

## Troponina e infarto periprocedurale: filo di Arianna o folle volo di Icaro?

Mariaconcetta Di Piazza, Vito Bonomo, Salvatore Evola, Salvatore Novo

**Riassunto.** Le procedure percutanee coronariche comportano incrementi relativamente frequenti dei marker biochimici di necrosi miocardica. È l'elevazione della troponina dopo intervento percutaneo coronarico un fattore predittivo di eventi al follow-up oppure un'inevitabile conseguenza della procedura che non ha un rapporto causa-effetto con la prognosi? Il dibattito è ancora aperto.

**Parole chiave.** Infarto periprocedurale, troponina.

*Troponin and periprocedural myocardial infarction: the "breadcrumb" or the "mad flight of Icarus"?*

**Summary.** Percutaneous coronary interventions cause frequently an increase in myocardial necrosis markers. Is troponin elevation after percutaneous coronary intervention a predictor of events at follow-up or a consequence of the procedure with no cause-effect relationship with prognosis? The debate is still open.

**Key words.** Periprocedural myocardial infarction, troponin.

### Introduzione

L'intervento coronarico percutaneo (PCI) è divenuto la procedura predominante per la rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con malattia coronarica (CAD) stabile e instabile. Durante l'ultimo ventennio, i progressi tecnici nell'angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) hanno condotto a una procedura migliore con complicanze procedurali minime.

Circa il 30% dei pazienti sottoposti a PTCA in elezione va incontro a danno miocardico causato dalla procedura stessa in seguito ad embolizzazione distale, l'occlusione di un ramo, la dissezione coronarica, l'interruzione del flusso collaterale<sup>1</sup>.

L'aumento della sensibilità dei marker, in particolare modo della troponina, ha rinvigorito il dibattito sul significato dell'elevazione degli stessi.

In questo articolo ci soffermiamo sulla definizione di infarto miocardico periprocedurale (PMI), sottolineando i fattori eziologici, i metodi disponibili per la sua individuazione e quantificazione, il suo significato prognostico: passando in rassegna i vari studi effettuati su pazienti con CAD sottoposti a PTCA in elezione che presentavano elevazione dei marker di danno miocardico.

### Infarto periprocedurale e nuove linee-guida

L'infarto miocardico acuto è definito come «la morte delle cellule miocardiche a causa di una prolungata ischemia».

Nel 2007 una task force delle principali associazioni di cardiologi (ESC/ACCF/ AHA/WHF) ha stabilito la definizione di infarto miocardico dopo PTCA<sup>2</sup>. La necrosi miocardica è definita come l'elevazione dei marker cardiaci al di sopra del 99° percentile dei livelli normali di una popolazione sana di riferimento, assumendo un livello di troponina normale e un coefficiente di variazione del metodo di misurazione inferiore al 10% del limite.

In accordo con le nuove linee guida pubblicate nell'agosto 2012, l'infarto associato a PTCA, classificato come 4a, è definito da livelli di troponina superiori a 5 volte il 99° percentile dei livelli normali (URL) di una popolazione sana di riferimento o da un aumento del 20% se i valori di troponina sono già elevati. In aggiunta, si possono associare sintomi di ischemia, modifiche elettrocardiografiche indicative di nuova ischemia (nuove modifiche del tratto ST-T o nuovo blocco di branca sinistra [BBS]), evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio o nuova anomalia di motilità della parete regionale<sup>2</sup>.

Una elevazione della troponina dopo una procedura coronarica non può essere automaticamente imputata alla procedura stessa.

È ovvio che durante un infarto miocardico acuto l'incremento della troponina può essere addebitato all'ulteriore rilascio dell'enzima da parte del tessuto necrotico, che, anzi, può essere favorito dal washout determinato dalla riperfusione del tessuto. Se si esclude questo gruppo di pazienti, un infarto dopo PTCA può essere causato da due gruppi di cause, suddivisi da Hermann<sup>3</sup> nel tipo 1 e tipo 2.

Nel tipo 1, o prossimale, la causa è fondamentalmente una occlusione di una branca del vaso trattato per shift di placca, dissezione, spasmo o embolizzazione nel lume di un collaterale. L'occlusione di un ramo è stata riportata nel 12,5-19% dei casi, nei quali uno stent è stato piazzato su un ramo di dimensioni >1 mm. Molte occlusioni si verificano dopo la dilatazione post-stent eseguita con insufflazione ad alte pressioni. Se è presente malattia ostiale, la possibilità di compromissione del vaso aumenta di 5-10 volte.

