglio) ed 1 (2%) trasferito internamente da altro reparto ospedaliero.

Nell'analogo periodo del 2024, sono stati invece ricoverati 61 pz STEMI, 37 (61%) dei quali accompagnati dallo staff del 118, 24 (39%) giunti in DEA con i propri mezzi.

Sono stati esclusi dalla successiva analisi: un pz della popolazione della fase COVID, in quanto trasferito da altro centro Hub periferico dopo essere trattato con pPCI e, nella popolazione post-COVID, 2 pz afferiti presso il nostro Centro Hub dopo aver eseguito pPCI in centri Hub periferici che necessitavano di assistenza meccanica al circolo con IABP o Impella e 2 pz con STEMI tardivi per i quali si è adottata una strategia direttamente conservativa in un caso e dopo aver eseguito indagine coronarografica senza pPCI nell'altro caso.

La frequenza mensile dei ricoveri per STEMI nel periodo 2020 è stata confrontata con l'analogo periodo 2024 (Figura 11): da notare che nel solo bimestre Aprile-Maggio 2020 si é registrato un incremento relativo degli accessi ospedalieri per STEMI, proprio in coincidenza con il picco dell'emergenza pandemica e del lock-down totale.

Le caratteristiche cliniche basali di ciascuna coorte di popolazione (Gr.1 FaseCOVID e Gr.2 Post-COVID) sono elencate e comparate nella Tabella 2.

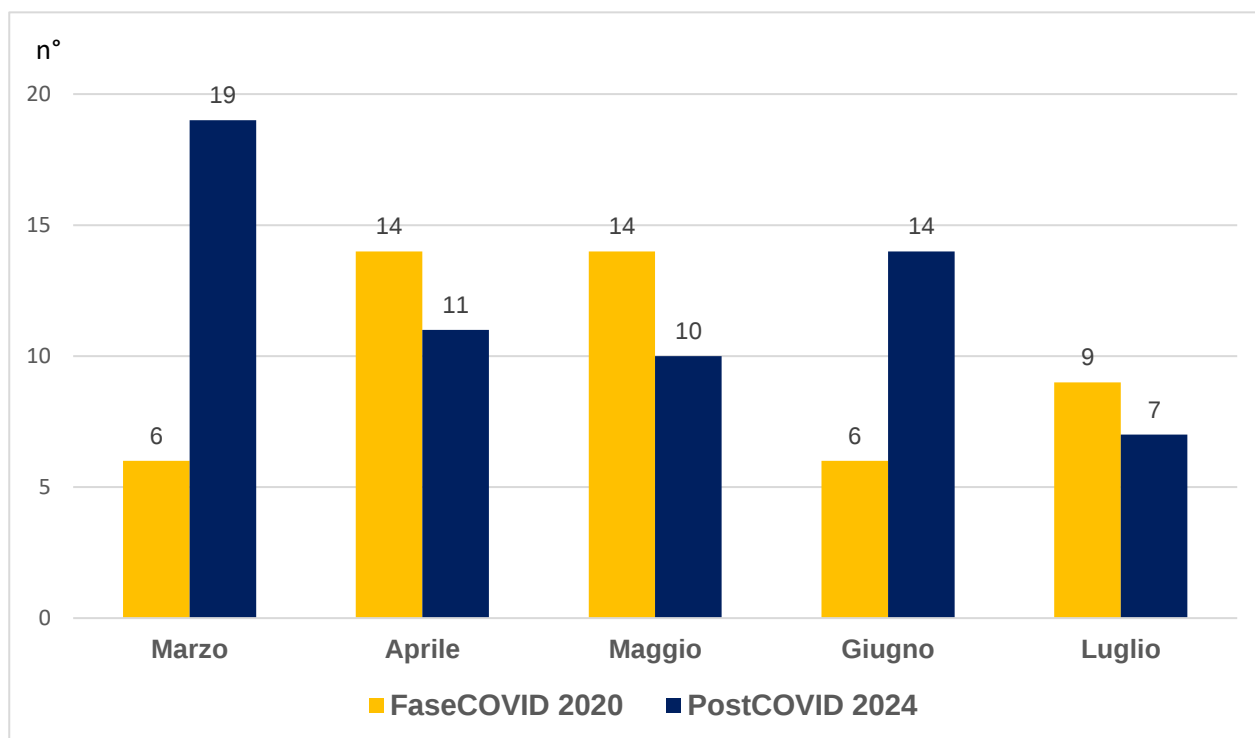


Figura 11. Distribuzione mensile dei ricoveri STEMI.

Non esistevano differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'età (mediana 70 [18] anni nel Gr.1 vs 67 [20] nel Gr.2), la prevalenza di soggetti anziani >75aa (35% vs 34%) e il genere maschile (67% vs 80%) benché quest'ultimo dato fosse tendenzialmente più basso nel Gruppo 1 FaseCOVID rispetto al Gruppo 2 Post-COVID.

Per quanto riguarda invece il profilo di rischio cardiovascolare, esse risultavano omogenee tra i due gruppi, così come per le comorbidità, tranne che per le neoplasie attive, prevalenti nel gruppo post-COVID (2% vs 13%).

Da notare che nessuno dei pz ricoverati nel periodo COVID giungeva in ospedale con un quadro clinico di malattia da SARS-CoV-2 né tantomeno con una positività al tampone naso-faringeo e che tutti i pz, una volta completato il decorso infartuale, venivano poi dimessi senza contrarre

l'infezione virale, segno della efficacia dei protocolli clinico-gestionali intraospedalieri utilizzati in corso di STEMI.

	Gr.1 Fase COVID (n = 48)	Gr.2 Post-COVID (n = 61)	<i>p</i>
Età - anni (mediana [RIQ])	70 [18]	67 [20]	ns
>75aa	17 (35)	21 (34)	ns
Genere maschile	32 (67)	49 (80)	ns
BMI >30	7 (15)	14 (23)	ns
Familiarità CAD	7 (15)	11 (18)	ns
Fumo	23 (48)	33 (54)	ns
Ipertensione arteriosa	31 (65)	39 (64)	ns
Dislipidemia	20 (42)	25 (41)	ns
Diabete mellito	8(17)	14 (23)	ns
IRC	4 (8)	2 (3)	ns
Pregr. IM	5 (10)	4 (7)	ns
Pregr. CABG	0 (0)	2 (3)	ns
AOP	1 (2)	5 (8)	ns
Pregr. Ictus/TIA	3 (6)	4 (7)	ns
Neoplasie attive	1 (2)	8 (13)	0,04
Sede STEMI			
-Anteriore\Antero-laterale	26 (54)	25 (41)	ns
- Inferiore\Infero-laterale	16 (33)	19 (31)	ns
- Infero-Posteriore	5 (10)	16 (26)	ns
- Laterale	1 (2)	0 (0)	ns
- Posteriore	0 (0)	0 (0)	ns
Presentazione clinica (Killip)			
- I	44 (92)	50 (82)	ns
- II	2 (4)	5 (8)	ns
- III	0 (0)	2 (3)	ns
- IV	2 (4)	4 (7)	ns
Positivita' SARS-CoV-2	0 (0)		
COVID	0 (0)		

Tabella 2. Caratteristiche basali.

Inoltre, non esistevano differenze significative anche sulla sede dell'infarto anteriore\antero-laterale, inferiore\infero-laterale, laterale e posteriore (con una lieve prevalenza della sede anteriore nel gruppo 1 ed infero-posteriore nel gruppo 2), mentre risultava sovrapponibile l'esordio clinico dello STEMI espresso come classe Killip.

Da rilevare, inoltre, nella coorte di popolazione STEMI della fase COVID, l'assenza di COVID conclamato e di soggetti positivi al SARS-Cov-2 durante la fase di ricovero.

Nella tabella 4 sono elencate e confrontate le caratteristiche angiografiche e procedurali dei pazienti STEMI sottoposti a pPCI.

Non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi per l'accesso vascolare utilizzato, le modalità di trattamento (utilizzo di solo pallone, utilizzo di tromboaspiratore e di stent medicati) e per i tempi ed i risultati procedurali conseguiti (successo angiografico post-PCI indicato dal raggiungimento di un flusso TIMI3 finale sovrapponibile nei due gruppi).

