

La definizione universale di infarto: un “ufficio complicazioni affari semplici” o un reale avanzamento nella pratica clinica?

Luigi M. Biasucci e Valentina Loria

Istituto di Cardiologia - Università Cattolica, Largo Gemelli - Roma

Riassunto

La definizione universale di infarto miocardico acuto si propone quale esigenza clinica e al contempo speculativa, essendo l'infarto miocardico, una delle prime cause di mortalità e morbilità nei paesi occidentali nonché criterio di arruolamento o end-point primario in molti studi clinici.

Nel corso degli anni, sono state proposte differenti definizioni, ognuna delle quali nata dall'esigenza di superare i limiti delle precedenti e al contempo di integrare le informazioni dei progressi ottenuti nel campo della biochimica e delle tecniche di imaging. La “definizione universale di infarto miocardico” proposta nel 2007 dalla Task Force dell'European Society of Cardiology/American College of Cardiology, si propone quale definizione integrata di criteri clinici, biochimici, di imaging e istopatologici e appare orientata non tanto alla definizione della patologia in sé, ma alla circoscrizione dei setting clinici in cui essa si manifesta, definendo 5 tipi principali di infarto.

Il tipo 1 rappresenta quello che definiremmo l'infarto classico, mentre le numerazioni successive indicano rispettivamente l'infarto secondario a cause non cardiologiche, la morte improvvisa, l'infarto in corso di PCI e quello peri-CABG. La nuova definizione universale, nata dalla necessità di superare le “questioni irrisolte” della precedente definizione del 2000, se da una parte consente di etichettare in maniera sistematica la patologia da un punto di vista clinico, eziopatogenetico e prognostico, introduce una complessità di definizioni ed un allargamento dei criteri diagnostici che potrebbero avere ricadute in campo medico e sociale.

Summary

The universal definition of myocardial infarction has been recently proposed as a unifying tool for achieve a better diagnosis and comprehension of a disease that affects millions of subjects and that represents the enrolment criteria or the endpoint of countless clinical studies. The universal definition, published with the endorsement of all major cardiovascular and biochemical association in October 2007 in the journals of these societies, is the last released of a series of definition proposed over the last years and has the aim of integrate biochemical, clinical, instrumental and pathological findings. This new definition divide the wide field of myocardial infarction into five subset. Of wich type 1 represents the “classical ischemic infarction”, and the other for represent respectively infarction secondary to non ischemic causes, sudden-death, myocardial infarction in the setting of PCI (Type 4) and CABG (Type 5). The new universal definition of myocardial infarction was born to overcome the limitations of the previous ones. Although this definition gives a correct and comprehensive view of the wide field of infarction, its complexity may turn into an increase in complexity and in the number of diagnosis of infarction with important medical and social issue.

Parole chiave: Universal definition of Myocardial Infarction

Key words: Definizione universale di infarto miocardico

Le malattie cardiovascolari e in particolare l'infarto miocardico acuto (IMA) rappresentano le principali cause di mortalità e morbilità nei Paesi occidentali.

L'importanza epidemiologica del fenomeno, l'entità delle risorse sanitarie richieste dalla domanda assistenziale e di previdenza sociale, la moltitudine dei trials clinici in cui l'IMA risulta criterio di arruolamento o end-point, l'impatto psicologico che la dia-

gnosi di tale patologia riveste nell'immaginario collettivo sociale, rendono quanto mai necessaria una definizione univoca della patologia e di conseguenza dei criteri diagnostici della medesima.

L'IMA può essere definito secondo differenti prospettive, cliniche, elettrocardiografiche, biochimiche, anatomo-patologiche (Tab. 1) non facilmente conciliabili in quanto ciascuna di esse fornisce informazioni aggiuntive e temporalmente non sovrapp-

La definizione universale di infarto: un “ufficio complicazioni affari semplici” o un reale avanzamento nella pratica clinica?

ponibili alle altre. Inoltre la sua definizione si è dimostrata, nel corso degli anni, necessariamente dinamica, in quanto dipendente dai progressi compiuti nel campo della biochimica clinica così come delle tecniche di imaging.

Precedenti definizioni

Una prima definizione di IMA, che per molti anni è stata un cardine della medicina clinica e di laboratorio, è stata offerta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1971.