Il tipo 2, distale, è invece osservato a valle del territorio del vaso trattato. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi, che includono l'embolizzazione da parte di residui di trombo o di placca, l'attivazione piastrinica con trombosi microvascolare distale, l'attivazione neurormonale con disfunzione microvascolare, fattori proinfiammatori e ossidativi. Il 50-75% di tutti gli infarti miocardici dopo angioplastica (PMI) è di tipo 2.

### Troponina per la diagnosi di danno miocardico

I marker cardiaci sono stati impiegati estensivamente nell'ultimo ventennio per stabilire l'incidenza e le implicazioni prognostiche dell'infarto miocardico postprocedurale.

Nella maggior parte dei casi, gli studi sono stati condotti su pazienti con CAD stabile sottoposti a PTCA in elezione. La scelta del tipo di test per il dosaggio degli enzimi, l'incremento dei livelli enzimatici, i valori cut-off per definire il PMI, il tempo e la frequenza delle analisi ematiche possono ripercuotersi sull'incidenza di PMI negli studi che valutano i marker cardiaci.

Le troponine sono marker di danno miocardico più sensibili e specifici rispetto alla creatin chinasi-MB (CK-MB). Originariamente, gli incrementi di troponina post-PTCA sono stati considerati di rilevanza prognostica inferiore rispetto agli incrementi della CK-MB, sebbene recenti studi e metaanalisi abbiano mostrato che l'incremento di troponina è prognosticamente significativo<sup>1</sup>.

Un'elevazione della troponina indica una necrosi miocardica, ma non ne determina la causa. Una lunga serie di patologie cardiache primitive e secondarie può portare un danno cellulare con conseguente liberazione di troponina.

Le barriere imposte riflettono la relativa imprecisione dei primi metodi di rilevazione della troponina e l'assenza di significativi standard internazionali di laboratorio. Difatti non esiste un valore predefinito di normalità uguale per tutti sistemi di laboratorio, così come, ai livelli inferiori di misurazione, alcuni metodi mostrano una intrinseca variabilità (definita come imprecisione in termini di chimica clinica), tale da non rendere certo che una variazione misurata sia effettiva o puramente legata ad una variazione statistica.

Nel corso degli ultimi anni sono stati posti in commercio alcuni metodi diagnostici dichiarati ad alta sensibilità.

La crescente fioritura di sempre nuovi sistemi ha messo in evidenza la necessità di stabilire una classificazione. Quella proposta da Apple<sup>4</sup> prende in considerazione due parametri: l'accettabilità, definita secondo il coefficiente di variazione al 99° percentile e il livello, stabilito dalla percentuale di soggetti sani con livelli misurabili di troponina.

L'uso di questi nuovi strumenti più sensibili, da un lato aumenta le probabilità di diagnosi più precoci, d'altro canto – inevitabilmente – incrementa il numero di falsi positivi. Peraltro, la misurabilità nella maggioranza dei soggetti sani porta a rivedere il significato prognostico di oscillazioni della concentrazione attorno a bassi valori.

### Livelli di troponina ed interventi coronarici percutanei

L'argomento è tuttora vivacemente dibattuto anche per gli aspetti emozionali legati alla percezione che una procedura possa aver provocato un danno miocardico<sup>5</sup>.

Al di là dei nominalismi e del loro pur sempre rilevante impatto, rimane da stabilire se una elevazione dei livelli di troponina dopo PCI abbia un significato prognostico.

I numerosi studi in proposito hanno dato risultati contrastanti<sup>6-14</sup>: non inaspettatamente, considerate le differenze nell'uso di doppia antiaggregazione, stent, inclusione o meno di pazienti con sindrome coronarica acuta, valori di troponina di base.

Nienhuis et al.<sup>15</sup>, analizzando 20 studi per un totale di 15.581 pazienti, hanno trovato una elevazione della troponina nel 32,9% dei pazienti sottoposti a PCI elettiva. La mortalità nel follow-up (mediamente di 16,3 mesi) era del 3,3% per i pazienti troponina-negativi, del 4,4% per quelli positivi ( $p < 0,001$ , OR 1,35). Anche l'endpoint combinato morte/infarto non fatale era correlato ad una troponina postprocedurale elevata: 8,1% rispetto a 5,2% nei pazienti con troponina normale ( $p < 0,001$ , OR 1,59).