	Gr.1 Fase COVID (n =48)	Gr.2 Post-COVID (n =61)	<i>p</i>
Diagnosi STEMI (First Medical Contact)			
Staff 118	43 (90)	37 (61)	0,002
DEA	4 (8)	24 (39)	0,001
Altri reparti HSM	1 (2)	1 (2)	ns
Tempi di ritardo (min)(mediana, RIQ)			
-Symptom-to-ECG (S-to-ECG)	90 [171]	121 [295]	ns
-ECG-to-CatLabDoor (ECG-to-D)	72 [43]	66 [26]	ns
-CatLabDoor-to-Balloon (D-to-B)	18 [13]	18 [14]	ns
Tempi derivati (min)(mediana [RIQ])			
-ECG-to-Balloon (ECGtoB)	94 [62]	89 [45]	ns
<90min	20 (42)	31 (53)	ns
>90min	28 (58)	27 (44)	ns
-Symptom-to-Balloon (StoB)	187 [232]	217 [330]	ns
(tempo ischemico totale)			
<3h	20 (42)	22 (36)	ns
3-6h	15 (31)	15 (25)	ns
6-12h	4 (8)	11 (18)	ns
12-24h	1 (2)	4 (7)	ns
>24h	8 (17)	5 (8)	ns

Tabella 3. Modalità Primo Contatto Medico e Ritardo evitabile

	Gr.1 Fase COVID (n =48)	Gr.2 Post-COVID (n =61)	<i>p</i>
pPCI			
Tromboaspirazione	16 (33)	21 (34)	ns
POBA	41(85)	47 (77)	ns
Stent	45 (94)	49 (80)	ns
Vaso trattato			
Tronco comune	0 (0)	0 (0)	ns
IVA	26 (54)	28 (46)	ns
Circonflessa\MO	9 (19)	11 (18)	ns
C.Destra	15 (31)	23 (38)	ns
Rami secondari	0 (0)	0 (0)	ns
Graft	0 (0)	0 (0)	ns
TIMI prePCI			
0\1	33 (69)	43 (70)	ns
2	4 (8)	8 (13)	ns
3	11 (23)	9 (15)	ns
TIMI postPCI			
0\1	1 (2)	1 (2)	ns
2	7 (15)	5 (8)	ns
3	40 (83)	53 (87)	ns
Accesso radiale	42 (88)	52 (85)	ns
Durata procedura (min)(media±DS)	52±30	50±27	ns

Tabella 4. STEMI trattati con pPCI: dati procedurali

Nella tabella 5 sono riassunti i tempi di degenza ospedaliera, la mortalità e gli eventi clinici occorsi nei rispettivi gruppi durante la fase ospedaliera, nonché la mortalità ad un mese e ad un anno.

Non sono emerse differenze significative per i tempi medi (giorni) di degenza ospedaliera, sebbene lievemente inferiori nel gruppo 1 (6.4±2.9 Gr.1 vs 9.4±9.8 Gr.2, p=ns).

Analizzando l'end-point primario di mortalità si è invece registrato un netto aumento (oltre di 2.5 volte) della mortalità ospedaliera e ad 1 mese nel Gr.1 Fase COVID (8.3% vs 3.3%, p=ns), ed un incremento di oltre 2 volte della mortalità ad 1 anno per tutte le cause (20.3% vs 9.8%, p=ns).

Per quanto riguarda i MACCE ospedalieri ed i singoli eventi maggiori cardio e cerebrovascolari non esistevano differenze statisticamente significative.

	Gr.1 Fase COVID (n = 48)	Gr.2 Post-COVID (n = 61)	<i>p</i>
Degenza Ospedaliera gg (m±DS)	6.4±2.9	9.4±9.8	ns
Mortalità Ospedaliera	4 (8.3)	2 (3.3)	ns
Shock Cardiogeno	5 (10)	10 (16)	ns
IOT prolungata	5 (10)	11 (18)	ns
Supporti meccanici circolo	8 (17)	17 (28)	ns
Edema polmonare acuto	6 (13)	12 (20)	ns
FV/TVS	0 (0)	3 (5)	ns
FA	5 (10)	9 (15)	ns
PM temporaneo/definitivo	1 (2)	1 (2)	ns
Vers. Pericardico tamponante	3 (6)	4 (7)	ns
Sanguinamento maggiore	0 (0)	3 (5)	ns
TIA / ICTUS	0 (0)	1 (2)	ns
Re-infarto con\senza trombosi	0 (0)	0 (0)	ns
Mortalità 30 gg	4 (8.3)	2 (3.3)	ns
Mortalità 1 aa	10 (20.8)	6 (9.8)	ns

Tabella 5. Eventi clinici

In tabella 6 è dettagliata l'analisi univariata volta ad individuare quelle potenziali variabili interferenti sulla mortalità a breve (In-H\1mese) e medio termine (1anno) e nella successiva tabella 7 l'analisi multivariata per stabilire il peso statistico che ciascuna di queste variabili indipendenti assume sulla variabile dipendente di mortalità.

Nell'analisi univariata, tra le variabili influenzanti la mortalità ad 1 anno, emergono l'età, l'età anziana (>75aa) e, più debolmente, il sesso maschile, mentre, tra le caratteristiche cliniche, la sede anteriore\antero-laterale dell'infarto ed il vaso culprit correlato (IVA), nonché il TIMI ridotto pre-

PCI (grado 2). Per quanto riguarda invece, le componenti del ritardo evitabile, è risultata significativa la variabile tempo Symptom-to-Balloon ed il tempo ECG-to-Balloon.

Tuttavia, nella successiva analisi di regressione logistica multivariata, le sole variabili indipendenti che risultano impattare in modo significativo sono l'età, il ridotto flusso TIMI-2 pre-procedurale e la sede anteriore\antero-laterale, ma non i tempi S-to-B ed ECG-to-B.

	P
ETA'	<0,001
ANZIANI >75aa	0,005
MASCHIO	0,036
BMI > 30	1
FAMILIAR CAD	0,405
FUMO	0,044
IPERTENSIONE	0,489
DISLIPIDEMIA	0,247
DIABETE	0,392
IRC	0,213
PREGR. IMA	0,86
PREGR. CABG	1
AOP	0,589
TIA / ICTUS	1
K ATTIVI	0,619
ANT/ANT-LAT	0,007
INF/ INF-LAT	0,126
INF-POST	0,277
LATERALE	1
118	0,882
DEA	0,809
ALTRI REP	1
TR-ASPIRAZ	1
POBA	0,689
STENT	0,815

	p
TC	NA
IVA	0,013
CIRC / MO	0,315
DESTRA	0,238

ECG-to-Balloon	0,021
Sympt-to-Balloon	0,009

TIMI Pre 0-1	0,118
TIMI Pre 2	0,018
TIMI Pre 3	1
TIMI Post 0-1	0,273
TIMI Post 2	0,133
TIMI Post 3	0,1
Acc. Radiale	0,815

Tabella 6. Analisi Univariata

	OR	95% CI		p-value
ECG-to-B	1.00	1.00	1.00	0.997
S-to-B	1.00	1.00	1.00	0.465
ETA	1.12	1.05	1.21	0.002
ANTANTLAT	16.48	2.62	231.91	0.011
TIMI2 pre-	27.41	3.55	376.60	0.004
FASE COVID	2.29	0.55	10.90	0.266

Tabella 7. Analisi Multivariata

Discussione

Negli ultimi 25 anni, in tutto il mondo, grazie alle campagne educazionali di massa ed all'implementazione delle Reti Cardiologiche di Emergenza Regionale secondo il modello "Hub&Spoke", sono stati compiuti notevoli progressi nel ridurre il tempo di soccorso tra il primo contatto medico (cioè la chiamata al sistema di emergenza) e la riperfusione coronarica invasiva mediante pPCI nel paziente affetto da STEMI con conseguenti miglioramenti nella prognosi immediata ed a distanza di tale patologia ad esordio acuto ^{17, 18, 38}.

Tuttavia, la recente emergenza pandemica COVID-19 occorsa negli anni 2020-2023, ha determinato un impatto prognostico sfavorevole in termini di incremento dei tassi di mortalità per cause cardiovascolari in Italia e nel mondo (vd dati report ISTAT e documenti simili ANMCO) ^{32, 33, 34}, non solo connessi alle potenziali complicanze cardiovascolari flogistiche\infettive correlate al COVID-19 (in particolare miocarditi acute) ma anche, e soprattutto, per un trattamento non sempre ottimale e tempestivo delle patologie cardiovascolari acute nei soggetti non affetti da COVID, con particolare riguardo alle sindromi coronariche acute.

In particolare, l'emergenza COVID ha messo a dura prova l'efficienza dei sistemi territoriali delle Reti Cardiologiche per la gestione dello STEMI ed i suoi indici di performance in tutto il mondo, impattando sfavorevolmente soprattutto sul ritardo evitabile paziente-relato, poiché, in quel periodo, l'ossessione e la psicosi dilagante tra la popolazione inducevano spesso il soggetto affetto da dolore cardiaco sospetto per STEMI (condizione di per sé ad alto rischio di mortalità, se non adeguatamente e prontamente trattata) a diffidare nell'allertare i sistemi di emergenza territoriale, a causa dell'infondato timore di poter contrarre l'infezione COVID durante il ricovero ospedaliero per il trattamento della sindrome acuta infartuale ^{38, 39}.

In realtà, tali timori non erano supportate dai fatti, almeno nella maggioranza delle realtà ospedaliere italiane, essendo state promulgate, subito dopo la proclamazione dello stato di emergenza

COVID, delle precise e circostanziate Linee-Guida comportamentali elaborate dal Ministero della Sanità ed ISS, in collaborazione con le società scientifiche specialistiche, che indicavano rigorosi percorsi gestionali differenziati nel paziente COVID-positivo o COVID-negativo, in caso di accesso ospedaliero per patologie acute urgenti non-COVID relate ^{32, 35, 36}.

Peraltro, in talune realtà territoriali, anche italiane, onde evitare di accedere presso centri Hub terziari oberati e congestionati dall'emergenza COVID, venne addirittura prospettata agli staff di soccorso sanitario territoriale l'opzione di ricorrere alla terapia riperfusiva trombolitica "fast" in caso di STEMI (oramai soppiantata da decenni) quale misura "straordinaria" emergenziale in alternativa alla strategia invasiva con pPCI, in quanto più maneggevole, essendo praticabile rapidamente già durante la fase di gestione territoriale pre-accesso ospedaliero, rispetto ai potenziali sfavorevoli ritardi legati al trasporto ed all'accesso ospedaliero in caso di scelta della strategia invasiva con pPCI immediata ⁴⁰.

