

L'INFARTO NELL'ANZIANO: CALA LA MORTALITÀ, CRESCE LO SCOMPENSO

Z. Olivari, F. Baldessin

Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale Cà Foncello, Treviso.

A che età si diventa “anziani”? Come tutti sanno, l'età anagrafica è spesso molto diversa da quella biologica e molti Capi di Stato, Re e Regine, scienziati e imprenditori, ecc., ecc., hanno felicemente superato l'età di 70, 80 o addirittura 90 anni mantenendo i loro ruoli di grande responsabilità. Nella letteratura scientifica cardiologica esiste una certa confusione su questo punto, definendo come anziani, a seconda dei casi, i pazienti con >65 oppure >70 oppure >75 anni. I geriatri suddividono gli ultrasessantacinquenni in “anziani giovani” (65-74 anni), “anziani” (75-84) e “grandi anziani” (> 84) ¹. Questa ulteriore definizione è utile per limitare l'impatto della eterogeneità biologica fra gli individui, che è più pronunciata proprio in persone con >65 anni e che può notevolmente influenzare i risultati degli studi clinici. Negli ultimi anni, tuttavia, la popolazione definita come anziana e arruolata negli studi clinici sui temi cardiologici viene generalmente considerata come quella di età >74 anni ², ed è questo il cut off che sembra più vicino anche alla realtà clinica attuale. Purtroppo, le diverse definizioni usate nel corso del tempo, rendono difficile il confronto fra le pubblicazioni fatte in anni diversi. In ogni caso, la semplice definizione di “anziani” è del tutto insufficiente per definire questa popolazione e dovrebbe essere sistematicamente accompagnata da altri criteri di valutazione funzionale. Un esempio è la scala di Barthel, ideata alla fine dagli anni cinquanta dall'infermiera Barthel, che si propone proprio di valutare il grado di autosufficienza e la qualità della vita delle persone anziane.

Epidemiologia e fisiopatologia

Nelle Figg. 1 a) e b) sono riportate le piramidi di età della popolazione veneta, divise per sesso, relative agli anni 1987 e 2007 ³. Risulta evidente l'aumento, in termini assoluti e relativi, della popolazione con l'età >65 anni, più

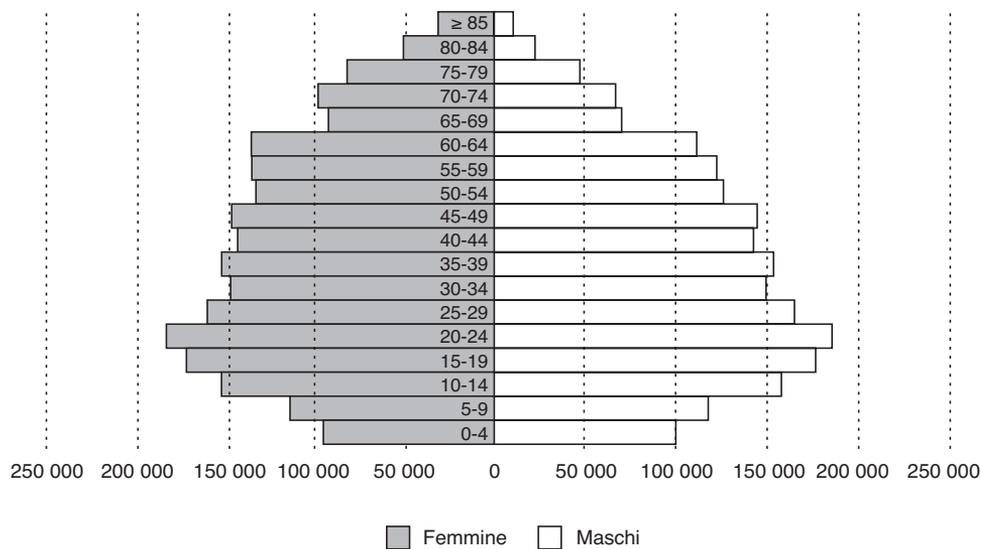


Fig. 1a.

