



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Dolore toracico acuto in Pronto
Soccorso: utilità della stima del
rischio nella gestione**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Gianluca Moroncini

Tesi di Laurea di:

Sara Giangiacomi

A.A. 2019/2020

INDICE

1 INTRODUZIONE.....	3
1.1 PREMESSA	3
1.2 DEFINIZIONE.....	3
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.4 EZIOLOGIA	4
1.5 STRUMENTI DIAGNOSTICI	14
1.5.1 Anamnesi	14
1.5.2 Esame obiettivo.....	16
1.5.3 Elettrocardiogramma	17
1.5.4 Biomarcatori	19
1.5.5 Test da sforzo.....	32
1.5.6 Radiografia del torace	33
1.5.7 Ecocardiografia a riposo	33
1.5.8 Ecocardiografia da stress	34
1.5.9 Risonanza magnetica cardiaca	34
1.5.10 Tomografia computerizzata coronarica multistrato	35
1.6 PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO INTRAOSPEDALIERO.....	37
1.6.1 Step 1: Triage.....	37
1.6.2 Step 2: la sala visita del Pronto Soccorso	38
1.6.3 Step 3: inquadramento diagnostico e percorso di osservazione intraospedaliero	39
1.6.4 Step 4: dimissione e follow up dei casi negativi.....	44
2 SCOPO DELLO STUDIO	45
3 MATERIALI E METODI	47
3.1 ANALISI STATISTICA.....	48
4 RISULTATI	49
5 DISCUSSIONE	67
6 CONCLUSIONI.....	74
7 BIBLIOGRAFIA	79

1 INTRODUZIONE

1.1 PREMESSA

La gestione del dolore toracico rappresenta una delle più grandi sfide dei dipartimenti di emergenza di tutto il mondo. Ciò è dovuto, in parte, all'elevata prevalenza del dolore toracico tra le cause di accesso in Pronto Soccorso, in parte, alla lunga lista di diagnosi differenziali da prendere in considerazione di fronte a questo quadro clinico¹. Quando un paziente si presenta in Pronto Soccorso con dolore toracico, la priorità è considerare le cause potenzialmente fatali, tra le quali, la più comune è la sindrome coronarica acuta (SCA)², che, negli Stati Uniti, ha una prevalenza che varia dal 13% al 25%^{3,4}. Per questo motivo, è evidente che, durante la valutazione iniziale dei pazienti con dolore toracico, i primi due obiettivi siano, da un lato, quello di individuare i veri positivi, così da avviarli precocemente al trattamento, migliorandone la prognosi, dall'altro quello di escluderne la diagnosi in sicurezza, in modo da evitare indagini inutili e ricoveri inappropriati. In un'analisi retrospettiva, condotta su un ospedale londinese, si stima, infatti, che circa il 25% dei pazienti con dolore toracico abbiano ricevuto un ricovero inappropriato⁵. Tuttavia, come emerge da uno studio americano multicentrico, solo il 17% dei pazienti con SCA ne possiede i criteri diagnostici alla presentazione presso i dipartimenti di emergenza, motivo per cui in circa il 2% di essi la diagnosi di SCA viene mancata, ed i pazienti sono erroneamente dimessi.⁶ L'erronea dimissione dei pazienti con SCA rappresenta il 20% delle spese medico-legali contro i medici dei DE degli Stati Uniti¹.

Le problematiche legate alla gestione di tali pazienti continuano ad essere, dunque, di due tipi:

- 1) Evitare le mancate diagnosi di SCA, la cui mortalità è elevata, con un notevole impatto sociale e medico-legale;
- 2) Evitare un'estensiva ospedalizzazione di casi a basso rischio che comporterebbe un eccessivo e ingiustificato aggravio della spesa sanitaria¹.

1.2 DEFINIZIONE

Si definisce dolore toracico qualsiasi dolore che, anteriormente, si collochi tra la base del naso e l'ombelico, e, posteriormente, tra la nuca e la 12^a vertebra toracica, e che non abbia causa traumatica o chiaramente identificabile che lo sottenda⁷.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Il dolore toracico è una delle cause più frequenti di accesso in Pronto Soccorso, rappresentando circa il 10% delle visite non legate a ragioni traumatiche⁸. Negli Stati Uniti, quasi 8 milioni di persone vengono visitate nei dipartimenti di emergenza (DE) ogni anno per dolore toracico acuto⁹. Circa la metà di questi pazienti viene dimessa dal Pronto Soccorso, nella maggior parte dei casi (83%) con una causa non cardiaca di dolore toracico. Dei pazienti ricoverati, in media, il 25% (range 12,2-59,1%) ha diagnosi finale di SCA; un altro 25% sarà dimesso con la diagnosi di angina pectoris (3,5-6,6%) o di un altro problema cardiaco non ischemico (10-19%); nella restante metà dei soggetti ricoverati, la diagnosi finale sarà un dolore toracico non specificato (26%) o una causa non cardiaca (27%); le sindromi aortiche acute e l'embolia polmonare rappresentano una minoranza delle cause (2-3%).⁸

1.4 EZIOLOGIA

Le cause di dolore toracico sono molteplici, con una lista di diagnosi differenziali molto estesa e con differenti livelli di severità¹. Come si può notare nella seguente tabella (Tab.1), possono manifestarsi con dolore toracico patologie a carico del cuore, dell'aorta, dei polmoni, dello stomaco, dell'esofago, del mediastino, della pleura e degli organi addominali⁹, ma anche patologie muscolo scheletriche o di natura psichiatrica.