La coorte di popolazione STEMI HSM della fase COVID analizzata nel nostro studio (Marzo-Luglio 2020) è risultata numericamente inferiore del 20% rispetto a quella dell'identico periodo 2024, utilizzata come gruppo controllo (gruppo post-COVID) (49 vs 61 pz). Occorre sottolineare, peraltro, che tale ridotta coorte di popolazione del periodo COVID ha rappresentato, in realtà, il numero complessivo delle emergenze STEMI gestite invasivamente nell'intera Area Metropolitana Genovese durante una parte di quell'arco temporale da parte del "macro-Hub" HSM, in relazione alla temporanea indisponibilità (avvenuta nel solo trimestre Marzo-Maggio) degli altri due centri hub metropolitani (Ospedale Galliera ed Ospedale Villa Scassi) oberati dalla concomitante emergenza COVID, contrariamente a quanto invece avvenuto nello stesso periodo del 2024.

D'altra parte, come si evince dalla figura 11, si può osservare che proprio nel bimestre Aprile-Maggio 2020 è stato registrato un numero relativamente superiore di accessi STEMI (28 vs 21 dell'analogo bimestre 2024), coincidente con il primo picco dell'emergenza pandemica e la temporanea indisponibilità dei centri Hub periferici ad eseguire pPCI.

Tale riduzione complessiva degli accessi ospedalieri riscontrato nella nostra casistica durante il periodo COVID 2020 appare in accordo con altre casistiche policentriche italiane ^{41, 42, 43}, rilevando generalmente una maggiore prevalenza del sesso maschile rispetto ai nostri dati ⁴⁴, ma concorda altresí anche con quanto riportato in alcuni singoli centri metropolitani italiani, quali il Centro Cardiologico Monzino di Milano, in cui si è registrato un anomalo incremento degli accessi ospedalieri per ACS, con un trend temporale “bimodale” esattamente coincidente all’andamento epidemiologico del COVID in Italia, con la prima ondata avvenuta in Marzo-Maggio 2020 (similmente a quanto riscontrato anche nella nostra casistica) e la seconda registrata in Novembre 2020-Gennaio 2021 ⁴⁵.

Da notare che alla generale prevalente riduzione degli accessi ospedalieri per STEMI, è corrisposta parallelamente un’incrementata mortalità extra-ospedaliera, così come documentato dai dati emersi dal database regionale Emilia-Romagna ⁴⁶, con un aumento del 17% dell’incidenza di arresti cardiaci extra-ospedalieri irreversibili registrato nel primo semestre 2020 ed un picco incrementale del 62% nel mese di Aprile 2020, non solo correlato alla grave sindrome respiratoria acuta COVID-relata ed agli effetti psico-fisici sfavorevoli indotti dall’imposizione del lock-down assoluto ma, piú verosimilmente causato da eventi cardiaci acuti non diagnosticati, sia COVID-relati (miocarditi fulminanti) ma soprattutto sindromi coronariche acute non diagnosticate e dunque non ospedalizzate e pertanto non adeguatamente rivascolarizzate ⁴⁷.

Peró, dai dati della nostra analisi nel periodo Marzo-Luglio 2020 (comparati al post-COVID) riguardo al ritardo evitabile, emerge addirittura una lieve riduzione del tempo complessivo alla ricanalizzazione coronarica (Symptom-to-Balloon) influenzata da una tempestiva chiamata del paziente al sistema di emergenza territoriale (ritardo paziente-relato), cioè Symptom-to-ECG, mentre il tempo correlato al trasporto da parte dello staff sanitario (ECG-to-CatLabDoor) è risultato lievemente superiore (sebbene non significativo) ed invece sovrapponibile quello procedurale operatore-dipendente (CatLabDoor-to-Balloon), a dimostrazione che i protocolli ospedalieri di

sicurezza utilizzati per l'emergenza COVID non hanno significativamente intralciato ed ostacolato i percorsi terapeutici urgenti e la performance procedurale.

Questi dati sono discordanti rispetto alla maggior parte dei tempi riscontrati in altre zone urbane e metropolitane in Italia, in Europa e nel resto del mondo ^{41, 42, 48, 49, 50}, laddove anche in zone rurali statunitensi (area di Detroit, Michigan) ⁵¹ ed europee (Canton Ticino, Svizzera) ⁵² a bassa incidenza di COVID si registrarono notevoli ritardi alla riperfusione coronarica con pPCI. Nel centro Hub di Detroit, ad esempio, si registrò un netto aumento degli accessi ospedalieri con STEMI a presentazione tardiva rispetto al periodo pre-COVID (incremento di quasi 6 volte per gli STEMI $\geq 12h$ e di oltre 100 volte per quelli $\geq 24h$), determinati dalla diffidenza e ritrosia dei pazienti nella chiamata ai Sistemi di Emergenza Sanitaria, con conseguenti inevitabili scarsi o nulli benefici determinati dalla successiva riperfusione coronarica. Nel Cantone Svizzero Ticinese, invece, si segnalò un volontario ritardo nella chiamata da parte del paziente all'Emergenza Sanitaria dopo l'insorgenza dei sintomi con un incremento di 3 volte del tempo calcolato "S-to-EMS" rispetto al periodo non pandemico.

In ambito Italiano, il Registro Infarto dell'Emilia-Romagna ⁵⁵ riporta che dei 1128 pz ricoverati per STEMI nel semestre Gennaio-Giugno 2020, 1102 pz COVID-negativi ricevevano un trattamento riperfusivo meccanico nell'81% dei casi, significativamente superiore rispetto al 65% dei 26 pz STEMI COVID-positivi, con un trend migliore anche dei tempi medi del ritardo evitabile (calcolato come FMC-balloon) rispetto ai COVID-positivi (87 ± 45 vs 95 ± 55).

Anche dai dati del Registro Policentrico Internazionale ISACS-STEMI ^{53, 54} coinvolgente centri ad alto volume di pPCI è emerso come la pandemia COVID-19 abbia avuto un significativo impatto negativo sul trattamento dei pazienti con STEMI, con un 16% globale di riduzione delle pPCI, maggiormente distribuita nei pazienti anziani ($\geq 75aa$) a cui si associavano anche i maggiori ritardi al trattamento, mentre la presenza o assenza di diabete ha mostrato un impatto neutro su tali indicatori clinici.

Tali fattori potrebbero così aver contribuito a determinare l'incremento di mortalità registrata sia durante la fase ospedaliera sia ad un mese, in particolare nella popolazione anziana ≥ 75 anni, in cui la mortalità ospedaliera è stata del 14.7% ed a un mese del 17.9% confrontata con il periodo pre-COVID (10.7% e 13.6% rispettivamente), ma riguardante anche la popolazione ≤ 75 anni, in cui le mortalità osservate furono rispettivamente del 4.7% e 5.7%, anch'esse significativamente maggiori rispetto al periodo pre-COVID (3.9% e 4.8% rispettivamente).

Nell'ambito nazionale, dai dati della Rete Regionale Infarto Emilia-Romagna ⁵⁵, durante la prima ondata COVID si è assistito ad una riduzione delle ospedalizzazioni senza tuttavia un significativo incremento della mortalità ad un mese nei soggetti COVID-negativi affetti da infarto miocardico (STEMI e NSTEMI) rispetto ai periodi antecedenti. Ciò era stato peraltro già precedentemente rilevato da Fileti e coll ⁴¹ in un'analisi limitata a due soli centri romagnoli, condotta in modo cross-sectional durante l'arco temporale mensile 10 Marzo-10 Aprile 2020, in cui rilevavano anche una prevedibile maggiore percentuale di pz che accedevano alla pPCI tra le 3-6h ed oltre le 6h, rispetto all'identico periodo preCOVID 2019 in cui prevaleva invece un tempo precoronarico entro le 3h.

Il favorevole outcome di mortalità ospedaliera dei pz STEMI COVID-negativi veniva segnalato anche da parte di Ferlini e coll ⁵⁶ nel Registro Lombardo anche durante la seconda ondata COVID, in cui, nel periodo Novembre 2020-Gennaio 2021, la mortalità osservata nei soggetti COVID-negativi fu simile rispetto a quella di periodi antecedenti il COVID (3.6%) e significativamente inferiore rispetto ai COVID-positivi di quello stesso periodo (16.9%).

In generale, a livello mondiale, dai dati della metanalisi di Crew ⁵⁷ che ha incluso complessivamente 32 analisi epidemiologiche provenienti da paesi occidentali (Europei ed Nord-Americani) ed orientali (Asiatici) riguardanti il trattamento dello STEMI con pPCI durante pandemia COVID, si evince un incremento dei tempi correlati al ritardo evitabile e della mortalità ospedaliera

durante il COVID rispetto al periodo pre-pandemico ed un maggiore impatto di tali indicatori nei paesi orientali in confronto con quelli occidentali.

Per quanto riguarda la nostra casistica, i nostri dati sono apparsi in controtendenza rispetto al trend generale sia nazionale che europeo ed nordamericano, non avendo registrato differenze statisticamente significative sulla componente organizzativa del ritardo evitabile, con un aumento mediano di soli 5 minuti dell'intervallo ECG-to-B nella fase COVID confrontato con il periodo post-COVID (94 [RIQ 62] vs 89 [RIQ 45]) superando così di soli 4 minuti il valore soglia ECG-to-B di 90 minuti auspicato dalle Linee Guida Europee ESC ed Americane ACC\AHA.