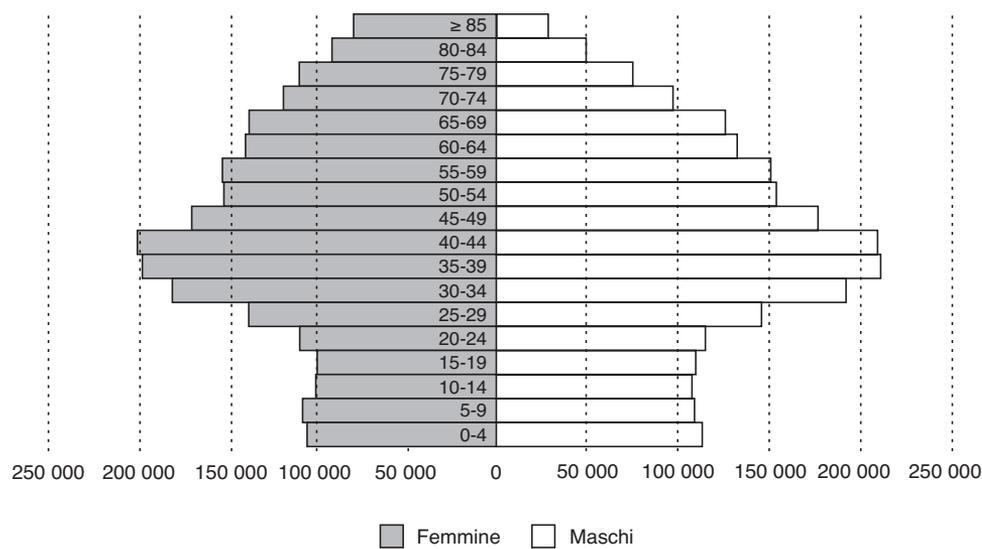


Fig. 1b.

Fig. 1. Le piramidi di età e sesso; a) anno 1987, b) anno 2007 (fonte: www.ser-veneto.it).

accentuata nelle donne. In un periodo temporale più recente, e di soli 7 anni, fra il 2000 e il 2007, il numero di abitanti del Veneto con l'età >65 anni è aumentato di ben il 16%.

In prospettiva, si stima che l'età media della popolazione continuerà ad aumentare, per esempio raddoppiando il numero di ultraottantacinquenni negli USA, da 9.3 milioni attuali a 19.5 milioni nel 2030⁴ ed è verosimile che anche in Italia avvenga lo stesso.

La variabile che ha maggiormente condizionato l'allungamento della vita media è la riduzione complessiva della mortalità per le malattie cardiovascolari, posticipandola alle età più avanzate, in parte per le più adeguate prevenzioni primaria e secondaria ed in parte per il miglioramento delle terapie durante le fasi acute; tali effetti giustificano ben il 70% degli anni di vita guadagnati⁵.

Purtroppo, l'età avanzata è di per sé un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari. In grandi anziani colpiti da una sindrome coronarica acuta, la presenza dei fattori di rischio classici è meno frequente rispetto ai pazienti più giovani (Fig. 2), con l'eccezione dell'ipertensione, la cui prevalenza continua ad aumentare con l'età⁶.

Il processo di invecchiamento si traduce in una serie di importanti variazioni fisiopatologiche, che nell'ambito dell'apparato cardiovascolare inducono: a) riduzione della compliance arteriosa con l'incremento della pressione arteriosa e l'aumento dell'afterload; b) aumentata massa e "rigidità" del ventricolo sn con conseguente disfunzione diastolica; c) ridotta capacità di incrementare la gittata cardiaca^{7,8}.