Primary cardiovascular	Primary non-cardiovascular
Acute coronary syndromes	Oesophageal spasm, oesophagitis, gastroesophageal reflux (GER)
• ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)	Peptic ulcer disease, cholecystitis, pancreatitis
• Non-ST elevation ACS (NSTEMI-ACS)	Pneumonia, bronchitis, acute asthma
◦ Non-ST-segment elevation myocardial infarction	Pleuritis, pleural effusion, pneumothorax
◦ Unstable angina	Pulmonary embolism, severe pulmonary hypertension
Acute pericarditis, pericardial effusion	Thoracic trauma
Acute myocarditis	Costochondritis, rib fracture
Severe hypertensive crisis	Cervical/thoracic vertebral or discal damage
Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome)	Herpes zoster
Tachyarrhythmias	Psychogenic
Hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis	
Severe acute heart failure	
Acute aortic syndrome (dissection, haematoma)	
Pulmonary embolism, pulmonary infarction	
Cardiac contusion	

Tabella 1. Cause di dolore toracico⁸

Il medico di Pronto Soccorso, di fronte a un paziente con dolore toracico, deve innanzitutto considerare quelle cause potenzialmente letali, che mettono in immediato pericolo la vita del paziente. Tra queste ricordiamo le sindromi coronariche acute (SCA), la dissezione aortica, l'embolia polmonare, il pneumotorace iperteso, il versamento pericardico e la mediastinite.⁹

Sindromi coronariche acute

La definizione di “sindrome coronarica acuta” è ampia e articolata, e comprende pazienti con sintomi riconducibili ad un’ ischemia miocardica, ossia un danno delle cellule miocardiche conseguente a un insufficiente apporto di ossigeno rispetto alle loro richieste metaboliche, che hanno un infarto miocardico acuto o che sono ad alto rischio di sviluppare necrosi cardiaca nell’immediato futuro. Come suggerito dalle linee guida ESC 2015¹⁰, sulla base dell’elettrocardiogramma, i pazienti con SCA si distinguono in due grandi categorie:

- Pazienti con dolore toracico acuto ed elevazione persistente (>20 minuti) del tratto ST. Generalmente la causa è un’occlusione acuta e totale di un vaso coronarico (Fig.1), il cui trattamento di scelta consiste nella riperfusione immediata mediante angioplastica o terapia fibrinolitica.

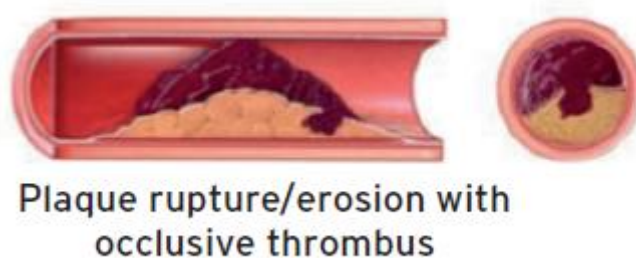


Figura 1. Occlusione totale di un vaso coronarico¹¹

- Pazienti con dolore toracico acuto senza elevazione persistente del tratto ST. In questo caso, il tracciato può mostrare un’elevazione transitoria del tratto ST, un sottoslivellamento persistente o transitorio del tratto ST, un’onda T piatta o invertita, o in altri casi può essere normale. Lo spettro clinico di questa categoria di soggetti è molto ampio: si va da pazienti asintomatici al momento della visita, all’instabilità elettrica o emodinamica, fino all’arresto cardiaco. Il correlato patologico a livello miocardico può essere:
 - Infarto NSTEMI, in cui si ha parziale occlusione (Fig.2) di una o più coronarie con necrosi dei miocardiociti;



**Plaque rupture/erosion with
non-occlusive thrombus**

Figura 2. Occlusione parziale di una coronaria¹¹

- Angina instabile, in cui si ha parziale occlusione di una o più coronarie senza necrosi dei miocardiociti; per questo, a differenza dell'infarto NSTEMI, non si ha elevazione dei marcatori di necrosi miocardica.

Tra i pazienti con SCA, quelli affetti da angina instabile ne rappresentano solo una piccola parte: con l'introduzione del dosaggio della troponina ad alta sensibilità, che consente di discriminare anche minimi danni miocardici, c'è stato un incremento delle diagnosi di infarti miocardici e una parallela riduzione delle diagnosi di angina instabile¹⁰.

La quarta definizione universale di infarto miocardico

Nelle nuove linee guida ESC 2018¹¹, per la prima volta, il “danno miocardico” e l’ “infarto miocardico” vengono descritti come entità diverse: tale distinzione si è resa necessaria con l'introduzione, nella pratica clinica, di marcatori cardiaci estremamente sensibili, che possono elevarsi anche in assenza di infarto miocardico. Il “danno miocardico” viene identificato solo sulla base di un valore di laboratorio: è definito come un rialzo del valore di troponina cardiaca (cTn) al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento (URL); il danno è considerato acuto se è presente un aumento e/o un calo dei valori di cTn di recente insorgenza, cronico se i livelli di cTn sono persistentemente elevati (Fig. 3).