I valori mediani dell'intervallo (CatLab)D-to-B tra i due gruppi sono risultati invece sovrapponibili (18 minuti), denotando comunque, nel complesso, la buona efficienza e della tenuta del sistema territoriale del soccorso STEMI durante l'emergenza pandemica, nonché dei rigorosi protocolli ospedalieri attivati durante quel periodo che non hanno inficiato la performance procedurale della pPCI (figg.12-13).

Inoltre, durante la fase COVID, anche l'intervallo complessivo S-to-B, correlato all'attivazione del sistema territoriale di soccorso da parte del paziente affetto da sospetto STEMI, non risultava essere prolungato, contrariamente alla tendenza registrata in altre aree metropolitane italiane ed estere, bensì addirittura inferiore di un valore mediano di 20 minuti rispetto al periodo post-COVID, sebbene non statisticamente significativo.

Va anche ricordato, tuttavia, che nessuno dei 48 pz STEMI considerati nella nostra analisi fosse affetto da concomitante COVID conclamato né tantomeno risultasse positivo al tampone SARS-CoV-2 e ciò ha certamente permesso di facilitare le modalità di soccorso e trasporto, velocizzando così i tempi di ricanalizzazione coronarica.

Occorre peraltro sottolineare che, dopo la fase COVID, i tempi dell'ECG-to-B registrati nel 2024 sono risultati ancora ben lontani dai livelli ottimali pre-COVID, in cui si venivano generalmente

raggiunti tempi medi di ECG-to-B di 70 minuti, così come riportato in una precedente casistica HSM degli anni 2002-2004 ³⁰.

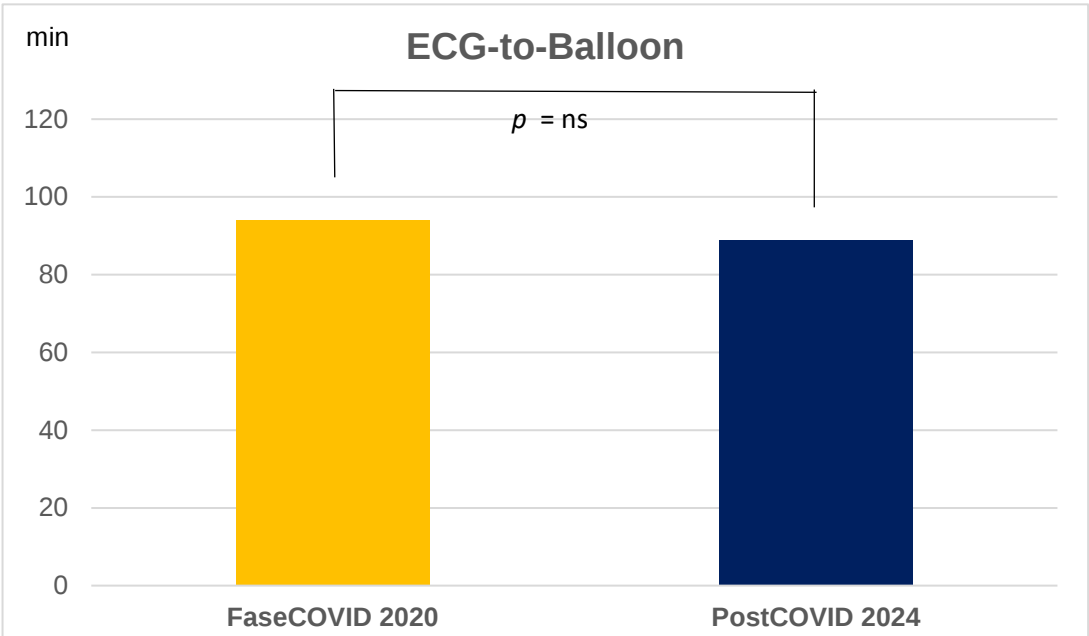
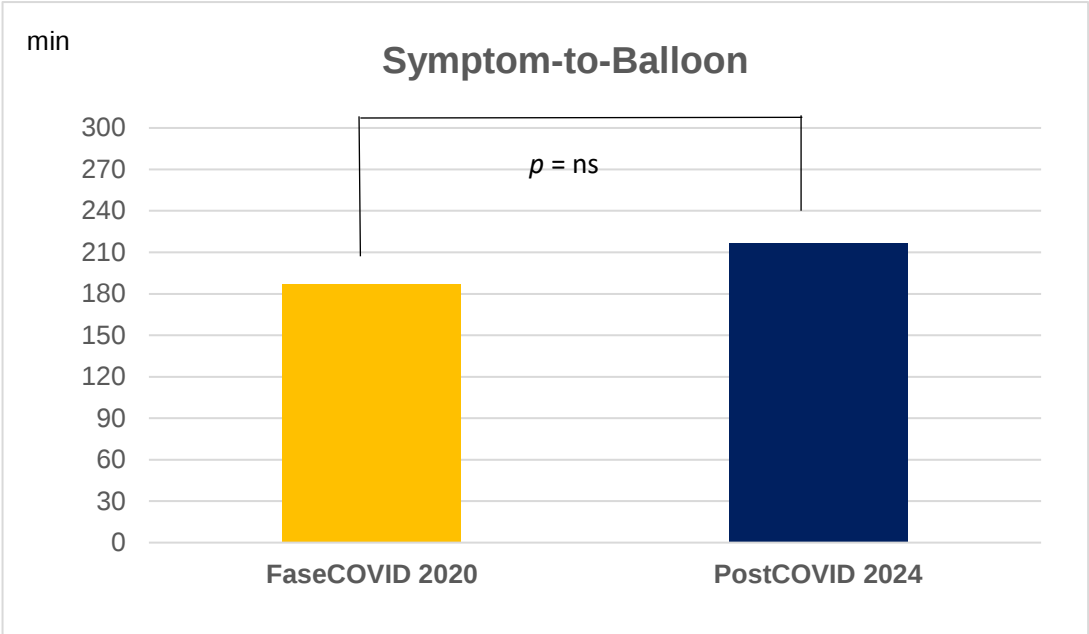


Figura 12. Ritardo Evitabile complessivo (S-to-B) e ECG-to-B

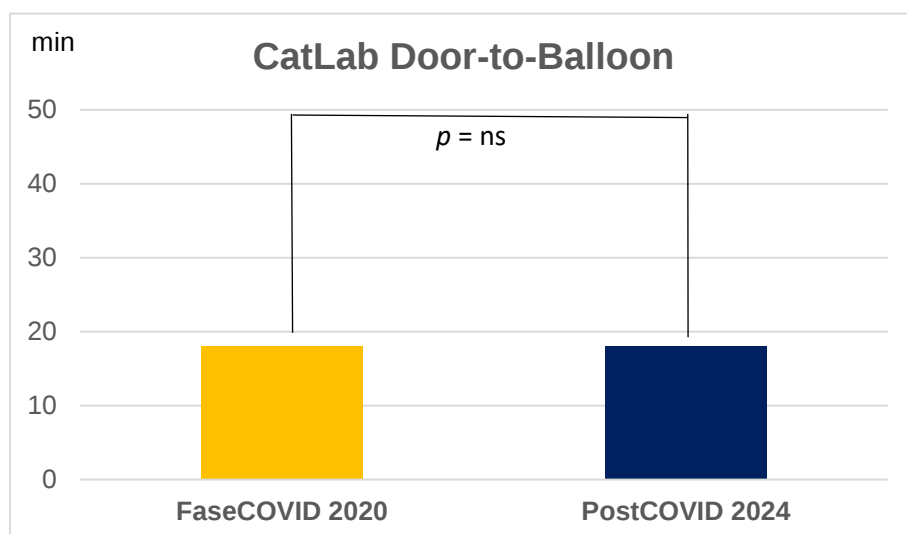
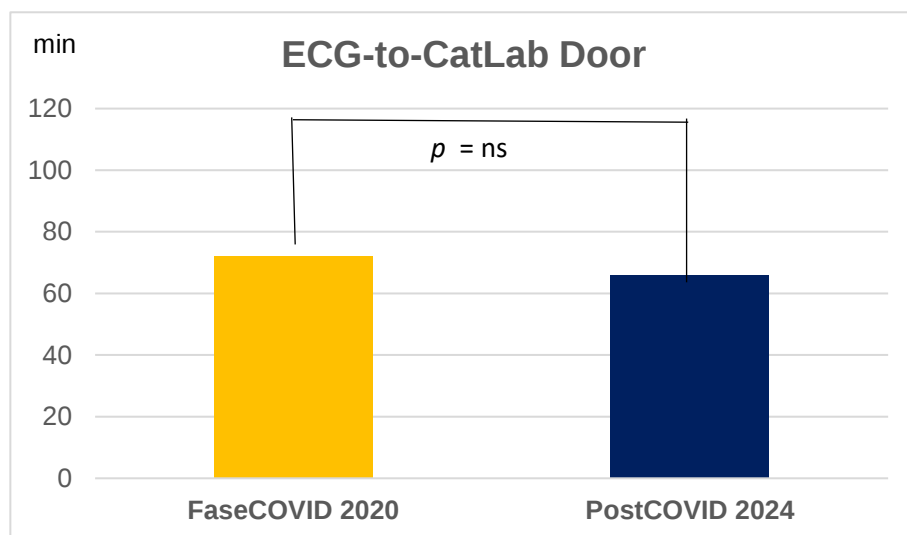
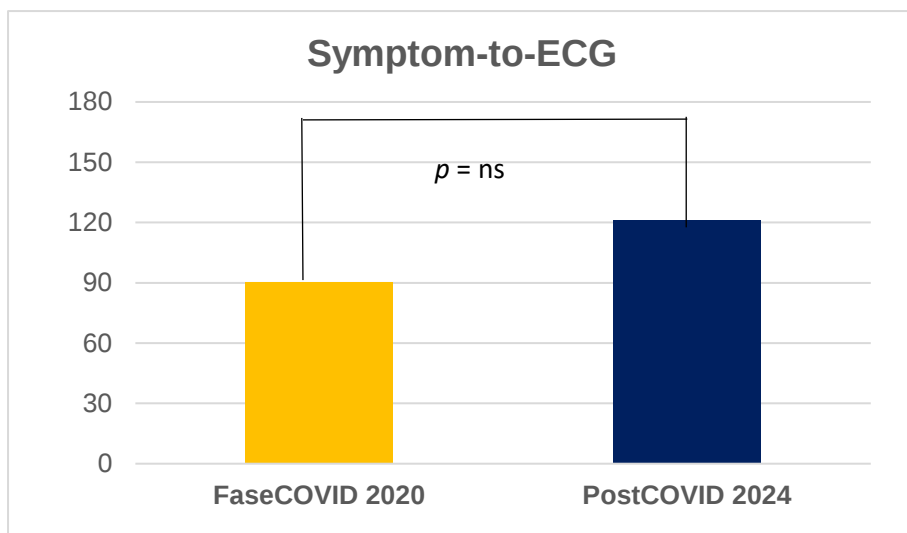