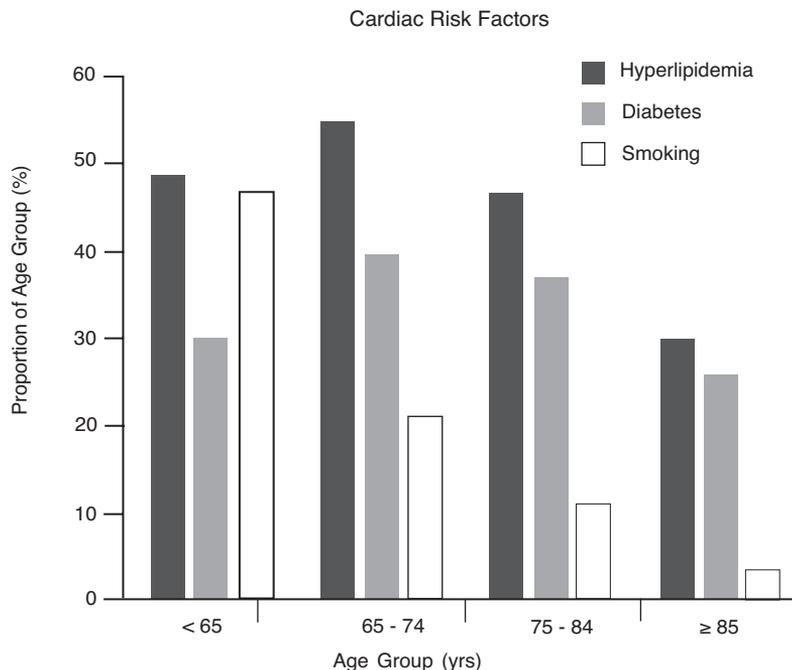


Fig. 2. Presenza di fattori di rischio nelle diverse fasce di età in pazienti ricoverati per una sindrome coronarica acuta nel CRUSADE⁶.

In particolare, la sola disfunzione diastolica come causa di insufficienza cardiaca è presente in solo 6% dei pazienti <60 anni, mentre in pazienti >80 anni è presente in circa il 50%.

Ricoveri ospedalieri e outcome

Nella popolazione anziana le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte (Fig. 3)³ e dei ricoveri per scompenso e/o infarto miocardico.

Nel Veneto, i ricoveri per scompenso sono aumentati da 21.693 nel 2000 a 25.721 nel 2008 (incremento del 19% in 8 anni), con oltre il 90% dei pazienti ricoverati di età >65 anni (Fig. 4)³. Nel Cardiovascular Health Study, nella popolazione di età compresa tra 66-103 (n = 4.842), l'insufficienza cardiaca sintomatica era presente in 19.3/1.000 persone all'anno.

Anche i ricoveri per infarto miocardico acuto (Fig. 5) interessano, in proporzione, prevalentemente la popolazione anziana: sempre nel Veneto, il 40% dei ricoverati per infarto miocardico acuto ha almeno 75 anni³.

L'incidenza degli infarti con (STEMI) e senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), in funzione dell'età, è piuttosto difficile da stabilire, anche per le recenti modifiche nella definizione stessa dell'infarto miocardico acuto. Nel Veneto, il tasso di pazienti dimessi nel 2003 con la diagnosi di STEMI vs NSTEMI/UA era rispettivamente del 43% vs 57% in pazienti <75 anni e del 51% vs 49% in quelli >75 anni³. Sembra ragionevole ipotizzare che la maggiore diffusione dell'utilizzo delle troponine come marcatore di necrosi miocardica, aumenterà il tasso delle diagnosi dei NSTEMI.

L'età avanzata è la variabile indipendente che, dopo lo shock cardiogeno, maggiormente condiziona l'outcome dei pazienti colpiti da una sindrome co-

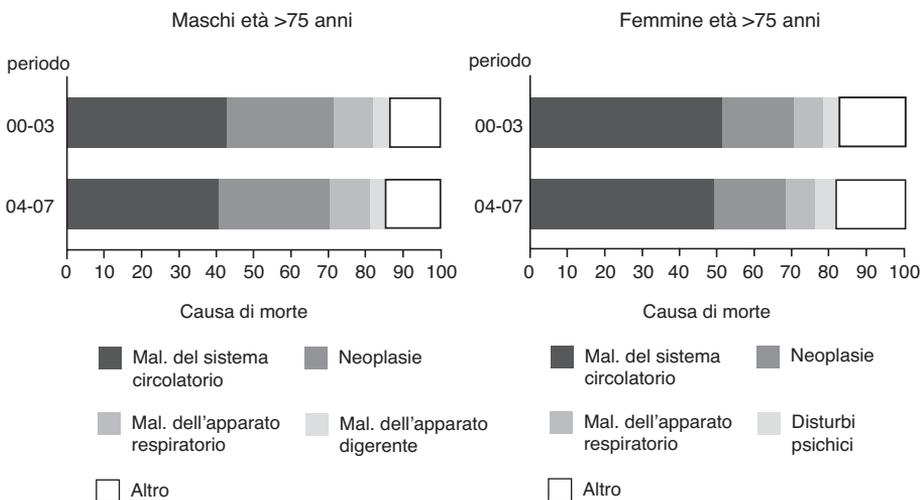


Fig. 3. Le cause della mortalità in soggetti residenti nel Veneto di età >75 anni, maschi e femmine, nei periodi 2000-2003 e 2004-2007 (fonte: www.ser-veneto.it).

ronarica acuta. Il rischio di morte aumenta del 70% per ogni 10 anni di incremento dell'età⁹ e circa l'80% della mortalità è concentrata in pazienti >65 anni. Nel trial GUSTO-I, la mortalità era 10 volte maggiore in pazienti >85 anni vs quelli <65 anni (30.3% vs 3.0%)¹⁰ e lo stesso viene sistematicamente confermato da altri studi randomizzati o osservazionali.