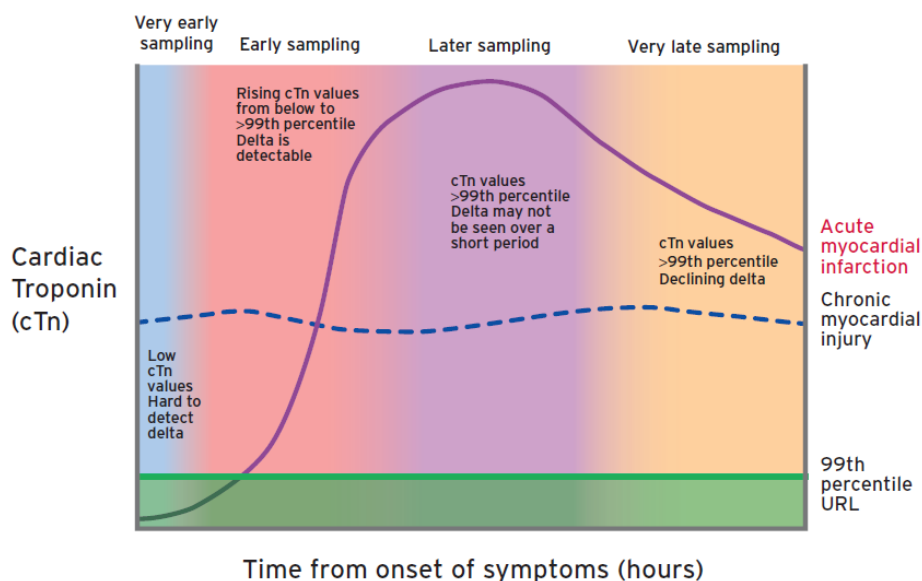


Figura 3. Cinetica della cTn nel danno miocardico acuto e cronico¹¹

Numerose condizioni, ischemiche e non, sono correlate a un danno miocardico, e quindi ad un aumento dei valori di cTn (Tab. 2)¹¹, tra cui la sindrome di Takotsubo. Si tratta di una cardiomiopatia, innescata da un forte stress emotivo o fisico, frequente soprattutto tra le donne in post-menopausa, caratterizzata da una acinesia transitoria dell'apice e dei segmenti medi del ventricolo sinistro, con risparmio dei segmenti basali¹². Il quadro clinico è sovrapponibile a quello di un infarto miocardico: essa, infatti, si manifesta con un dolore toracico, aumento dei livelli di cTn, e sopraslivellamento del tratto ST (44%) o sottoslivellamento del tratto ST (< 10%), seguito, nelle 12-24 ore successive, da un'inversione dell'onda T e prolungamento del QTc. Tuttavia, nella cardiomiopatia di Takostubo, le arterie coronarie sono angiograficamente normali, e, a differenza dell'IM, il quadro regredisce completamente senza terapia, con recupero della funzione ventricolare, in 2-4 settimane^{11,12}.

Myocardial injury related to acute myocardial ischaemia
Atherosclerotic plaque disruption with thrombosis.
Myocardial injury related to acute myocardial ischaemia because of oxygen supply/demand imbalance
<i>Reduced myocardial perfusion, e.g.</i> <ul style="list-style-type: none"> - Coronary artery spasm, microvascular dysfunction - Coronary embolism - Coronary artery dissection - Sustained bradyarrhythmia - Hypotension or shock - Respiratory failure - Severe anaemia
<i>Increased myocardial oxygen demand, e.g.</i> <ul style="list-style-type: none"> - Sustained tachyarrhythmia - Severe hypertension with or without left ventricular hypertrophy
Other causes of myocardial injury
<i>Cardiac conditions, e.g.</i> <ul style="list-style-type: none"> - Heart failure - Myocarditis - Cardiomyopathy (any type) - Takotsubo syndrome - Coronary revascularization procedure - Cardiac procedure other than revascularization - Catheter ablation - Defibrillator shocks - Cardiac contusion
<i>Systemic conditions, e.g.</i> <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis, infectious disease - Chronic kidney disease - Stroke, subarachnoid haemorrhage - Pulmonary embolism, pulmonary hypertension - Infiltrative diseases, e.g. amyloidosis, sarcoidosis - Chemotherapeutic agents - Critically ill patients - Strenuous exercise

Tabella 2. Cause di danno miocardico¹¹

Si parla, invece, di “infarto miocardico” quando un danno miocardico acuto si associa ad un contesto clinico/strumentale di ischemia miocardica acuta, definito dalla presenza di sintomi ischemici, o di specifiche alterazioni elettrocardiografiche o strumentali. Più in dettaglio, di seguito vengono descritti i 5 tipi di infarto miocardico, che si distinguono in base ai meccanismi eziopatogenetici, e i loro criteri diagnostici:

- 1) Infarto di tipo 1, correlato alla rottura o all’erosione di una placca aterosclerotica, complicata dalla formazione di un trombo, più o meno ocludente, in una o più arterie coronarie, con riduzione della perfusione miocardica e conseguente necrosi. I criteri necessari per la sua diagnosi prevedono un incremento di cTn oltre il 99° percentile al di sopra della soglia massima di riferimento e almeno uno tra:
 - Sintomi di ischemia
Essi comprendono una vasta gamma di disturbi, che spaziano dal dolore toracico tipico, oppressivo o costrittivo, che insorge in modo graduale, a riposo o sotto sforzo, in sede retrosternale, irradiato alla superficie ulnare dell’arto

superiore sinistro, alle spalle, alla mandibola o a livello epigastrico, indipendente dagli atti respiratori, dalla posizione del corpo, o dalla digitopressione sulla parete toracica, di durata > 20minuti, a sintomi atipici, come dispnea o palpitazioni.