Figura 12. Componenti del Ritardo Evitabile complessivo

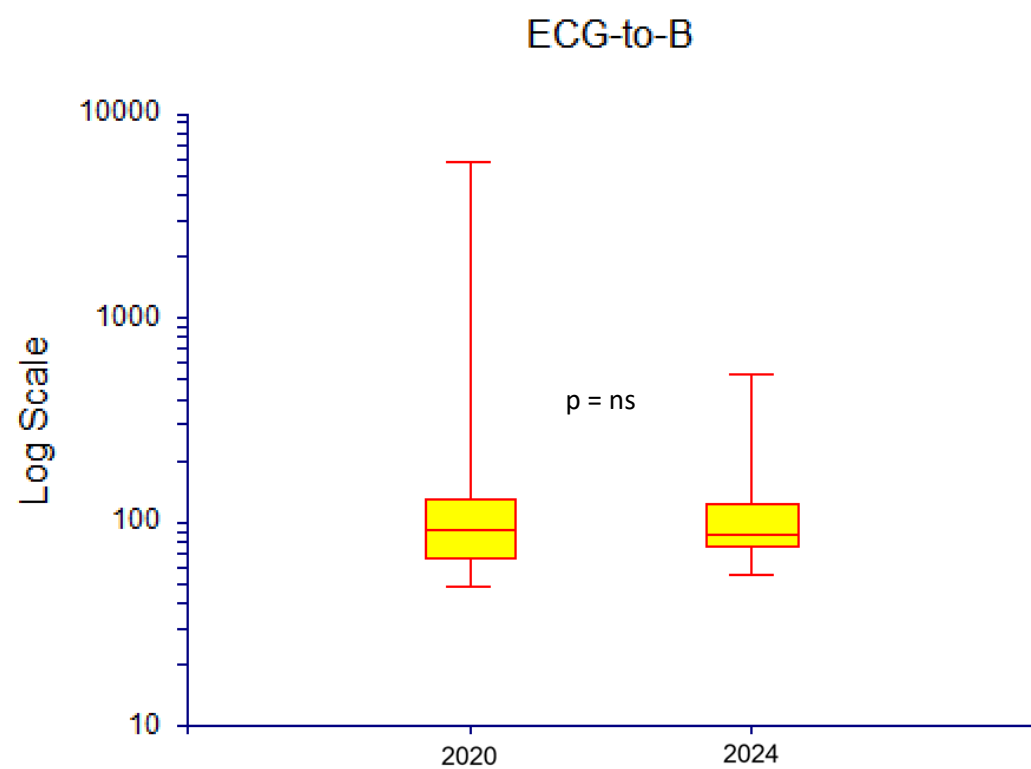
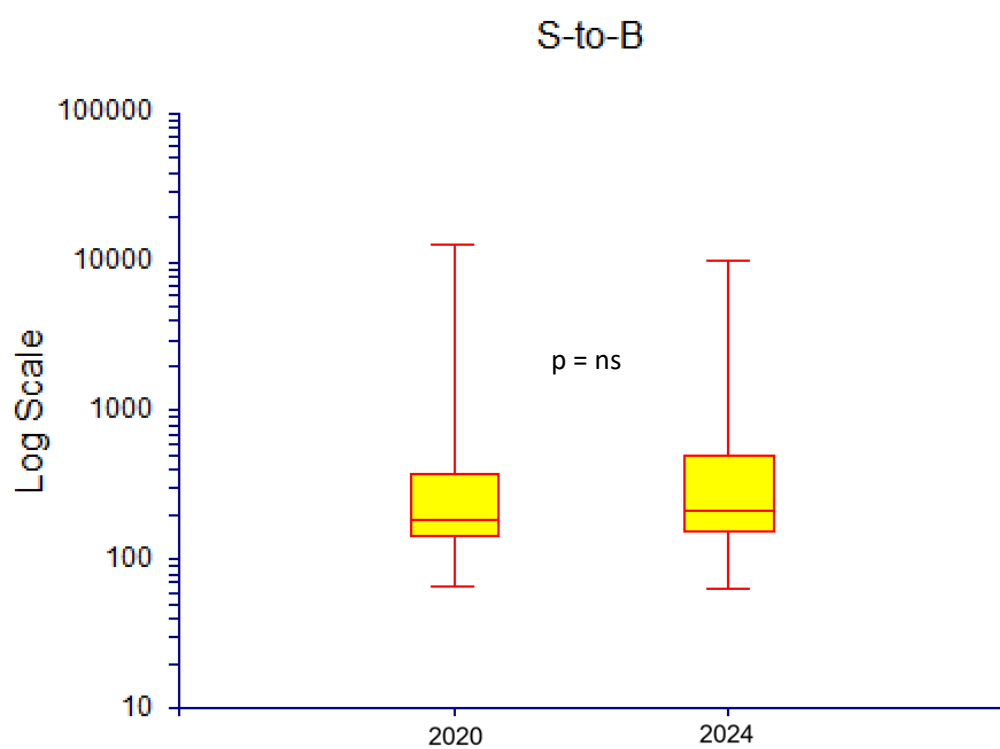


Figura 13. Ritardo Evitabile complessivo (S-to-B) ed ECG-to-B

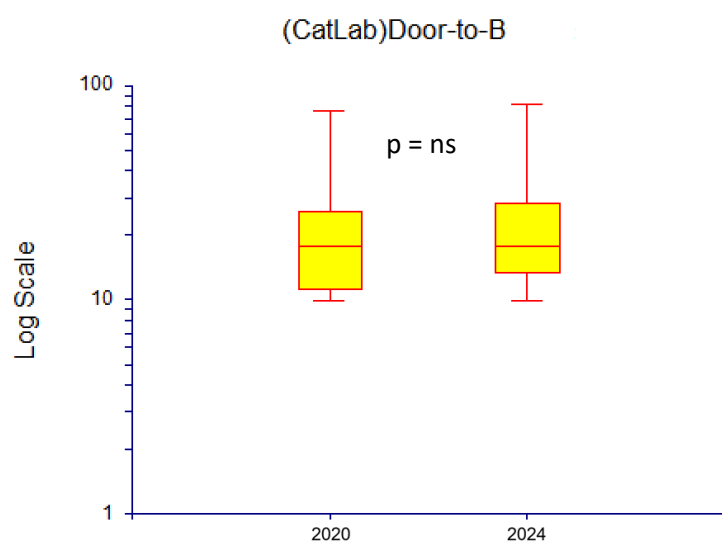
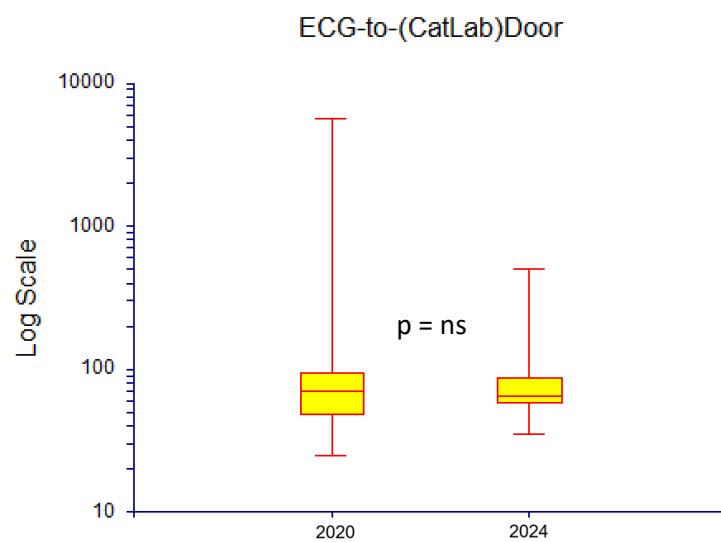
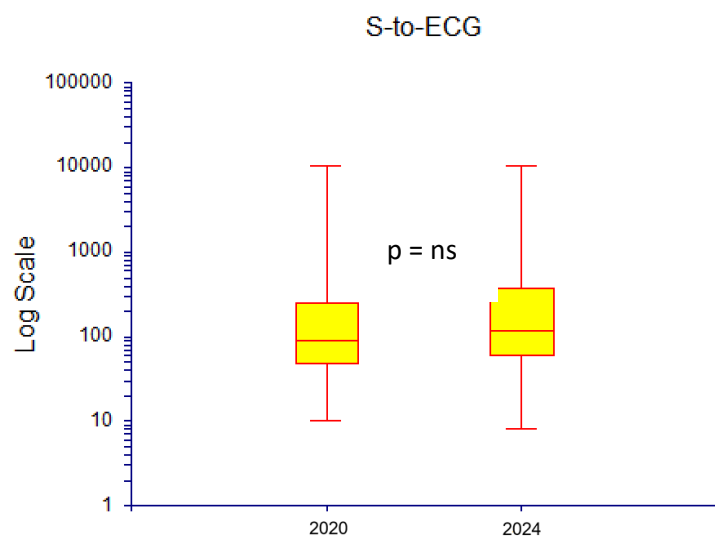