Secondo tale definizione, per la diagnosi di IMA devono essere soddisfatti almeno due dei tre seguenti criteri¹:

- una storia tipica di dolore toracico severo e prolungato;
- variazioni elettrocardiografiche tipiche, con sviluppo di anomale, persistenti onde Q o QS, che evidenziano un danno permanente qualora persistano per più di un giorno;
- variazioni tipiche delle attività enzimatiche, caratterizzate da incrementi iniziali e successive diminuzioni delle concentrazioni catalitiche. Le variazioni devono essere poste in relazione al particolare enzima e al tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e il prelievo di sangue.

Questa definizione rispondeva all'esigenza di integrare le informazioni cliniche ed elettrocardio-

grafiche ai dati dei test di laboratorio, secondo un approccio combinato nel quale la determinazione dei marcatori di danno cardiaco risulta peraltro un criterio non esclusivo quanto a efficacia diagnostica. La necessità di una diagnosi clinica, elettrocardiografia e biochimica al contempo, esplicita in tale definizione, è innegabilmente riconducibile al fatto che, in quegli anni, il contributo della medicina di laboratorio alla diagnosi di IMA era limitato alla determinazione enzimatica dell'aspartato aminotransferasi (AST), della lattico deidrogenasi (LDH)

e della creatin chinasi (CK), il cui aumento sierico identifica in modo del tutto aspecifico il danno cardiaco.

Con l'introduzione di nuovi marcatori di danno miocardico, quali la mioglobina, la CK-MB e in particolare le troponine cardiache I e T, marcatori di danno cardiaco dotati di maggiore sensibilità e specificità, oltre che con l'avvento di tecniche diagnostiche per immagini dotate di alta precisione e con il moltiplicarsi di studi epidemiologici e trials clinici, si è resa necessaria una rivalutazione della precedente definizione di IMA.

Nel 2000, un comitato riunito dell'European Society of Cardiology e dell'American College of Cardiology ha pertanto aggiornato la definizione di infarto miocardico² (Tab. 2).

In tale occasione, è stata posta una linea di demarcazione temporale, distinguendo clinicamente l'IM in “acuto, in evoluzione o recente” e IM “stabilizzato”. Secondo tale definizione, uno qualsiasi dei

Anatomia patologica	Morte cellulare miocardica
Biochimica	Marcatori di morte cellulare miocardica dosati in campioni di sangue
Elettrocardiogramma	Evidenza di ischemia miocardica (alterazioni del tratto ST-T) Evidenza di necrosi miocardica (onde Q)
Diagnostica per immagini	Riduzione o assenza di perfusione tissutale Anomalie della contrattilità segmentaria

Tab. 1 - Aspetti dell'infarto miocardico (IM) individuati dalle diverse tecniche.

Definizione IM 2000
Criteri per IM acuto, in evoluzione o recente
Uno qualsiasi dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di infarto miocardico acuto in evoluzione o recente:
<ol style="list-style-type: none"> Tipico incremento e graduale decremento (troponina) o più rapido incremento e decremento (CK-MB) dei marcatori biochimici di necrosi miocardica, associato ad almeno uno dei seguenti criteri: <ol style="list-style-type: none"> Sintomi di ischemia miocardica Comparsa di onde Q patologiche all'ECG Alterazioni ECG indicative di ischemia (sopra- o sotto-slivellamento del tratto ST) Intervento coronarico Alterazioni all'esame patologico indicative di IM acuto.
Criteri per IM stabilizzato
Uno qualsiasi dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di infarto miocardico stabilizzato:
<ol style="list-style-type: none"> Comparsa di nuove onde Q patologiche in ECG seriali. Il paziente può non riferire sintomi pregressi. I marcatori biochimici di necrosi miocardica possono essersi normalizzati in relazione al tempo trascorso dal verificarsi dell'infarto. Alterazioni all'esame patologico di infarto cicatrizzato o in cicatrizzazione.

Tab. 2 - Criteri diagnostici di infarto del miocardio (IM) secondo la definizione del 2000.

seguenti criteri soddisfa la diagnosi di IM acuto, in evoluzione o recente:

- 1) Tipico incremento e graduale decremento (troponina) o più rapido incremento e decremento (CK-MB) dei marcatori biochimici di necrosi miocardica, associato ad almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - a) sintomi di ischemia miocardica;
 - b) comparsa di onde Q patologiche all'ECG;
 - c) alterazioni ECG indicative di ischemia (sopra- o sotto-slivellamento del tratto ST);
 - d) intervento coronarico (ad esempio angioplastica coronarica).
- 2) Alterazioni all'esame post-mortem indicative di IM acuto.
Questa definizione presenta alcuni vantaggi rispetto alla precedente:
 - a) considera la troponina come marcatore principale ed ideale per la diagnosi;
 - b) considera l'infarto peri e post procedurale nell'angioplastica e nel CABG.