Una metanalisi successiva più stringente, effettuata a livello di dati da Testa et al.<sup>16</sup>, mostra una elevazione della troponina nel 28,7% delle procedure, che supera il triplo del valore di riferimento, secondo la definizione delle linee-guida, nel 14,5%. Complessivamente una elevazione della troponina si associa, durante il ricovero, ad un aumento del rischio di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) [OR 11,29 (3,00-42,48),  $p < 0,001$ ], di morte [OR 7,16 (1,95-26,27),  $p = 0,003$ ], di infarto [OR 30,85 (6,05-157,38),  $p < 0,001$ ], re-PCI [OR 4,13 (1,23-13,88),  $p = 0,02$ ]. Non vi è differenza per il rischio di bypass aorto-coronarico.

L'analisi di due studi<sup>17</sup>, per circa 2000 pazienti, che mostravano i dati per una troponina sopra il triplo del limite di riferimento dava un aumentato rischio di morte [OR 17,25 (2,71-109,96),  $p = 0,003$ ,  $p$  di eterogeneità = 0,73, ARR = 0,01, NNH = 100] e di re-PCI [OR 10,86 (3,2-36,94),  $p < 0,001$ ,  $p$  di eterogeneità = 0,2, ARR = 0,04, NNH = 25].

Al follow-up (media 26 mesi) quattro studi (2359 pazienti complessivamente) riportavano un ulteriore rischio di MACE per i pazienti con troponina >3 URL [OR 2,25 (1,26-4,00),  $p=0,006$ ,  $p$  di eterogeneità=0,04, ARR=0,28, NNH=3]; una troponina nel range 1-3 URL dava un rischio lievemente aumentato e non significativo di MACE [OR 1,85 (0,80-4,28),  $p=0,15$ ].

La metanalisi pubblicata nel maggio 2011 e condotta da Feldman et al.<sup>13</sup>, basandosi su 22 studi per un totale di 22.353 pazienti ha dimostrato un'elevazione postprocedurale della troponina I e T nel 25,9% e 34,4% rispettivamente. I risultati hanno mostrato omogeneità fra i trial (Q-test: 25,39; I(2): 17%;  $p=0,23$ ). La mortalità a lungo termine era significativamente più alta nei pazienti con elevazione delle troponine dopo PCI (5,8%) rispetto ai pazienti senza elevazione (4,4%) (OR 1,45  $p<0,01$ ). Inoltre, gli eventi clinici avversi postprocedurali di morte o infarto miocardico nei pazienti con troponina positiva (9,2%) erano più alti rispetto agli eventi del gruppo con troponina negativa (5,3%) OR 1,77  $p<0,01$ .

Lo studio, eseguito da Prasad et al.<sup>10</sup> nel 2006, che ha arruolato 1949 pazienti, ha dimostrato che un aumento della troponina era associato ad alcune caratteristiche cliniche come l'età, angina moderata-severa, una storia di scompenso cardiaco, una frazione di eiezione  $\leq 40\%$ , una malattia vascolare periferica, meno nei fumatori. Inoltre l'elevazione della troponina era un fattore predittivo indipendente di mortalità al di sopra di un periodo medio di follow-up di 2,2 anni.

Secondo gli studi di Kini et al.<sup>7</sup> che hanno arruolato 2873 pazienti, di Cavallini et al.<sup>9</sup> che hanno arruolato 3494 pazienti, e di De Labriolle et al.<sup>12</sup> che hanno arruolato 3200 pazienti, la troponina è frequentemente elevata dopo PCI in accordo alle metanalisi e agli studi menzionati sopra, ma non è predittiva di mortalità. In particolare, lo studio di Kini ha messo a confronto CK-MB e troponina per stabilire quale dei due marker fosse predittivo di mortalità postprocedurale e ha dimostrato che i livelli di troponina periprocedurale dopo PTCA non predicono la mortalità al follow-up.

Nello studio di Cavallini et al.<sup>9</sup>, l'elevazione della troponina è stata rilevata nel 44,2% dei casi e non era associata ad un aumento significativo nella mortalità (4,9 vs 4%; OR 1,2; 95% CI 0,9-1,7;  $p=0,2$ ). Nello studio di De Labriolle et al.<sup>12</sup>, l'aumento di troponina <97,5° percentile è stato osservato in 1402 pazienti (43,8%). A un anno non c'era differenza tra morte/infarto miocardico (2,8% vs 3,5%,  $p=0,3$ ) o eventi cardiaci avversi (9,6% vs 10,4%  $p=0,5$ ) in accordo con l'aumento dei livelli di troponina. All'analisi multivariata i livelli di troponina dopo la procedura non erano predittivi di morte/MI come una variabile continua (OR 1,1  $p=0,4$ ) o una variabile categorica (OR 1,3  $p=0,3$ ).