Nei trial clinici randomizzati in corso dello STEMI, i pazienti >75 anni sono sistematicamente sottorappresentati (circa 14% degli arruolati) se confrontati con i registri dove rappresentano mediamente il 28% degli arruolati¹¹. Il numero reale è ancora maggiore se valutato sulla base delle schede di dimissione ospedaliera, dove i >75 anni rappresentano circa il 40% dei ricove-

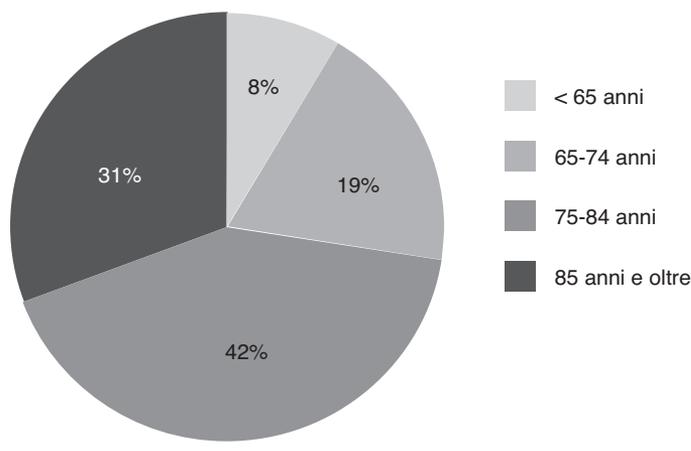


Fig. 4. Distribuzione per fasce di età dei soggetti ricoverati per scompenso cardiaco nel Veneto nel periodo 2000-2008 (fonte: www.ser-veneto.it),

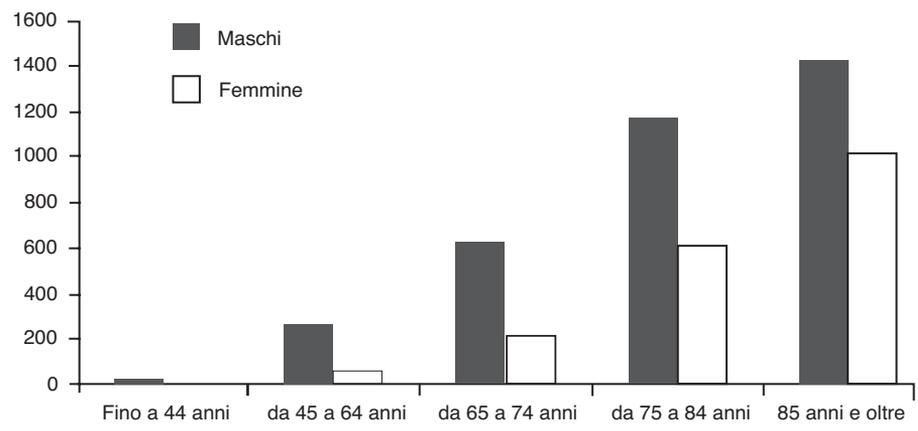


Fig. 5. Tassi di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto nel 2003 nel Veneto, per fasce di età e sesso, per 100 000 abitanti (fonte: www.ser-veneto.it).

rati con infarto miocardico acuto. Quindi, la mortalità dei registri si avvicina più a quella reale, anche se verosimilmente ancora sottostimata: nel registro italiano BLITZ, la mortalità ospedaliera in pazienti >75 anni è stata del 19.9%¹².

Impatto delle terapie ripercussive sull'outcome in pazienti >75 anni con STEMI

Le evidenze in questo contesto sono deboli, per l'assenza di studi randomizzati disegnati appositamente per questa categoria di pazienti.