Per quanto concerne l'infarto miocardico stabilizzato, uno qualsiasi dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi:

- 1) Comparsa di nuove onde Q patologiche in ECG seriati. Il paziente può non riferire sintomi progressivi. I marcatori biochimici di necrosi miocardica possono essersi normalizzati in relazione al tempo passato dal verificarsi dell'infarto.
- 2) Evidenze all'esame post-mortem di IM cicatrizzato o in cicatrizzazione.

La pubblicazione della nuova definizione di IM, elaborata dalla Consensus Conference nel luglio 1999, ha generato notevole discussione nella comunità cardiologica internazionale.

Un primo problema era legato alla troponina, configurando una definizione prevalentemente biochimica, ed era legato anche al cut-off scelto (> 99° percentile dell'intervallo di riferimento con un coefficiente di variazione ≤ 10%), che pone 2 problemi: il primo legato alla necessità di definire il 99% del valore dei controlli, quando nei controlli la troponina non dovrebbe essere misurabile e il secondo legato alla difficoltà di restare nell'ambito del 10% di coefficiente di variazione per molti dei sistemi di

laboratorio che misurano la troponina.

La ridefinizione di IMA, pur accettando che "i marcatori biochimici riflettono la presenza di un danno miocardico senza indicarne però il meccanismo responsabile", comporta inequivocabilmente una diagnosi biochimica "supportata" dalla clinica e non più una diagnosi "integrata" clinica e laboratoristica come nella precedente definizione dell'OMS. Per di più, non solo il criterio biochimico è divenuto condizione necessaria per la diagnosi ma è altresì necessario osservare un'elevazione seguita dalla caduta più o meno rapida delle concentrazioni plasmatiche del marcatore prescelto³. Ciò può rendere problematica la classificazione dei casi fatali che giungono all'osservazione e decedono prima che si abbia l'aumento del marcatore biochimico o che giungono all'osservazione ben dopo che il valore di picco del marcatore è stato raggiunto.

I problemi sollevati dal documento del 2000 hanno portato quasi subito a definire un pannello di esperti per poter superare questa definizione e giungere ad una definizione accettata da tutti di infarto, una definizione appunto "universale", sia come estensione geografica che come copertura dell'argomento. Naturalmente un simile impegno ha richiesto tempo per essere espletato e solo alla fine del 2007 il documento è stato pubblicato.

La definizione universale di infarto

Nell'ottobre del 2007, quindi, la definizione di IM, è stata ulteriormente aggiornata, alla luce delle nuove acquisizioni, dall'ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Nel documento redatto dalla Task Force⁴, si sottolinea che, benché siano stati sviluppati metodi diagnostici più sensibili per la diagnosi di infarto, il significato concettuale del termine non è cambiato e la diagnosi attuale di tale entità è una diagnosi clinica basata sui sintomi del paziente, sulle modificazioni elettrocardiografiche, sul dosaggio di marcatori biochimici altamente sensibili e specifici e su informazioni ottenute da tecniche di imaging. Quella che risulta essere un'esigenza chiaramente espressa dal documento è la necessità di caratterizzare l'infarto sulla base della sua estensione, della funzione ventricolare residua, della severità della malattia coronarica, del contesto clinico in cui si verifica e di una serie di diversi fattori al fine di valutare la pro-

La definizione universale di infarto: un "ufficio complicazioni affari semplici" o un reale avanzamento nella pratica clinica?

gnosi del paziente con infarto e non esclusivamente di stabilire la presenza di infarto.

Secondo tale definizione, il termine IMA deve essere usato quando vi è evidenza di necrosi miocardica in un contesto clinico compatibile con l'ischemia miocardica. In queste condizioni, ognuno dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di IMA (Tab. 3).