Gli studi più recenti continuano a fornire risultati contrastanti. Lo studio di Novack<sup>18</sup> dimostra che sia il CK-MB sia la troponina possono essere usati come fattori predittivi di mortalità a lungo termine.

Nella metanalisi di Damman<sup>19</sup> che arruola i pazienti dei trial FRISC II, ICTUS e RITA-3, per un totale di 5467 pazienti, è stato messo a confronto un campione di soggetti che sono andati incontro a infarto spontaneo con un gruppo andato incontro a infarto periprocedurale. È stato dimostrato che la mortalità cardiovascolare a 5 anni per i pazienti che avevano presentato infarto periprocedurale era del 5,2% (HR 0,66; 95% CI 0,36-1,20;  $p=0,17$ ) contro il 22,2% di quelli che avevano subito infarto spontaneo ( $p<0,001$ ). La mortalità per infarto periprocedurale eguagliava quella della popolazione generale mostrando che l'incremento della troponina non influenzava negativamente la prognosi.

I fattori chiave che influenzano l'incidenza di PMI possono essere classificati in: caratteristiche del paziente, fattori angiografici o correlati alla lesione e fattori procedurali.

La valutazione di questi fattori prima dell'intervento permette la stratificazione del rischio per PMI. Le caratteristiche del paziente implicate nell'alta incidenza di PMI includono: età avanzata, CAD multivasale, aterosclerosi sistemica, insufficienza renale preesistente, presenza di anemia, incremento preprocedurale della proteina C-reattiva e conta dei globuli bianchi  $>9,5 \times 10^6/L$ .

Inoltre, la complessità delle lesioni aterosclerotiche e dell'anatomia coronarica così come il numero di lesioni, la presenza di lesioni alla biforcazione, la tortuosità, le calcificazioni influenzano l'incidenza di PMI, presumibilmente a causa di una manipolazione prolungata e aggressiva del catetere<sup>1</sup>.

## Conclusioni

L'elevazione della troponina postprocedurale rappresenta un predittore di eventi al follow-up o una conseguenza inevitabile della procedura stessa che non presenta alcun rapporto causa-effetto con la prognosi?

Il dibattito resta ancora aperto. C'è da chiedersi se il dosaggio dei livelli postprocedurali di troponina indicativi di PMI rappresenti il filo di Arianna o il folle volo di Icaro nella definizione della prognosi di questi pazienti.

Le possibili chiavi di lettura sono state illustrate dagli studi citati mostrando una netta contrapposizione di idee e di conclusioni.

Nel lavoro di Novack è dimostrata la correlazione con l'incidenza di MACE al follow-up, attribuendo alla troponina un elevato valore prognostico. Di contro, la mancata correlazione tra eventi e incremento della troponina I post-PTCA è in accordo con la recente metanalisi di Damman che riporta che il PMI, e quindi l'incremento di troponina I, non rappresenta un fattore prognostico negativo e inoltre mostra un'incidenza di mortalità, per questo gruppo di pazienti paragonabile a quello della popolazione generale sana.

Tuttavia, anche se l'incremento di troponina postprocedurale non è sinonimo di prognosi peggiore, è necessario evitare il danno periprocedurale utilizzando prima, durante e dopo la procedura, un adeguato regime terapeutico atto a ridurre la possibile embolizzazione distale o il sacrificio dei rami collaterali che sono alla base della sua fisiopatologia.

## Bibliografia

1. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Derek J. Hausenloy Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J* 2011; 32: 23-32.
2. Thygesen K, Alpert JS, Harvey D, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
3. Hermann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493-519.
4. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108: 2543-9.
5. Apple F. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303-6.
6. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 10-9.
7. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18-23.
8. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury. *Circulation* 2005; 111: 1027-32.
9. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494-8.
10. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 4: 1765-70.
11. Ghaemian A, Masoumi S, Mohammad RA. Prognostic value of troponin T after elective percutaneous coronary intervention. *Iran Cardiovasc Res J* 2011; 5: 19-23.
12. De Labriolle A, Lemesle G, Bonello L, et al. Prognostic significance of small troponin I rise after a successful elective percutaneous coronary intervention of a native artery. *Am J Cardiol* 2009; 103: 639-45.
13. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 1020-30.
14. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 522-8.
15. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 318-24.
16. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GGL. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *Q J Med* 2009; 102: 369-78.
17. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077-82.
18. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012; 172: 502-8.
19. Damman P, Wallentin L, Fox KA. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation* 2012; 125: 568-76.