Fibrinolisi

Una metanalisi degli studi randomizzati FTT eseguiti negli anni '80 e '90, dimostrava che la fibrinolisi rispetto al placebo in pazienti >75 anni era in grado di ridurre la mortalità dal 29.4% al 26.0% ($p=0.03$)¹³; la mortalità assoluta rimaneva comunque molto alta e il beneficio si perdeva oltre gli 85 anni. Il dibattito sul reale beneficio della fibrinolisi in pazienti anziani del "mondo reale" continuava anche negli anni 2000, quando venivano pubblicati i dati di due importanti registri: da quello americano emergeva che in pazienti fra 75 e 85 anni la fibrinolisi addirittura aumentava la mortalità¹⁴, mentre il registro svedese giungeva a conclusioni diametralmente opposte¹⁵.

Angioplastica primaria

Il confronto randomizzato fra la fibrinolisi e la PCI primaria in pazienti anziani è stato effettuato in soli due trial. Uno solo dei due è stato pubblicato, dopo aver randomizzato 87 pazienti >75 anni: gli eventi combinati (morte, reinfarto o stroke) erano significativamente minori in pazienti trattati con PCI primaria (9% vs 29%, $p=0.01$)¹⁶. Il secondo trial, Senior PAMI eseguito in 481 pazienti >70 anni, non è stato mai terminato, ma i risultati (riportati al TCT 2005) suggeriscono un beneficio della PCI primaria per la riduzione degli eventi combinati della mortalità + reinfarto + ictus (11.6% vs 18%, $p=0.05$); esaminando solo i pazienti fra 70 e 80 anni, il beneficio era ancora maggiore (7.7% vs 17% $p=0.009$).

In assenza di trial randomizzati adeguati e nella contemporanea necessità di chiarire interrogativi importanti, non rimangono che le metanalisi sugli studi disponibili. In una di queste, che ha esaminato i dati dei trial randomizzati di confronto fra la fibrinolisi e la PCI primaria¹⁷, in pazienti con età >70 anni il tasso di mortalità + reinfarto era significativamente minore in quelli trattati con la PCI primaria (13.3% vs 23.6%).

Anche in un importante registro tedesco¹⁸ si dimostrava che la mortalità in pazienti fra 75 e 84 anni era significativamente minore se trattati con l'angioplastica primaria invece della fibrinolisi (15.4% vs 22.6%).

La riduzione della mortalità sembra diventare ancora più evidente nel follow-up prolungato a 12 mesi in ultrasettantacinquenni trattati con l'angioplastica primaria vs fibrinolisi (15.3% vs 51.4%, $p<0.001$)¹⁹.

Quindi, pur in assenza di adeguati trial randomizzati specifici, i dati disponibili orientano verso un effetto favorevole dell'angioplastica primaria sulla sopravvivenza in pazienti anziani con STEMI.

Tuttavia, pur in presenza di benefici dimostrati del trattamento riperfusivo, questo viene sistematicamente sottoutilizzato in tale popolazione²⁰. I motivi sono molteplici e spesso giustificati dalla frequente presentazione tardiva e/o con sintomi atipici, dall'elevato tasso di comorbidità, dal più frequente rifiuto di sottoporsi alle procedure invasive, dalla conoscenza precedente dell'anatomia coronarica già giudicata non rivascolarizzabile, dalla presenza di gravi deficit cognitivi, ecc. Oltre a questi motivi, che ragionevolmente escludono gli anziani dal trattamento riperfusivo, è verosimile che una quota comunque non venga sottoposta a trattamenti efficaci semplicemente sulla base di un giudizio sommario basato sul solo criterio dell'età. Il numero di questi pazienti, esclusi dalle terapie potenzialmente salvavita, non è al momento definibile.

Infarto miocardico e scompenso

Negli anni più recenti, grazie ai progressi nell'ambito diagnostico-terapeutico, la mortalità ospedaliera per infarto miocardico acuto si è progressivamente ridotta: in un mega-database statunitense (NRMI) relativo a 2.515.106 pazienti con infarto miocardico acuto arruolati nel periodo 1996-2006, si è documentata una riduzione di mortalità per STEMI del 24%, dopo l'aggiustamento per le variabili basali²¹. Di conseguenza, la popolazione sopravvissuta ad un infarto miocardico acuto è in costante aumento e di età progressivamente maggiore.

Quindi, sembra ragionevole che la maggiore sopravvivenza ad eventi ischemici acuti si traduca in un progressivo allungamento dell'età media della popolazione, aumentando la fascia degli anziani nei quali gli aspetti fisiopatologici tipici dell'invecchiamento si associano ad un numero crescente di pazienti con pregresso infarto miocardico. La conseguenza inevitabile è l'aumento dei pazienti "candidati" ad uno scompenso cardiaco. Infatti, fra i pazienti ospedalizzati per lo scompenso cardiaco acuto, una quota rilevante ha già avuto un infarto miocardico, precisamente il 22% nel Veneto³, e tale percentuale cresce con il crescere dell'età.