- Determinazione di incremento e/o decremento dei marcatori cardiaci (preferibilmente la troponina) con almeno un valore al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento insieme ad evidenza di ischemia miocardica con almeno uno dei seguenti:
 - 1) sintomi di ischemia;
 - 2) modificazioni ECG indicative di nuova ischemia (nuovi cambiamenti ST-T o nuovo blocco di branca sinistra);
 - 3) sviluppo di onde Q patologiche all'ECG;
 - 4) evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale o nuove anomalie della motilità regionale.
- Morte cardiaca improvvisa, inaspettata, spesso con sintomi suggestivi di ischemia miocardica

Definizione universale di infarto del miocardio - 2007

Criteri per IM acuto

Uno qualsiasi dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di infarto miocardico acuto:

► Incremento e/o decremento dei marcatori cardiaci (preferibilmente la troponina) con almeno un valore al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento insieme ad evidenza di ischemia miocardica con almeno uno dei seguenti:

- a) Sintomi di ischemia miocardica
- b) Modificazioni ECG indicative di nuova ischemia (nuovi cambiamenti ST-T o nuovo BBSin)
- c) Sviluppo di onde Q patologiche all'ECG
- d) Evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale o nuove anomalie della motilità regionale

► Morte cardiaca improvvisa, inaspettata, spesso con sintomi suggestivi di ischemia miocardica, e accompagnata da presumibile nuovo sopraelevamento del tratto ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, e/o evidenza di trombo recente all'angiografia coronarica e/o all'autopsia, ma in cui la morte si manifesti precedentemente al prelievo dei campioni ematici o prima che i marcatori cardiaci compaiano nel sangue.

► Per gli interventi coronarici percutanei, in pazienti con valori di base di troponina nella norma, l'aumento dei marcatori cardiaci al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento sono indicativi di necrosi miocardica peri-procedurale. Per convenzione, un aumento dei marcatori maggiore di 3x 99° percentile dell'intervallo di riferimento è stato definito infarto associato a PCI. È stato pure riconosciuto un sottotipo correlato a trombosi dello stent.

► Per gli interventi di by-pass coronarico (CABG), in pazienti con valori di base di troponina nella norma, l'aumento dei marcatori cardiaci al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento è indicativo di necrosi miocardica peri-procedurale. Per convenzione, un aumento dei marcatori maggiore di 5x 99° percentile dell'intervallo di riferimento più nuove onde Q patologiche o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, o nuova occlusione del graft o della coronaria nativa documentata angiograficamente, o evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale, è stata definita come infarto del miocardio correlato a CABG.

► Caratteristiche patologiche di infarto miocardico acuto.

Criteri per IM pregresso

Ciascuno dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di infarto miocardico pregresso:

► Sviluppo di nuove onde Q con o senza sintomi.

► Evidenza all'imaging di perdita di una regione di miocardio vitale, in assenza di cause non ischemiche.

► Caratteristiche patologiche di infarto cicatrizzato o in via di cicatrizzazione.

Tab. 3 - Criteri diagnostici di infarto del miocardico (IM) secondo la "definizione universale di infarto del miocardio" del 2007.

ca, e accompagnata da presumibile nuovo sopraelevamento del tratto ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, e/o evidenza di trombo recente all'angiografia coronarica e/o all'autopsia, ma in cui la morte si manifesti precedentemente al prelievo dei campioni ematici o prima che i marcatori cardiaci compaiano nel sangue.

- Per gli interventi coronarici percutanei, in pazienti con valori di base di troponina nella norma, l'aumento dei marcatori cardiaci al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento sono indicativi di necrosi miocardica peri-procedurale. Per convenzione, un aumento dei marcatori maggiore di 3 x 99° percentile dell'intervallo di riferimento è stato definito infarto associato a PCI. È stato pure riconosciuto un sottotipo correlato a trombosi dello stent.

- Per gli interventi di by-pass coronario (CABG), in pazienti con valori di base di troponina nella norma, l'aumento dei marcatori cardiaci al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento è indicativo di necrosi miocardica peri-procedurale. Per convenzione, un aumento dei marcatori maggiore di 5 x 99° percentile dell'intervallo di riferimento più nuove

onde Q patologiche o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, o nuova occlusione del graft o della coronaria nativa documentata angiograficamente, o evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale, è stata definita come infarto del miocardio correlato a CABG.

- Caratteristiche anatomico-patologiche post-mortem di infarto miocardico acuto.

Ciascuno dei seguenti criteri soddisfa la diagnosi di IM pregresso (Tab. 3):

- Sviluppo di nuove onde Q con o senza sintomi.
- Evidenza all'imaging di perdita di una regione di miocardio vitale che è assottigliato e non si contrae, in assenza di cause non ischemiche.
- Caratteristiche patologiche di infarto cicatrizzato o in via di cicatrizzazione.