- Alterazioni del tratto ST o un blocco di branca sinistra, entrambi di nuova insorgenza sicura o presunta in un tracciato ECG a 12 derivazioni
- Sviluppo di onde Q al tracciato ECG

Le onde Q patologiche sono onde di necrosi, e si definiscono tali quando hanno una durata $\geq 0,04$ secondi e un'ampiezza $\geq 25\%$ dell'ampiezza dell'onda R. Esse iniziano a comparire a distanza di alcune ore dall'esordio, nelle derivazioni che esplorano l'area infartuata, e, in molti casi, persistono nel tempo, tanto da rimanere come segno definitivo del pregresso infarto (Fig.4).

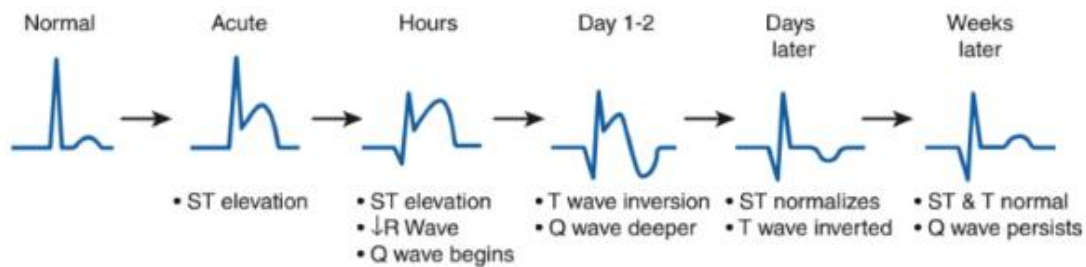


Figura 4. Evoluzione temporale dell'ECG nell'infarto STEMI

- Risccontro di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della motilità cardiaca all'imaging
 - Risccontro di un trombo intracoronarico all'angiografia o all'autopsia
- 2) Infarto di tipo 2, caratterizzato da una discrepanza tra la richiesta e l'apporto di ossigeno al miocardio. Lo squilibrio può essere multifattoriale, dovuto a un incremento della domanda di ossigeno (tachiaritmia o ipertensione severa, con o senza ipertrofia ventricolare sinistra) o a una riduzione della perfusione miocardica (aterosclerosi senza rottura di placca, spasmo dell'arteria coronarica, disfunzione endoteliale o della muscolatura liscia delle coronarie, embolia coronarica, dissezione dell'arteria coronarica, bradiaritmia severa, anemia grave, insufficienza respiratoria con ipossia severa, ipotensione/shock). I criteri diagnostici prevedono un incremento di cTn oltre il 99° percentile al di sopra della soglia massima di riferimento e almeno uno tra:
- Sintomi di ischemia

- Alterazioni del tratto ST o un blocco di branca sinistra, entrambi di nuova insorgenza sicura o presunta in un tracciato ECG a 12 derivazioni
 - Sviluppo di onde Q al tracciato ECG
 - Riscontro di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della motilità cardiaca all'imaging
- 3) Infarto di tipo 3. Si tratta di soggetti andati incontro a morte cardiaca improvvisa con sintomi indicativi di infarto miocardico correlati ad alterazioni ischemiche all'elettrocardiogramma o a fibrillazione ventricolare di presunta nuova insorgenza, in cui si ha exitus prima del dosaggio della troponina. Sono inseriti in questa categoria anche i casi in cui l'IM è diagnosticato durante l'autopsia.
- 4) Infarto di tipo 4, include i casi di IM correlati alla procedura di rivascolarizzazione percutanea (PCI).

4a. L'infarto insorge entro 48h dalla PCI. La diagnosi è definita da un aumento dei valori di cTn > 5 volte il 99° percentile al di sopra della soglia massima di riferimento in pazienti con valori basali normali, o da un incremento sopra il 20% rispetto ad un valore basale più alto della norma, ma stabile o in calo. In aggiunta, occorre almeno uno tra i seguenti elementi:

- Alterazioni del tratto ST o un blocco di branca sinistra, entrambi di nuova insorgenza sicura o presunta in un tracciato ECG a 12 derivazioni
- Sviluppo di onde Q al tracciato ECG
- Riscontro di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della motilità cardiaca all'imaging
- Riscontro di un trombo intracoronarico all'angiografia o all'autopsia

4b. Si tratta di un sottotipo di IM correlato al PCI, associato a trombosi dello stent, documentata con angiografia o autopsia. In base al tempo che intercorre tra la procedura e la formazione del trombo, l'IM può essere acuto (0-24 ore), subacuto (24 ore- 30 giorni), tardivo (30 giorni-1 anno), molto tardivo (> 1 anno)

4c. Si tratta di un IM correlato a PCI, causato da una restenosi focale o diffusa dello stent.

Per la diagnosi del 4b e 4c, ci si avvale degli stessi criteri diagnostici dell'infarto di tipo 1.