Purtroppo, nel momento in cui lo scompenso si manifesta, la prognosi diventa pessima e peggiore rispetto alle sindromi coronariche acute (Fig. 6)³.

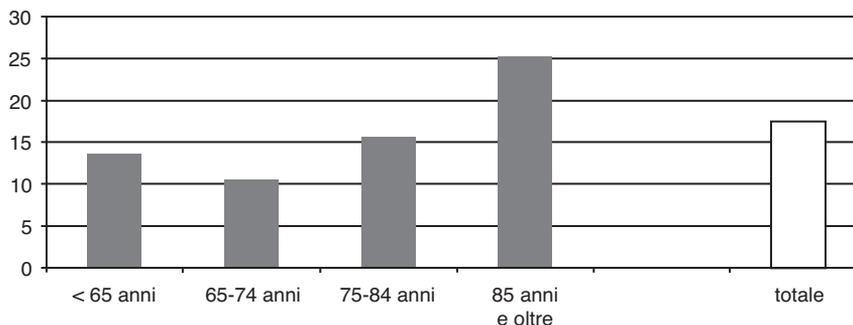


Fig. 6. Mortalità ospedaliera dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco per fasce di età (dati riferiti al Veneto).

Conclusioni

L'età media della popolazione nei paesi occidentali è aumentata di molto e continua ad aumentare. Circa il 70% degli anni di vita guadagnati è dovuto ai miglioramenti nell'ambito della prevenzione e della terapia delle malattie cardiovascolari. La mortalità per le sindromi coronariche acute si sta riducendo, con il conseguente aumento del numero dei pazienti che hanno già avuto un infarto miocardico. L'allungarsi dell'età media, con le relative variazioni fisiopatologiche nell'ambito dell'apparato cardiovascolare, predisponenti sia allo scompenso che alla cardiopatia ischemica, insieme ad un aumentato numero di pazienti sopravvissuti ad un evento coronarico acuto, rende ragione del progressivo incremento dei pazienti che vanno incontro allo scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Yancik R.* Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997; 80(7):1273-83
- 2) *Savonitto S, De Servi S, Petronio AS et al.* Early aggressive vs. initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Italian Elderly ACS study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008 Mar; 9(3):217-26
- 3) http://www.ser-veneto.it/public/File/documents/rapporti/rapportomortalita0007/01_ContestoDemografico.pdf
- 4) *Centers for Disease Control and Prevention.* Trends in aging: United States and worldwide. *MMWR* 2003; 52:101-104, 106
- 5) *Cutler DM, Rosen AB, Vijan S.* The value of medical spending in the United States, 1960-2000. *N Engl J Med* 2006 Aug 31; 355(9):920-7
- 6) *Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part I Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2549-69
- 7) *Lakatta EG, Levy D.* Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003; 107:139-146
- 8) *Kass DA.* Age related changes in ventricular arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev* 2002; 7:51-62
- 9) *Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al.* Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345-53
- 10) *White HD, Barbash GI, Califf RM, et al.* Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1996; 94:1826-33
- 11) *Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part II ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2570-89
- 12) *Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al,* on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24:1616-29

- 13) *White HD*. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356:2028-30
- 14) *Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al*. Lack of Benefit for Intravenous Thrombolysis in Patients With Myocardial Infarction Who Are Older Than 75 Years. *Circulation* 2000; 101:2239
- 15) *Stenestrand U, Wallentin L*. Fibrinolytic Therapy in Patients 75 Years and Older With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. One-Year Follow-up of a Large Prospective Cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163:965-971
- 16) *de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof, AWJ et al*. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: A Randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1723-28
- 17) *Grines C, Patel A, Zijlstra F et al*. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003 Jan; 145(1):47-57
- 18) *Zahn R, Schiele R, Schneider S et al*. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 1; 37(7):1827-35
- 19) *de Labriolle A, Pacouret G, Giraudeau B, et al*. Effect of time to treatment and age on one year mortality in acute STEMI: difference between thrombolysis and primary percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2008 Jan; 101(1):48-54
- 20) *Rathore SS, Mehta RH, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM*. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114:307-15
- 21) *Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al*. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008 Dec; 156(6):1019-22