La definizione universale può essere riassunta in 5 punti, che rappresentano la vera classificazione pratica ed alla quale, probabilmente, dovremo abitarci (Tab. 4):

- 1) IM dovuto a evento coronario primario;
- 2) IM dovuto a squilibrio tra la domanda di ossigeno e la richiesta;
- 3) morte cardiaca improvvisa;
- 4) infarto correlato a PCI;
- 5) infarto correlato a CABG.

Nella nuova definizione di IMA, sembra prioritaria l'esigenza di definire e standardizzare non tanto una patologia quale entità nosografica a sé stante, ma una serie di contesti clinici in cui essa si manifesta, con ulteriore attenzione all'inquadramento eziopatogenetico del comune denominatore ischemico. Questa nuova prospettiva deriva in parte dalle necessità sollevate dalla pratica clinica e non ben definite dal precedente documento del 2000, in parte dall'e-

sigenza di uno standard di riferimento per gli studi clinici in cui l'IMA risulta criterio di arruolamento o end-point, in parte dalla volontà di comprendere e caratterizzare gli aumenti di troponina legati alle procedure interventistiche e chirurgiche.

Secondo le linee direttive della Consensus Conferenze del 2007, nella diagnosi di IMA rimane indiscusso il valore dei marcatori di danno miocardico e in particolare delle troponine ma viene evidenziata in maniera più decisa rispetto al precedente documento, la necessità di caratterizzare il paziente secondo diverse prospettive e non solo di fare diagnosi di infarto.

La patologia viene definita, come già in precedenza ma con maggiore esattezza, da un punto di vista clinico, anatomopatologico, biochimico, elettrocardiografico e le tecniche di imaging, solo marginalmente considerate nella precedente definizione, vengono promosse tra i criteri diagnostici.

Viene accettata l'evidenza clinica di una presentazione della patologia spesso atipica, per cui la "presentazione clinica" del 2000 è sostituita dalle "caratteristiche cliniche di ischemia", sottolineando peraltro, che non ci sono sintomi specifici di ischemia.

Viene risolta, in realtà solo apparentemente, l'incertezza dei criteri diagnostici inerenti i marcatori di danno miocardico: per fare diagnosi di IMA è richiesto un solo valore di troponina al di sopra dell'intervallo di riferimento; il pattern di "tipica elevazione e riduzione" è richiesto solo in pazienti con troponina elevata di base e non è richiesto se il paziente si presenta a distanza di 24 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Il nuovo documento è più preciso del precedente e analizza in modo sistemico le diverse possibili presentazioni cliniche sistematizzandole. Questo risultato è però ottenuto al prezzo di aumentare ulteriormente il numero dei casi di malattia ischemica cardiaca diagnosticati come IMA e con il rischio di aumentare piuttosto che ridurre la confusione dei termini.

I cinque punti della definizione universale

Analizzando singolarmente i punti della nuova definizione si possono fare alcune considerazioni.

L'**infarto tipo 1** è quello classico, la definizione non varia sostanzialmente rispetto alla precedente, permane la critica di qualificare come infarto qualsiasi elevazione della troponina. Ciò, anche se corretto come definizione patologica, porta a definire come infarti anche ischemie di piccola portata associate a minimo danno miocardio di scarso significato clinico. Come detto, questo implica un'enorme dilatazione del numero di infarti diagnosticati, con ripercussioni socio-economiche e psicologiche importanti e con la quasi scomparsa della angina instabile come entità clinica. La giustificazione di questa posizione è che aumenti anche piccoli di troponina si associano ad una prognosi peggiore, tuttavia esiste un chiaro gradiente di rischio a seconda dei valori della stessa troponina. In passato, prima del 2000, si era tentato di definire 2 livelli di troponina, uno per i minimi danni, ancora angina instabile, ed uno per gli infarti veri e propri. Tuttavia la difficoltà di definire i due diversi livelli, soprattutto alla luce della presenza di troponine diverse (T ed I, queste ultime prodotte da diverse ditte e con diversi anticorpi) avevano portato alla scelta, confermata in questa ultima definizione di infarto, di affidarsi ad un solo e semplice livello, peraltro difficile da definire e la cui accuratezza non è assicurata per tutti gli analizzatori automatici in commercio. L'uscita recentissima sul mercato di nuove troponine a sensibilità molto più elevata delle attuali fa temere inoltre un ulteriore allargamento dell'area infarto a scapito dell'area angina.