5) Infarto di tipo 5, comprende gli eventi di IM che si verificano entro 48 ore dal bypass aortocoronarico. La diagnosi richiede un incremento dei valori di cTn > 10 volte il 99° percentile del valore soglia nei pazienti con valori basali normali, o un aumento oltre il 20% rispetto ad un valore basale più alto della norma, ma stabile o in calo. In aggiunta, occorre almeno uno tra:

- Sviluppo di onde Q al tracciato ECG
- Riscontro di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della motilità cardiaca all'imaging
- Occlusione del CABG o nuova occlusione di un'arteria coronaria nativa, documentata all'angiografia

Inoltre, nelle linee guida ESC 2018¹¹, è stato chiarito il concetto di "MINOCA" (Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries), che fa riferimento all'infarto miocardico in assenza di ostruzione coronarica all'angiografia, definita come stenosi $\geq 50\%$. La prevalenza di MINOCA è stimata tra il 6 e l'8% tra i pazienti con diagnosi di IM, ed è più comune nei giovani e nelle donne rispetto agli uomini, così come nei pazienti che presentano NSTEMI rispetto a quelli che presentano STEMI¹¹. Il MINOCA può essere innescato da un disturbo delle arterie coronariche epicardiche (spasmo o dissezione coronarica, rottura e/o erosioni di placche determinanti stenosi angiograficamente < 50%) o da un malfunzionamento della microcircolazione coronarica (spasmo coronarico microvascolare, miocardite, cardiomiopatia di Takostubo e tromboembolia coronarica)¹³. I criteri necessari per la diagnosi di MINOCA sono (1) presenza di un infarto miocardico acuto, secondo la definizione delle linee guida ESC 2018; (2) assenza di stenosi coronariche $\geq 50\%$ alla coronarografia; (3) esclusione di cause alternative che possano giustificare il quadro clinico, come sepsi ed embolia polmonare¹⁴. Dato che la gestione di tali pazienti si basa sull'identificazione e il trattamento della causa sottostante¹³, ulteriori metodiche di imaging coronarico e test funzionali, oltre alla classica coronarografia, sono utili a chiarirne i meccanismi eziologici¹¹ (Tab.3). La risonanza magnetica cardiaca, ad esempio, riveste un ruolo primario nella conferma diagnostica e nella diagnosi differenziale tra la miocardite, la sindrome di Takostubo e altre cardiomiopatie. Tecniche di imaging intracoronarico, come l'ecografia intracoronarica (IVUS) o la tomografia a coerenza ottica (OCT), sono utili a individuare rotture di placche

non visibili alla coronarografia, o una dissecazione coronarica, mentre la somministrazione intracoronarica di vasocostrittori, come acetilcolina o ergovina, è di aiuto nell'identificare un vasospasmo coronarico¹⁴.

Mechanism	Diagnosis	Therapy
Epicardic causes		
Coronary artery disease	Intravascular imaging	PCI; antiplatelet therapy, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blocker treatment
Coronary dissection	Intravascular imaging	Conservative treatment (beta-blocker and single antiplatelet therapy)
Coronary artery spasm	Intracoronary ergonovine or Ach test	Calcium antagonist, nitrates, rho-kinase inhibitors
Microvascular causes		
Microvascular coronary spasm	Intracoronary Ach test	Rho-kinase inhibitors?
Takotsubo syndrome	Ventriculography, echocardiography with adenosine, CMR	Heart failure treatment
PVB19 myocarditis	CMR, EMB	Heart failure treatment
Coronary embolism	TTE, TOE, bubble contrast echography	Transcatheter device closure or surgical repair, antiplatelet therapy, anticoagulation
Miscellanea		
Myocardial infarction type 2	Identification the condition underlying the oxygen supply–demand mismatch	The condition underlying the oxygen supply–demand mismatch is to be reversed; aspirin and beta-blockers
Uncertain aetiology	Intravascular imaging, CMR	Aspirin, statins, calcium antagonists

Ach: acetylcholine; CMR: cardiac magnetic resonance; EMB: endomyocardial biopsy; IVUS: intravascular ultrasound; OCT: optical coherence tomography; PCI: percutaneous coronary intervention; TOE: transesophageal echocardiography; TTE: transthoracic echocardiography.

Tabella 3. Test diagnostici e trattamenti terapeutici per le specifiche cause di MINOCA¹³

Sindromi aortiche acute

Le sindromi aortiche acute sono condizioni cliniche accomunate da un'alterazione della parete aortica, e rappresentano le cause di dolore toracico a mortalità più elevata¹; esse comprendono la dissecazione aortica, l'ematoma intramurale e l'ulcera penetrante. La dissecazione aortica è una patologia relativamente poco frequente, con un'incidenza di 6 casi per 100.000 abitanti per anno¹⁵, anche se probabilmente questi dati sottostimano la reale incidenza della patologia poiché molti pazienti muoiono prima ancora della diagnosi.⁹ Colpisce generalmente soggetti ipertesi di 60-70 anni, ma può interessare anche giovani affetti da anomalie della valvola aortica o da patologie a carico del tessuto connettivo.⁹

