

INOCA, una condizione cardiaca spesso misconosciuta

L'ischemia senza coronaropatia ostruttiva (INOCA) è un problema poco conosciuto e ancora meno diagnosticato e trattato. Più frequente nelle donne, è importante riconoscerlo e trattarlo adeguatamente, non solo per migliorare la qualità di vita ma anche per prevenirne gli eventi avversi

Giovanni Esposito

*Direttore UOC di Cardiologia, Emodinamica, UTIC - Professore Ordinario in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
AOU Federico II di Napoli - Presidente nazionale Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE)*

Il termine INOCA (ischaemia with non-obstructive coronary arteries) è in uso da pochi anni e indica un'ischemia cardiaca, ma - a differenza di quanto accade con l'infarto miocardico - senza che si rilevi alcuna malattia ostruttiva delle coronarie. Si tratta di una condizione tutt'altro che rara: è stato infatti rilevato che un dolore cardiaco da ischemia senza un'occlusione all'angiografia avviene in più del 40% dei pazienti che riportano questo sintomo (Shaw et al, 2008). In particolare, nelle donne, in oltre la metà dei casi, la presenza di dolore cardiaco è associata a malattia non ostruttiva (Shaw et al, 2008).

► Una diagnosi non semplice

Le cause principali di questo tipo di ischemia sono essenzialmente due: una disfunzione del microcircolo o uno spasmo delle coronarie epicardiche (Kunadian et al, 2020).

Si tratta di una sindrome importante, sia da un punto di vista clinico che sociale, perché questi pazienti difficilmente hanno diagnosi, e quindi una terapia specifica, e come conseguenza continuano ad avere dolore toracico ricorrente, che impatta sulla qualità di vita e porta ad ospedalizzazioni frequenti, con angiografie ripetute e aumento dei rischi.

Un recente *consensus document* da parte della European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) ha delineato gli step per la valutazione dei pazienti, il percorso diagnostico e le terapie (Kunadian et al, 2020).

Il punto di partenza è rappresentato dai sintomi, per cui spesso il paziente, in prima istanza, contatta il medico del territorio, che raccoglie la storia clinica e i fattori di rischio, conduce l'esame obiettivo, magari prescrive o fa un Ecg, che risulterà negativo per un'ischemia, e consiglierà la visita cardiologica.

Nel percorso diagnostico la prima linea è l'approccio non invasivo. In pazienti in cui si rileva una coronaropatia non ostruttiva alla Tac coronarica e/o senza ischemia regionale reversibile al test funzionale, la causa dei sintomi potrebbe essere proprio una malattia microvascolare o un'angina vasospastica; in coloro su cui la malattia ha un forte impatto, dovrebbero essere considerati ulteriori test, non invasivi e invasivi, per comprenderne l'origine, come la misurazione della pressione e del flusso coronarico per evidenziare una possibile origine microvascolare, o conducendo un test con l'acetilcolina per stimolare la reattività coronarica e slatentizzare l'eventuale

presenza di vasospasmo (Kunadian et al, 2020).

I criteri per definire la cosiddetta **angina microvascolare** sono stati definiti dal gruppo COVADIS (tabella 1).

TABELLA 1

Criteri diagnostici per l'angina microvascolare

1. Sintomi di ischemia miocardica

2. Assenza di malattia coronarica ostruttiva

- Arterie coronariche con stenosi <50% (o FFR >0.80)

3. Evidenza oggettiva di ischemia miocardica

- Variazioni ischemiche all'Ecg
- Dolore toracico indotto da stress
- Perfusioni miocardica o vasomotricità alterate sotto stress

4. Evidenza di funzione microvascolare coronarica alterata

- Riserva di flusso coronarico compromessa (CFR \leq 2.0)
- Alterati indici di resistenza microvascolare (IMR >25)
- Spasmo microvascolare: riproduzione di sintomi e variazione ischemiche all'Ecg senza spasmo epicardico durante il test con acetilcolina

FFR: Riserva di flusso frazionale;

CFR: flusso di riserva coronarica;

IMR: indice di resistenza microcircolatoria

Da: Ong et al, 2018

Per la diagnosi di certezza devono essere rispettati tutti e 4 i criteri; se ce ne sono solo 2 o 3 la diagnosi di disfunzione del microcircolo è sospetta. L'altra possibile causa di ischemia non ostruttiva è l'angina vasospastica, quella che veniva chiamata angina di Prinzmetal, i cui criteri diagnostici sono riassunti in *tabella 2*.