Figura 14. Componenti del Ritardo Evitabile complessivo

Per quanto riguarda l'end-point primario di mortalità a breve e medio termine, la mortalità ospedaliera e ad un mese è stata significativamente differente nei pz STEMI della fase COVID rispetto al gruppo post-COVID (3.3% vs 8.3%, $p=ns$), benché nessuno dei pz STEMI della fase COVID fosse risultato positivo all'ingresso in ospedale e durante il ricovero al virus SARS-CoV2.

Tale differenza nell'outcome di mortalità totale (cardiovascolare e non) si manteneva poi ad un anno (20.8 vs 9.8%, $p=ns$), benché non sia stato possibile escludere con certezza, in tale arco temporale dopo la dimissione ospedaliera, l'eventuale interferenza determinata da un'infezione fatale COVID, in concomitanza della seconda ondata pandemica avvenuta nell'ultime trimestre del 2020 (fig. 15-16).

Se in base all'analisi univariata sia il S-to-B che l'ECG-to-B, principali componenti del ritardo evitabile, sono emerse tra le variabili significativamente interferenti sulla mortalità ad un anno, tuttavia, nella successiva analisi multivariata, le sole variabili indipendenti impattanti sulla mortalità sono risultate l'età (in particolare quella anziana >75aa) (OR 1.12, 95%IC 1.05-1.21, $p=0.002$), lo STEMI anteriore\antero-laterale (OR 16.48, 95%IC 2.62-231.91, $p=0.011$), nonché il flusso TIMI ridotto pre-PCI (OR 27.41, 95%IC 3.55-376.6, $p=0.004$).

Anche la variabile temporale 'periodo COVID', ossia lo STEMI trattato durante tale periodo, non risulta aver impattato sfavorevolmente sulla mortalità.

È tuttavia possibile che anche altre potenziali variabili cliniche non considerate in questa analisi abbiano potuto interferire negativamente sulla sopravvivenza ad un mese e ad un anno tra i due gruppi esaminati.

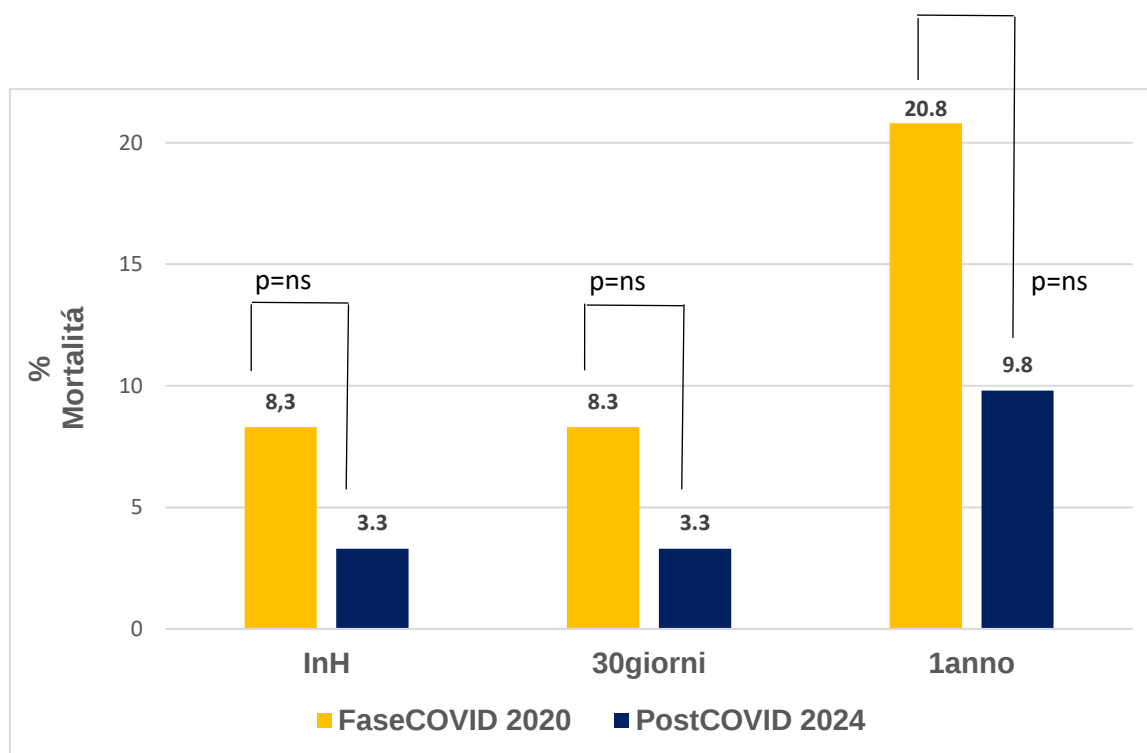


Figura 15. Esiti clinici

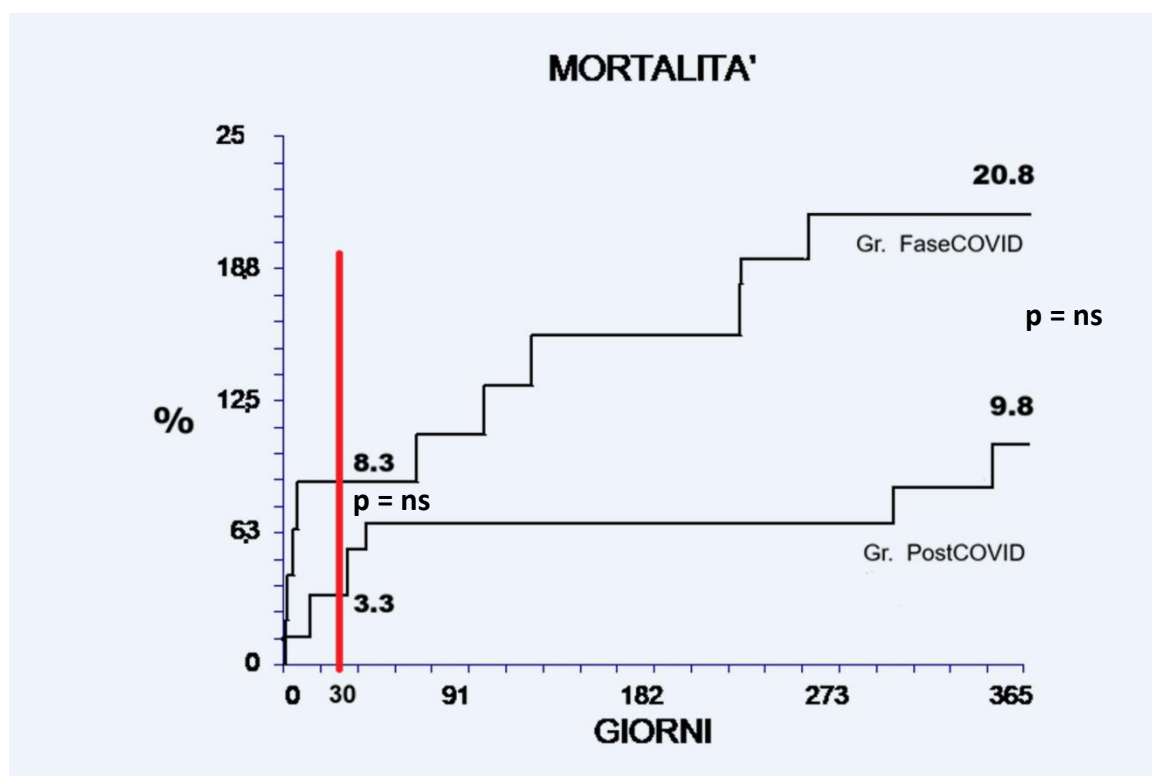


Figura 16 : Curve Kaplan-Meier di mortalità ad un mese e ad un anno

Limiti dello Studio

Esistono alcuni limiti di questo studio: innanzitutto, trattandosi di un'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti "all-comers", cioè consecutivamente ricoverati con sospetto clinico-diagnostico di STEMI, possono sussistere alcuni involontari bias di selezione, essendosi quest'ultima basata sul codice ICD-9 presente nella SDO di dimissione dalla U.O. Cardiologia.