Da un punto di vista fisiopatologico, l'evento iniziale consiste in una lacerazione intimale della parete aortica, che permette al sangue di farsi strada tra l'intima e la tonaca media, formando un falso lume. A causa della pressione esercitata dal flusso sanguigno, il processo dissecativo può propagarsi per via anterograda o retrograda, coinvolgendo lungo il suo percorso l'origine dei vasi collaterali (ad esempio le coronarie, le carotidi, i vasi mesenterici) e causando quindi un'ipoperfusione e un danno ischemico nei territori irrorati da questi vasi⁹. Questo è il motivo per cui la dissecazione aortica non va considerata solo nei

pazienti con dolore toracico acuto, ma anche in quelli con dolore addominale o dorsale, soprattutto se migrante, sincope o segni neurologici focali.¹

Embolia polmonare

L'embolia polmonare è caratterizzata dalla presenza di emboli nel sistema circolatorio polmonare e ha un tasso di incidenza annuale pari a 39-115 casi per 100.000 abitanti¹⁶. Clinicamente può presentarsi con dispnea (80%), tachipnea (70%), dolore toracico (52%), tosse (20%), sincope (19%), emottisi (11%)¹⁷, o una combinazione di questi sintomi, che possono essere non specifici, per cui vi è la raccomandazione di utilizzare score predittivi clinici, come lo score di Wells, per definire con maggior accuratezza la probabilità di embolia polmonare.¹

Il tasso di mortalità dipende da numerosi fattori, tra cui le comorbidità del paziente e le dimensioni dell'embolo. Una diagnosi rapida e un trattamento tempestivo sono fondamentali per ridurre la mortalità nei pazienti con embolia polmonare massiva, emodinamicamente instabili.⁹

Pneumotorace iperteso

Per pneumotorace si indica la presenza di aria nel cavo pleurico con conseguente collasso, totale o parziale, del parenchima polmonare. Da un punto di vista eziologico, si distingue un pneumotorace post-traumatico; iatrogeno, associato al posizionamento di un CVC, a ventilazione meccanica o a toracentesi; spontaneo, che si manifesta in soggetti affetti da una sottostante patologia polmonare (pneumotorace secondario) o in assenza di essa (pneumotorace primitivo). Quest'ultima condizione è tipica di maschi giovani e longilinei.⁹

Clinicamente si manifesta con un dolore toracico improvviso, intenso, puntorio, esacerbato dall'inspirazione, e con dispnea, la cui severità dipende dall'entità del collasso polmonare e dalle caratteristiche del paziente.

Quando, in corrispondenza della breccia pleurica, si viene a creare un meccanismo a valvola che permette all'aria di entrare in inspirazione, ma non di uscire in espirazione dal cavo pleurico, si parla di pneumotorace iperteso, che è il quadro più grave. In questo caso, il progressivo aumento pressorio nel cavo pleurico provoca la deviazione contro laterale del mediastino, la compressione del polmone sano, del cuore e dei grandi vasi mediastinici, e la riduzione del ritorno venoso con caduta della gittata cardiaca fino allo shock.

Mediastinite

Le cause principali di mediastinite sono la perforazione esofagea, su base ischemica, idiopatica o da corpi estranei, e le complicanze iatrogene di interventi chirurgici cardiaci o di procedure endoscopiche. Nonostante il trattamento chirurgico e antibiotico, la mortalità nei pazienti con mediastinite rimane elevata (14-42%), e un ritardo diagnostico non fa che aumentarla ulteriormente.⁹

Versamento pericardico

Consiste nella raccolta di liquido nel sacco pericardico, superiore a quella fisiologicamente presente (intorno ai 50ml). Può verificarsi in caso di una dissecazione dell'aorta toracica, di un trauma toracico o di una pericardite acuta su base infettiva, neoplastica o idiopatica. Il quadro clinico è variabile e dipende, non solo dalla quantità, ma anche dalla velocità con cui si forma la raccolta: alcuni pazienti lamentano un dolore toracico precordiale, altri sviluppano uno shock cardiogeno a causa dell'ostacolato riempimento cardiaco, altri la clinica di uno scompenso cardiaco congestizio, fino a quadri di insufficienza epatica acuta secondaria a fegato da stasi.⁹

Oltre a queste, la classificazione eziologica del dolore toracico in PS comprende:

- Cause cardiache: pericardite acuta, miocardite acuta, tachiaritmie, angina instabile, scompenso cardiaco acuto, crisi ipertensiva, stenosi aortica, cardiomiopatia di Tako-Tsubo, cardiomiopatia ipertrofica;
- Cause polmonari/pleuriche: polmonite, bronchite, attacco d'asma, pleurite, versamento pleurico, tumori polmonari con coinvolgimento pleurico;
- Cause gastrointestinali: spasmo esofageo, esofagite, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, gastrite, colecistite e pancreatite acuta;
- Cause muscolo scheletriche: fratture costali, traumi toracici, costocondrite;
- Cause psichiatriche: ansia, depressione, attacchi di panico;
- Altre cause: Herpes Zoster, anemia.