L'**infarto di tipo 2** definisce quelle condizioni di rilascio di troponina in assenza di meccanismo scatenante primitivamente ischemico, quindi tutte le forme dovute ad anemizzazione acuta, ad esempio, ma anche aritmie, soprattutto ipercinetiche come la fibrillazione atriale, chemioterapia ed altre cause come mostrato in tabella. È noto ormai come la troponina possa aumentare in seguito a piccoli danni aspecifici come miocarditi, chemioterapia, embolia polmonare. Queste cause restano fuori (fortunatamente) dalla definizione di infarto tipo 2, ma vi restano quelle dovute ad aritmie, ipertensione, ipotensione. Poiché è noto in letteratura che l'ipertensione arteriosa, anche non complicata e la fibrillazione atriale possono provocare aumenti di troponi-

na, il classificare queste forme come infarti di origine non primitivamente ischemica appare preoccupante da un punto di vista socio-economico ma anche pratico poiché è facile immaginare un aumento dei casi di infarto "non ischemico" e l'aumento di richieste di ricoveri inappropriati in terapia intensiva cardiologica.

L'**infarto di tipo 3** sostanzialmente codifica le forme di morte improvvisa ischemica definendola come un infarto.

Una novità interessante è l'introduzione di criteri diagnostici esclusivamente biochimici per definire l'infarto in pazienti sottoposti a PCI (**Infarto tipo 4**). Viene definito un danno correlato a PCI qualsiasi valore di troponina al di sopra del 99° percentile dell'intervallo di riferimento, per valori di troponina pre-PCI nei limiti della norma e genericamente un valore definito arbitrario di troponina 3 volte superiore al 99° percentile dell'intervallo di riferimento definirebbe un infarto PCI-relato. Non è chiaro in questo caso perché un aumento "spontaneo" di troponina sopra il 99° percentile definirebbe un infarto, ma in caso di PCI l'infarto si assocerebbe a valori 3 volte superiori. Esiste inoltre un **infarto 4b**, quello legato a trombosi dello stent, una "new entry" evidentemente legata ai dati seguiti alle osservazioni del 2006 di Camenzind⁵ e che richiede una documentazione angiografica o post-mortem di occlusione trombotica dello stent. Per il CABG, è necessario un valore di 5 volte superiore all'intervallo di riferimento, ma associato a nuove onde Q o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, o nuova occlusione documentata angiograficamente del graft o della coronaria nativa, o evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale.

La nuova definizione globale si propone di unificare in termini fisiopatologici e clinici le definizioni di infarto miocardico e di fornire uno strumento unico per gli studi scientifici (trial e registri) e socio-economici. Per far questo abbraccia un ventaglio di situazioni ed introduce identità nuove come l'infarto non ischemico o l'infarto da trombosi di stent. Lo scopo della nuova definizione di infarto è sicuramente giusto, tuttavia alcune sue parti lasciano aperti gli stessi quesiti che erano stati introdotti dalla precedente definizione del 2000. In particolare il ricorso a livelli decisionali di troponina superiori al 99° percentile rischiano di allargare a dismisura il numero di casi diagnosticati come infarti. Gli autori del documento, nel riconoscere questo pericolo, av-

Classificazione dell'infarto miocardico	
Tipo 1	Infarto miocardico spontaneo dovuto ad evento coronarico primario, come rottura o erosione di placca, fissurazione o dissecazione.
Tipo 2	Infarto miocardico secondario a ischemia dovuto a squilibrio tra la domanda di ossigeno e la pporto (spasmo coronarico, anemia, ipotensione...).
Tipo 3	Morte cardiaca improvvisa con sintomi di ischemia, accompagnati da soprallivellamento del tratto ST o BBSin o trombo coronarico verificato tramite angiografia o autopsia, ma nel caso in cui la morte si manifesti prima che i campioni di sangue possano essere prelevati.
Tipo 4	a Infarto miocardico associato a PCI.
	b Infarto miocardico associato a trombosi dello stent angiograficamente o autopicamente documentata.
Tipo 5	Infarto del miocardio associato a CABG.

Tab. 4 - Classificazione di Infarto del miocardio (IM) secondo la definizione del 2007.