Pertanto, potrebbe non essere stata considerata una quota di pazienti con accesso ospedaliero per STEMI tardivo che, non avendo beneficiato del trattamento di rivascolarizzazione meccanica, non sono necessariamente afferiti presso l'UTIC o Reparto di Cardiologia, ma hanno proseguito la degenza nei Reparti di Medicina oppure coloro che, giunti in ospedale già intubati dal territorio con un quadro di STEMI sospetto (oppure tardivo), sono stati direttamente ricoverati presso le Unità di Rianimazione e poi ivi deceduti per altre cause.

In entrambi i casi, può essere accaduto che l'evento STEMI non sia stato correttamente riportato in SDO nella diagnosi principale o secondaria, alla chiusura della cartella clinica da parte del medico refertante.

Inoltre, trattandosi di un'analisi monocentrica, il numero delle due coorti di popolazione esaminate è stato relativamente esiguo per consentire un'interpretazione certa del fenomeno oggetto dell'analisi (misurazione del ritardo evitabile durante la fase COVID), sebbene appaia altamente probabile il trend statistico dei risultati ottenuti e il loro impatto prognostico sull'evento clinico STEMI presso il nostro centro.

Conclusioni

L'emergenza pandemica COVID-19 ha rappresentato in tutto il mondo un severo banco di prova persino per i pluriennali e collaudati sistemi di gestione territoriale delle emergenze cardiologiche, con particolare riguardo alla gestione dell'infarto miocardico STEMI.

Gli inevitabili ritardi alla riperfusione meccanica mediante pPCI, derivanti sia da un ritardo alla chiamata del numero di emergenza da parte del paziente, sia dal congestionamento dei sistemi di soccorso territoriali ed ospedalieri (sia Hub che periferici) oberati dalla concomitante e drammatica emergenza COVID, hanno purtroppo impattato sfavorevolmente sulla prognosi, sia a breve che a medio termine, dei pazienti affetti da STEMI ricoverati in quell'arco temporale.

I nostri dati, limitati alla sola prima ondata COVID, sono apparsi tuttavia in controtendenza rispetto quelli riportati da altre aree metropolitane italiane ed estere, risultando essere stati accettabili in termini di ritardo alla chiamata del sistema di soccorso territoriale da parte del paziente e riguardo al successivo tempo impiegato alla ricanalizzazione coronarica, non risultando direttamente impattanti sulla mortalità a breve e medio-lungo termine.

E' comunque auspicabile sperare che, in futuro, il sistema sanitario nel suo complesso faccia tesoro dell'esperienza così tristemente acquisita durante il periodo COVID e sappia mettere in campo più risorse, sia umane che di mezzi, ed al contempo, continuare a sensibilizzare al meglio l'opinione pubblica sull'importanza della tempestività dei soccorsi riguardanti patologie acute quali l'infarto miocardico STEMI, a potenziale sfavorevole impatto prognostico, qualora non adeguatamente e rapidamente trattato.

Bibliografia

- 1) Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J* 2015 Nov; 36(43):2984-7.
- 2) Prati, F, Gatto, L, Fabbiochi, F, Vergallo R, Paoletti G, Ruscica G, Marco V, Romagnoli E, Boi A, Fineschi M, Calligaris G, Tamburino C, Crea F, Ozaki Y, Alfonso F, Arbustini E. Clinical outcomes of calcified nodules detected by optical coherence tomography: a sub-analysis of the CLIMA study. *EuroIntervention* 2020; 16:380-386.
- 3) Sugizaki, Y, Matsumura, M, Chen, Y, Tsukui T, Shlofmitz E, Thomas SV, Malik S, Dakroub A, Singh M, Shin D, Granville MJ, Busch JM, Wolff EH, Miraglia GM, Moses JW, Khalique OK, Cohen DJ, Mintz GS, Shlofmitz RA, Jeremias A, Ali ZA, Maehara A. Natural history of a newly developed calcified nodule: incidence, predictors, and clinical outcomes. *EuroIntervention* 2024; 20: e1330-e1339.
- 4) Ali ZA, Spratt CA, Finn AV, Maehara A, Shin D. Identification and treatment of calcified nodules in percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2025; 21:e1424-e1433.
- 5) Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct; 44(38):3720-3826.
- 6) Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, Baber U, Baker H, Cohen MG, Cruz-Ruiz M, Davis LL, de Lemos JA, DeWald TA, Elgendy IY, Feldman DN, Goyal A, Isiadinso I, Menon V, Morrow DA, Mukherjee D, Platz E, Promes SB, Sandner S, Sandoval Y, Schunder R, Shah B, Stopyra JP, Talbot AW, Taub PR, Williams MS. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2025 Apr; 151(13):e771-e862.
- 7) Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic Diagnosis of Evolving Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle-Branch Block. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
- 8) Cai Q, Mehta N, Sgarbossa E, Pinski SL, Wagner GS, Califf RM, Barbagelata A. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: from falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *Am Heart J*. 2013;166(3):409-413.
- 9) Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60:766-776.
- 10) Grines CL, Browne KF, Marco J, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
- 11) Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Influence of acute myocardial infarction location on in-hospital and late outcome after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty versus tissue plasminogen activator therapy. *Am J Cardiol* 1996;78:19-25.

- 12) Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al, for the Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1713-9.
- 13) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
- 14) Reiner JS, Lundergan CF, Fung A, Coyne K, Cho S, Israel N, Kazmierski J, Pilcher G, Smith J, Rohrbeck S, Thompson M, Van de Werf F, Ross AM. Evolution of early TIMI-2 flow after thrombolysis for acute myocardial infarction. GUSTO-1 Angiographic Investigators. *Circulation* 1996; 94 (10): 2441-2446.
- 15) Bode C, Richard W, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. Randomized Comparison of Coronary Thrombolysis Achieved With Double-Bolus Reteplase (Recombinant Plasminogen Activator) and Front-Loaded, Accelerated Alteplase (Recombinant Tissue Plasminogen Activator) in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1996; 94 (5): 891-898.
- 16) Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of Primary Angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342:1573-1580.
- 17) Puymirat E, Tabassome S, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labèque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guéret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrières J, Schiele F, Danchin N. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017 Nov;136(20):1908-1919.
- 18) Jacobs AK, Ali MJ, Best PJ, Bieniarz MC, Bufalino VJ, French WJ, Henry TD, Hollowell L, Jauch EC, Kurz MC, Levy M, Patel P, Spier T, Stone RH, Tataris KL, Thomas RJ, Zègre-Hemsey JK. Systems of Care for ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021 Oct;144(20): e310-327.
- 19) Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany: Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Eur Heart Journal* 1998; 19(8):1197-1207.
- 20) Zingarelli A, Giachero C, Abbadessa F, Vischi M, Borgo L, Delfino R, Valbusa A, Bermano F, Rubartelli P, Oltrona Visconti L. Angioplastica coronarica immediata dopo arresto cardiaco extra-ospedaliero in corso di infarto miocardico ST-elevato: risultati di un'esperienza monocentrica. XXXVIII Congresso Nazionale ANMCO, 2007. *G Ital Cardiol* 2007; 8 (Suppl 2-5):17.
- 21) De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F, Suryapranata H. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004 Jun; 25(12):1009-13.
- 22) Gibson CM, de Lemos JA, Antman EM; TIMI Study Group. Time is muscle in primary PCI: the strength of the evidence grows. *Eur Heart J* 2004 Jun; 25(12):1001-2.
- 23) Hochman J, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer M, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-2407.

- 24) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society.
ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction).
J Am Coll Cardiol. 2004 Aug; 44(3):671-719.
- 25) Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005 Apr; 26(8):804-847.
- 26) Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM, Ho PM, Kosiborod MN, Masoudi FA, Nallamothu BK. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction).
J Am Coll Cardiol 2008 Dec; 52(24):2046-99.
- 27) Valgimigli M, Gagnor A, Calabrò P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P and Juni P for the MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised trial. Lancet 2015; 385 (9986):2465-76.
- 28) Gargiulo G, Ariotti S, Vranckx P, Leonardi S, Frigoli E, Ciociano N, Tumscitz C, Tomassini F, Calabrò P, Garducci S, Crimi G, Ando' G, Ferrario M, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Russo F, Garbo R, Ausiello A, Zavalloni D, Sardella G, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, Petronio AS, Windecker S, da Costa BR, Valgimigli M. Impact of Sex on Comparative Outcomes of Radial versus Femoral Access in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: from the Randomized Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX (MATRIX-Access). JACC Cardiovasc Interv 2018; 11:36-50.
- 29) Huded CP, Kumar A, Johnson M, Abdallah M, Ballout JA, Kravitz K, Menon V, Gullett TC, Hantz S, Ellis SG, Podolsky SR, Meldon SW, Kralovic DM, Brosovich D, Smith E, Kapadia SR, and Khot UN. Incremental Prognostic Value of Guideline-Directed Medical Therapy, Transradial Access, and Door-to-Balloon Time on Outcomes in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction.
Circ Cardiovasc Interv 2019 Mar;12(3):e007101.
- 30) Zingarelli A, Abbadessa F, Giachero C, Valbusa A, Vischi M, Borgo L, Secchi GL, Delfino R, Rubartelli P, Chierchia S. Angioplastica coronarica “primaria” nel paziente ottuagenario: risultati preliminari della nostra esperienza. XXXVI Congresso Nazionale ANMCO, 2005.
Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 4-6):33.
- 31) Zingarelli A, Abbadessa F, Giachero C, Vischi M, Valbusa A, Delfino R, Chiarella F.
Impatto dell’approccio transradiale sulla componente procedurale del ritardo evitabile durante PCI primaria: analisi monocentrica di fattibilità. 42° Congresso Nazionale ANMCO, 2011.
G Ital Cardiol 2011; 12 (Suppl 1-5):107-108.
- 32) Circolare Ministero della Salute – Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del 20 Gennaio 2020. Polmonite da nuovo Coronavirus (2019 – nCoV) in Cina.
- 33) Documento FNOMCeO. COVID-19, la malattia da nuovo coronavirus.
Quesiti Clinici, Anno 11, N°2. 18 Marzo 2020
- 34) 7^ Rapporto ISS – ISTAT del 2 Marzo 2022. Impatto dell’epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente. Anni 2020-2021 e Gennaio 2022.