1.5 STRUMENTI DIAGNOSTICI

1.5.1 Anamnesi

L'anamnesi, in assenza di un ECG dirimente, è uno strumento fondamentale per capire la probabilità di trovarsi di fronte ad una SCA e per stabilire come indirizzare correttamente ulteriori test diagnostici. Occorre prima di tutto acquisire informazioni relative alle

caratteristiche del dolore toracico riferito dal paziente: l'epoca e la modalità di insorgenza del dolore (Brusca o graduale), la sede (retrosternale, di parete, diffuso o localizzato), l'irradiazione (non irradiato, irradiato al braccio sinistro, o destro, o a entrambi, alla mandibola, a livello interscapolare), la qualità (oppressivo, urente, trafittivo), e l'attenuazione o l'esacerbazione con particolari attività (atti respiratori, digitopressione, posizione), e la durata. Quest'ultima, in particolare, è fondamentale per distinguere l'angina, che non dura più di 20-30 minuti, dall'infarto che ha una durata prolungata, di solito diverse ore, e comunque non meno di mezz'ora. Per orientarsi nella diagnosi differenziale con le altre condizioni patologiche, correlate a dolore toracico, l'indagine anamnestica va estesa valutando l'eventuale associazione con altri sintomi (diaforesi, nausea, vomito, dispnea, astenia, sincope, paraplegia, febbre, tosse, emottisi, pirosi); i classici fattori di rischio cardiovascolari (sesso maschile, ipertensione, diabete, dislipidemie, fumo, età >55 anni, storia familiare di malattia coronarica), ma anche quelli per la dissecazione aortica (ipertensione, patologie del tessuto connettivo, bicuspidia aortica, precedenti interventi di chirurgia aortica, uso di cocaina) o per l'embolia polmonare (neoplasie, gravidanza, immobilizzazione prolungata, interventi ortopedici, traumi, storia personale o familiare di ipercoagulabilità, assunzione di contraccettivi o chemioterapici); la presenza di condizioni cliniche che possono aggravare o precipitare una SCA, quali stati anemici, infettivi, infiammatori e febbrili, disturbi metabolici o endocrini (patologie tiroidee).^{9,10}

Da un punto di vista clinico, la SCA può manifestarsi con una presentazione¹⁰:

- Tipica: caratterizzata da un senso di oppressione e pesantezza a livello retrosternale, irradiato al braccio sinistro (meno frequentemente al braccio destro o entrambe le braccia), al collo o alla mandibola, che può essere intermittente (tipicamente dura diversi minuti) o persistente. Può essere accompagnata da sudorazione, dolore addominale, nausea, dispnea o sincope.
- Atipica: caratterizzata da dolore epigastrico, sintomi simil a mal digestione, astenia o dispnea isolata. Questi disturbi sono osservati soprattutto negli anziani, nelle donne e nei pazienti con diabete, malattia renale cronica e demenza.

La probabilità di ischemia miocardica aumenta se i sintomi sono esacerbati dallo sforzo fisico, e alleviati dal riposo, e se all'anamnesi si rilevano determinati fattori di rischio, quali età avanzata, sesso maschile, storia familiare di CAD, ipertensione, iperlipidemia, diabete, insufficienza renale, precedente manifestazione di CAD e patologie dell'arterie

periferiche. Al contrario, il sollievo dei sintomi dopo la somministrazione dei nitrati non è specifico per ischemia miocardica perché può manifestarsi anche in altri quadri di dolore toracico acuto.¹⁰ Ad esempio, anche il dolore toracico anteriore di origine esofagea, costrittivo o a spasmo, può essere alleviato dalla somministrazione di nitrato per via sublinguale.

Il Position Paper ANMCO-SIMEU del 2009 suggeriva il ricorso al “Chest Pain Score”, volto a definire la “tipicità” o “atipicità” dei sintomi⁷ (Tab.4).

	Punti
Localizzazione	
Restrosternale, precordiale	+3
Emitorace sinistro, collo, mandibola, epigastrio	+2
Apice	-1
Carattere	
Oppressivo, strappamento, morsa	+3
Pesantezza, restringimento	+2
Puntorio, pleuritico, pinzettante	-1
Irradiazione	
Braccia, spalla, posteriore, collo, mandibola	+1
Sintomi associati	
Dispnea, nausea, sudorazione	+2

Risultato: score <4 = dolore atipico, bassa probabilità di angina pectoris; score ≥4 = dolore tipico, intermedio-alta probabilità di angina.

Tabella 4. Chest Pain Score⁷

1.5.2 Esame obiettivo

Nei pazienti con dolore toracico e sospetta SCA, l’esame obiettivo è molto spesso normale o quasi normale¹. A volte l’unico dato obiettivo rilevabile è la reazione al dolore. Questo, sebbene intenso, è spesso stabile e discretamente tollerato. In diversi casi, tuttavia, il paziente si presenta ansioso e agitato e cambia spesso posizione alla ricerca di una postura che allevi il dolore. A volte il paziente può presentarsi pallido, con sudorazione fredda, come conseguenza di una iperincrezione catecolaminica¹². Durante l’esame obiettivo, vanno sempre ricercati eventuali segni di insufficienza cardiaca, di instabilità elettrica o emodinamica, o di complicanze meccaniche dell’IMA, che indicano una prognosi sfavorevole, e che quindi richiedono una diagnosi e un trattamento rapidi: confusione, agitazione, dispnea, sudorazione algida, rantoli polmonari, terzo tono all’auscultazione cardiaca, turgore delle giugulari, reflusso epatogiugulare, edemi periferici, soffio sistolico, che può identificare un’insufficienza mitralica ischemica o, più raramente, la rottura di un muscolo papillare o un difetto del setto interventricolare.^{9,10}