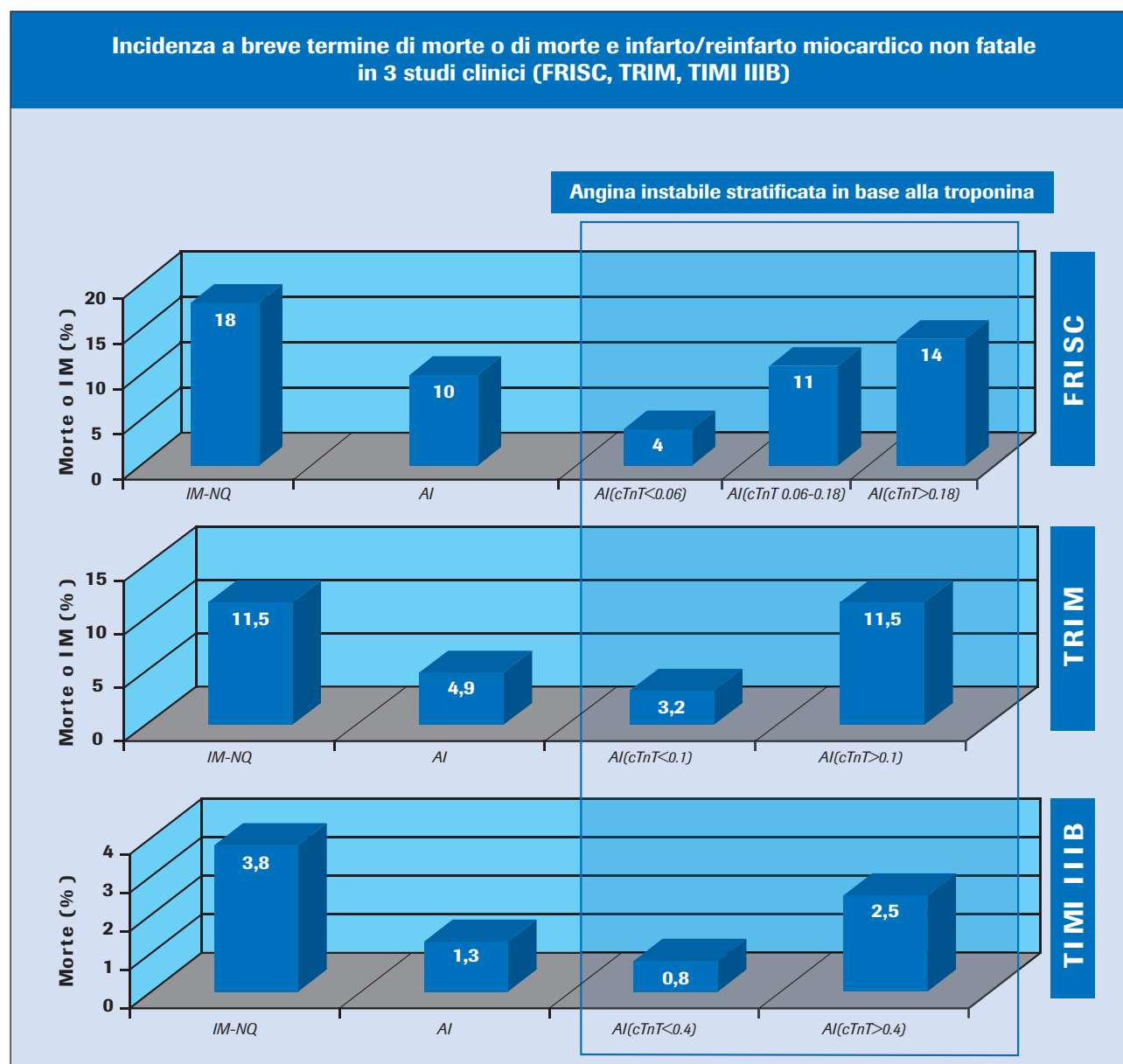


Fig. 1 - Incidenza a breve termine di morte o di morte e infarto/re-infarto miocardico non fatale in tre studi clinici (FRISC, TRIM, TIMI IIIB) che hanno accertato il valore prognostico delle elevazioni di troponina nei pazienti con sindromi coronariche acute. Sulla sinistra della figura è riportata l'incidenza di eventi nei pazienti con infarto miocardico non-Q (IM-NQ) e in quelli con angina instabile (AI), definita sulla base dei criteri tradizionali. Sulla destra della figura è riportata l'incidenza di eventi nel paziente con AI, ulteriormente stratificati in base alla presenza e all'entità di elevazione della troponina: l'incidenza di eventi nel paziente con elevazione della troponina è simile a quella dei pazienti con IM-NQ tradizionalmente definito.