TABELLA 2

Criteri diagnostici per l'angina vasospastica*

1. Episodio spontaneo:

- a. angina responsiva ai nitrati, con almeno uno dei seguenti:
- angina a riposo - specialmente tra la notte e il primo mattino
 - marcate variazioni diurne nella tolleranza all'esercizio - ridotto al mattino
 - l'iperventilazione può precipitare un episodio
 - i calcioantagonisti (ma non i betabloccanti) sopprimono gli episodi

b. Alterazioni transitorie all'Ecg, inclusi uno qualsiasi dei seguenti in almeno 2 derivazioni contigue:

- elevazione del tratto ST ≥ 0.1 mV
- depressione del tratto ST ≥ 0.1 mV
- nuove onde U negative

oppure

2. Spasmo coronarico inducibile - in risposta a uno stimolo provocativo:

- occlusione coronarica transitoria totale o subtotale (costrizione $>90\%$)
- dolore toracico provocato, e
- alterazioni ischemiche transitorie all'Ecg (come sopra)

*L'angina vasospastica è determinata come definitiva se sono tutti soddisfatti i seguenti criteri: (i) angina responsiva ai nitrati durante episodi spontanei e (ii) alterazioni ischemiche transitorie all'Ecg durante episodi spontanei o spasmo inducibile dell'arteria coronarica. L'angina vasospastica è definita come sospetta se: (i) angina responsiva ai nitrati durante episodi spontanei e (ii) alterazioni ischemiche all'Ecg equivocate/non disponibili durante l'episodio spontaneo o spasmo coronarico inducibile equivoco.

Da: Beltrame et al, 2016

► **Una condizione non sempre benigna**

La presenza di INOCA non è soltanto una questione di dolore e di qualità di vita, ma è una condizione in grado di influenzare la prognosi. È infatti associata a un rischio maggiore di disabilità, come anche a un aumento di mortalità, morbilità e costi sanitari, con maggiori tassi di ricovero e di ripetute angiografie coronariche. In una metanalisi, l'incidenza di mortalità per tutte le cause e infarto miocardico non fatale in pazienti con aterosclerosi non ostruttiva è risultata molto più elevata (1.32/100 persone-anno) rispetto a coloro che avevano vasi epicardici angiograficamente normali (0.52/100 persone-anno) (Kunadian et al, 2020).

Metanalisi hanno mostrato un rischio aumentato da 2 a 4 volte di eventi avversi CV nei pazienti con disfunzione microvascolare documentata mediante Pet o ecocardiografia Doppler transtoracica, e un rischio raddoppiato in pazienti con disfunzione epicardica endotelio-dipendente.

L'angina vasospastica è associata a eventi avversi maggiori come la morte cardiaca improvvisa, l'IM acuto e la sincope.

► **Scelta della terapia appropriata**

Per quanto riguarda la terapia il punto di partenza è sempre la correzione dei fattori di rischio delle patologie cardiovascolari. Il trattamento farmacologico è differente se il paziente presenta una angina vasospastica o una angina di origine microvascolare. Nel primo caso sono infatti particolarmente efficaci i calcioantagonisti, come anche i nitrati a lunga durata, inefficaci invece nella angina microvascolare. Quest'ultima risponde bene agli Ace-inibitori, alle statine, ai betabloccanti, e in seconda istanza anche ad altri farmaci, come la ranolazina; se

non si tratta invece di un dolore cardiaco, perché il paziente non ha né disfunzione del microcircolo né spasmo epicardico, si può evitare di ricorrere a farmaci non utili e considerare altre cause di dolore toracico.

Trattamento dell'INOCA in base all'origine

Angina microvascolare
• Betabloccanti
• Calcioantagonisti
• Nicorandil
• Ranolazina
• Ivabradina
• Trimetazidina
• Considerare Ace-inibitori/sartani e statine
Angina vasospastica
• Calcioantagonisti
• Nitrati a lunga durata
• Nicorandil

Da: Kunadian et al, 2020

BIBLIOGRAFIA

- Beltrame JF, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016; 80: 289-98.
- Kunadian V, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41: 3504-20.
- Ong P, et al; Coronary Vasomotor Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250: 16-20.
- Shaw LJ, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117: 1787-801.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Giovanni Esposito