- 35) Position Paper ANMCO del 18 Marzo 2020. Organizzazione della Rete per il trattamento dei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta durante emergenza pandemica COVID-19. *G Ital Cardiol* 2020;21(5):332-335.
- 36) Documento GISE-SICI del 10 Marzo 2020. Gestione Emergenza COVID-19 nei Reparti di Terapia Intensiva Cardiologica, P.O. Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Cardiologia Degenze e Cardiologia Ambulatori. https://gise.it/Uploads/EasyCms/Protocollo%20Covid%2019_54321.pdf
- 37) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BI, Braunwald E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76(1):146-154.
- 38) Jollis JG, Granger CB, Zègre-Hemsey JK, Henry TD, Goyal A, Tamis-Holland JE, Roettig ML, Ali MJ, French WJ, Poudel R, Zhao J, Stone RH, Jacobs AK Treatment Time and In-Hospital Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, 2018-2021. *JAMA* 2022 Nov 22; 328(20):2033-2040.
- 39) Karagöz A, Keskin B, Kültürsay B, Ceneli D, Akbal OY, Tokgoz HC, Tanyeri S, Efe SÇ, Dogan C, Bayram Z, Ozdemir N, Kaymaz C. Temporal association of contamination obsession on the prehospital delay of STEMI during COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med* 2021 May; 43:134-141.
- 40) Tumminello G, Barbieri L, Lucreziotti S, Gentile D, Conconi B, Centola M, Mafrici A, Carugo S. Impact of COVID-19 on STEMI: Second youth for fibrinolysis or time to centralized approach? *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020 Jul; 30:100600.
- 41) Fileti L, Vecchio S, Moretti C, Reggi A, Aquilina M, Balducelli M, Santarelli A, Grosseto D, Piovaccari G, Rubboli A. Impact of the COVID-19 pandemic on coronary invasive procedures at two Italian high-volume referral centers. *J Cardiovasc Med* 2020 Nov; 21(11):869-873.
- 42) De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabró MP, Curcio A, Perrone Filardi P, Mancone M, Mercuro G, Muscoli S, Nodari S, Pedrinelli R, Sinagra G, Indolfi C. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart Journal* 2020; 0:1-6.
- 43) Cammalleri V, Muscoli S, Benedetto D, Stifano G, Macrini M, Di Landro A, Di Luozzo M, Marchei 9: e M, Mariano EG, Cota L, Sergi D, Bezzeccheri A, Bonanni M, Baluci M, De Vico P, Romeo F. Who has seen patients with St-segment elevation myocardial infarction? First results from Italian real-world coronavirus Disease 2019. *J Am Heart Association* 2020; 9: e017126.
- 44) Barbero U, Moncalvo C, Trabattoni D, Pavani M, Amoroso GR, Bocchino PP, Truffa Giachet A, Saglietto A, Monticone M, Secco GG, Campo G, Verardi R, Iannaccone M, Galvani M, Ugo F, Infantino V, Olivotti L, Mennuni M, Vercellino M, Gili S, Zucchetti O, Casella G, Giammaria M, De Benedictis M, Tolomeo P, Doronzo B, Marra WG, Rognoni A, Montefusco A, Patti G, Mancone M, De Ferrari GM, D'Ascenzo F. Gender differences in acute coronary syndromes patterns during the COVID-19 outbreak. *Am J Cardiovasc Dis* 2020 Oct; 10(4):506-513.
- 45) Trabattoni D, Ravagnani PM, Merlino L, Montorsi P, Bartorelli AL. The bimodal "rise and fall" ACS curve overlapping COVID-19 pandemic peaks. *Am J Cardiovasc Dis* 2021 Jun; 11(3):295-299.
- 46) Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the COVID-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383: 496-498.
- 47) Di Pasquale G, De Palma R, Fortuna D, Berti E, Campo G, Casella G. Effetti indiretti della pandemia COVID-19 sulla mortalità cardiovascolare. *G It Cardiol* 2021; 22: 188-192.

- 48) Reinstadler SJ, Reindl M, Lechner I, Holzknecht M, Tiller C, Roithinger FX, Frick M, Hoppe UC, Jirak P, Berger R, Delle-Karth G, Labnig E, Klug G, Bauer A, Binder R, Metzler B. Effect of the COVID-19 pandemic on treatment delays in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Clin Med* 2020; (9): 2183.
- 49) Zaleski AL, Taylor BA, McKay RG, Thompson PD. Declines in Acute Cardiovascular Emergencies During the COVID-19 Pandemic. *Am J Cardiol* 2020; 129:124-125.
- 50) Hannan EL, Wu Y, Cozzens K, Friedrich M, Tamis-Holland J, Jacobs AK, Ling FSK, King SB III, Venditti FJ, Walford G, Berger PB, Kirtane AJ, Kamran M. Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation myocardial infarction before and during COVID in New York. *Am J Cardiol* 2021; 142: 25-34
- 51) McNamara DA, Van Oosterhout S, Klungle D, Busman D, Parker JL, Kampfschulte A, Jovinge S, Wohns D, Madder RD. Pandemic-associated delays in myocardial infarction presentation in predominantly rural counties with low COVID-19 prevalence. *Am J Cardiol* 2022; 169:18-23.
- 52) Baldi E, Auricchio A, Cresta R, Vanetta C, Anselmi L, Pedrazzini G, Benvenuti C. Patient voluntarily delays call to emergency medical system for ST-elevation myocardial infarction during COVID-19 pandemic. *Int J Cardiol - Heart & Vasculture* 2021; 35: 100824.
- 53) De Luca G, Algowhary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Busljetik O, Cercek M, Jensen LO, Loh PH, Calmac L, Ferrer GR, Quadros A, Milewski M, Scotto D'Uccio F, von Birgelen C, Versaci F, Ten Berg J, Casella G et al Age-Related Effects of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion and 30-Day Mortality for STEMI: Results of the ISACS-STEMI COVID-19 Registry. *J Clin Med* 2023 Mar; 12(6):2116.
- 54) De Luca G, Cercek M, Jensen LO, Vavlukis M, Calmac L, Johnson T, Roura I Ferrer G, Ganyukov V, Wojakowski W, von Birgelen C, Versaci F, Ten Berg J, Laine M, Dirksen M, Casella G, Kala P, Díez Gil JL, Becerra V, De Simone C, Carrill X, Scoccia A, Lux A, Kovarnik T, Davlourous P, Gabrielli G, Flores Rios X, Bakraceski N, Levesque S, Guiducci V, Kidawa M, Marinucci L, Zilio F, Galasso G, Fabris E, Menichelli M, Manzo S, Caiazzo G, Moreu J, Sanchis Forés J, Donazzan L, Vignali L, Teles R, Bosa Ojeda F, Lehtola H, Camacho-Freiere S, Kraaijeveld A, Antti Y, Boccalatte M, Martínez-Luengas IL, Scheller B, Alexopoulos D, Uccello G, Faurie B, Gutierrez Barrios A, Wilbert B, Cortese G, Moreno R, Parodi G, Kedhi E, Verdoia M. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Dec; 19(1):215.
- 55) Campo G, Fortuna, Berti E, De Palma R, Di Pasquale G, Galvani M, Navazio A, Piovacari G, Rubboli A, Guardigli G, Galié N, Boriani G, Tondi S, Ardissino D, Piepoli M, Banchelli F, Santarelli A, Casella G on behalf of the AMI -Co investigators. In- and out-of-hospital mortality for myocardial infarction during the first wave of the COVID-19 pandemic in Emilia-Romagna, Italy: A population-based observational study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021; 3:100055.
- 56) Ferlini M, Castini D, Ferrante G, Marenzi G, Montorfano M, Savonitto S, D'Urbano M, Lettieri C, Cuccia C, Marino M, Oltrona Visconti L, Carugo S. Acute Coronary Syndromes and SARS-CoV-2 Infection: Results From an Observational Multicenter Registry During the Second Pandemic Spread in Lombardy. *Front Cardiovasc Med* 2022 Jun 16;9:912815.
- 57) Chew NWS, Wing Ow ZG, Teo XY, Yang Heng RR, Han C, Lee CH, Low AF, Chan YY, Yeo TC, Tan HC, Loh PH The Global Effect of the COVID-19 Pandemic on STEMI Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2021 Sep; 37(9):1450-1459.