vertono però che ciò comporterà una migliore prevenzione secondaria in questi pazienti. È stato dimostrato che la determinazione delle troponine cardiache generava molti "falsi positivi": tra il 30 ed il 40% di tutti i pazienti affetti da ischemia acuta in cui sia stato escluso un IM secondo i canoni tradizionali⁶⁻⁷, presentava elevate concentrazioni di troponina³. Tuttavia, questi pazienti, identificati come

affetti da IMA solo dall'introduzione di criteri diagnostici più sensibili, presentano effettivamente una prognosi del tutto simile a quella dei pazienti in cui l'IMA è diagnosticato in modo "tradizionale". Tale concetto emerge dall'analisi retrospettiva di tre tra i principali studi nel campo, ovvero gli studi FRISC, TRIM e TIMI IIIB (Fig. 1), che arruolavano pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprassivel-

lamento persistente del tratto ST-T, ovvero pazienti con IM ed angina instabile⁸⁻⁹⁻¹⁰. La distinzione della popolazione in base alla diagnosi finale (basata sui criteri convenzionali dell'OMS) conferisce una prognosi significativamente diversa ai pazienti con IM rispetto ai pazienti con angina instabile; tuttavia, quando questi ultimi vengono riclassificati in base all'elevazione della troponina, appare chiaro che i pazienti con troponina elevata hanno una prognosi a breve termine (30-45 giorni) sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti che hanno ricevuto la diagnosi di IMA. E ciò appare vero tanto per l'end-point della sola morte (TIMI IIIB), quanto per il composito di morte ed IM non-fatale (FRISC e TRIM). Esiste inoltre una correlazione diretta tra la concentrazione plasmatica di troponina cardiaca nei pazienti con sindrome coronarica acuta ed il rischio di morte sia a breve che a lungo termine, come rispettivamente indicato dagli studi TIMI IIIB e FRISC^{8, 10}. È chiaro, sia dal documento che dai dati disponibili, che la nuova definizione di IMA è strettamente orientata alle finalità del clinico ed appare ispirata al concetto che alla diagnosi di IMA sia associata una prognosi comunque peggiore rispetto a quella dei pazienti in cui l'IM viene escluso³. È una giustificazione però poco scientifica e preoccupante per la classe medica perché sottintende che medici e (pazienti) sottostimano e non curano le forme di cardiopatia ischemica, anche acute, non

etichettate come infarto.

Anche la definizione di un infarto per cause non ischemiche primitive, che spazia dal classico infarto da discrepanza tra fornitura e consumo di ossigeno come quello in corso di anemizzazione acuta alle forme dovute a fibrillazione atriale ed ipertensione ha uno scopo ragionevole: dare una etichettatura alle numerose forme di danno miocardico con elevazione di troponina senza infarto classico spesso impropriamente definite come "falsi positivi". In realtà etichettandoli come forme di infarto tipo 2 si corre il rischio di dar più peso alla definizione che al contenuto e di vedere le terapie intensive cardiologiche affollate da pazienti inappropriati.

Conclusioni

La definizione universale rivede in maniera sistematica i criteri di diagnosi e di definizione dell'infarto miocardico nel tentativo di chiarire questioni ancora dibattute o non definite in precedenza e di arrivare ad un linguaggio comune quando si parla di infarto. In realtà l'introduzione di cinque categorie e di nuovi criteri sembra complicare il problema ed è in questo modo che molti cardiologi hanno recepito la definizione universale. Come per le lingue il successo dipenderà da quanti e quanto influenti la parleranno e dalla sua facilità di apprendimento.

Bibliografia

1. Fox KAA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 603-9.
2. Myocardial Infarction Redefined- A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 38: 959-68.
3. Galvani M, Panteghini M, Ottani F, Cappelletti P, Chiarella F, Chiarello M, Crea F, et al. La nuova definizione di infarto miocardico. Analisi del documento consenso ESC/ACC e riflessioni sull'applicabilità alla realtà sanitaria italiana. *Italian Heart Journ* 2002; vol. 3: 955-970.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116.
5. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation

of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007 Mar 20; 115(11): 1440-55.

6. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12.
7. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9.
8. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.
9. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, for the TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-85.
10. Antman EM, Tenasijevic MJ, Thompson B, Schactman. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.