L'esame obiettivo può anche identificare segni di cause alternative di dolore toracico (Tab.5). In questo contesto, la presenza di dolore toracico riproducibile mediante pressione sulla gabbia toracica ha un alto valore predittivo negativo per SCA, ed è indicativo invece di un dolore muscolo scheletrico; differenze pressorie tra le due braccia, o tra gli arti superiori e inferiori sono suggestive di dissecazione aortica; un soffio sistolico può essere causato da una stenosi aortica; il turgore delle vene giugulari può associarsi a uno scompenso cardiaco acuto o a un versamento pericardico; sfregamenti pericardici identificano una pericardite^{9,10}. Il riscontro di sfregamenti all'auscultazione toracica si correla anche a due complicanze dell'infarto miocardico: la pericardite di epistenocardica e la pericardite di Dressler. La prima si verifica abitualmente tra il 2° e il 4° giorno da un infarto miocardico transmurale; la seconda, dovuta a un meccanismo di reazione autoimmune al tessuto pericardico, alterato in seguito al coinvolgimento nel processo patologico dell'infarto, può insorgere fino a 12 settimane da un infarto miocardico transmurale¹².

Esofagite da reflusso, spasmo esofageo	Pirosi. Peggiora in posizione supina, ma anche durante lo sforzo. Causa comune di dolore toracico.	Pneumotorace spontaneo	Sintomo principale dispnea. Auscultazione e Rx torace: reperto tipico.	Pleurite	Dolore trafittivo durante gli atti respiratori. Tosse sintomo frequente. Rx torace: reperto tipico.
Costo-condrite	Dolorabilità alla palpazione. Dolore influenzato dai movimenti toracici.	Dissecazione aortica	Dolore monolaterale (esordio "a stiletta") e legato ai movimenti respiratori. Dolore intenso (spesso al torace posteriore) e migrante.	Embolia polmonare	Tachipnea, ipossiemia, ipocapnia. Rx torace: no congestione. Può simulare l'infarto inferiore (sopraslivellamento ST in DII, DIII, aVF). BBB di nuova insorgenza. S1-Q3. Iperventilazione. EGA: ipossiemia e ipocapnia.
Herpes Zoster in fase acuta	ECG non modificato. Lesione cutanea tipica, preceduta da parestesie.	Pericardite	Nella dissecazione tipo A a volte ostruzione dell'ostio coronarico, più frequente il destro, con segni di STEMI inferiore. Rx torace: a volte allargamento del mediastino. Insufficienza aortica di nuova insorgenza. Dolore influenzato dalle variazioni di postura e respirazione. Sfregamenti pericardici.	Iperventilazione	Sintomo principale: dispnea. Soggetti giovani. PO ₂ normale, PCO ₂ ridotta. Parestesie agli arti, vertigini.
Extrasistolia	Dolore fugace, localizzato nell'area dell'apice.				
Ulcera peptica, colecistite, pancreatite	Esame clinico dirimente.				
Ansia/depressione	Sensazione continua di pesantezza nel torace. Nessuna relazione con lo sforzo.				

Tabella 5. Segni e sintomi differenziali delle principali cause di dolore toracico non coronarico¹

1.5.3 Elettrocardiogramma

L'ECG a 12 derivazioni costituisce lo strumento diagnostico di prima linea nella valutazione del paziente con sospetta SCA¹⁰. Le linee guida¹¹ raccomandano di eseguirlo entro 10 minuti dall'arrivo del paziente in Pronto Soccorso, o, meglio ancora, al momento del primo contatto con il servizio di emergenza in ambiente preospedaliero. L'ECG effettuato in ambito preospedaliero, infatti, accelera la diagnosi di infarto STEMI e ne facilita la gestione: se è possibile garantire un'angioplastica primaria entro 120 minuti dalla diagnosi, il paziente viene trasportato direttamente in un ospedale dotato di un centro emodinamico per sottoporlo a una rivascolarizzazione primaria, bypassando quindi il Pronto Soccorso.¹¹ Se, invece, non si è in grado di raggiungere un ospedale dotato di un centro emodinamico entro 2 ore dalla diagnosi di STEMI, in assenza di controindicazioni, va somministrata al paziente la terapia fibrinolitica, entro 30 minuti dall'arrivo in ospedale¹⁸, e, non appena sia possibile, va sottoposto il paziente a una rivascolarizzazione.

L'ECG svolge un ruolo primario nell'identificare l'ischemia e l'infarto miocardico¹, e nel guidare il tipo e il timing della terapia; nonostante questo, però, la sua sensibilità, soprattutto per identificare la SCA-NSTE, non è elevata: più di un terzo di questi pazienti, infatti, possono avere un tracciato normale¹⁰. Per questo motivo, nei pazienti con un ECG iniziale non diagnostico, ma con sintomatologia persistente o comunque ad alto sospetto clinico di IMA, è opportuno ripetere l'ECG a intervalli di 15-30 minuti o utilizzare un monitoraggio elettrocardiografico continuo.^{9,11}

Come sottolineato prima, i pazienti colpiti da SCA, da un punto di vista elettrocardiografico, possono essere suddivisi in due categorie¹⁰:

- Pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST e comparsa successiva di onda Q, classificati come SCA-STE. I criteri per porre diagnosi di STEMI sono descritti in tabella (Tab.6). Dato che, anche la comparsa elettrocardiografica di un blocco di branca sinistra di nuova insorgenza è indicativa di un infarto STEMI, è fondamentale la comparazione con tracciati precedenti¹.

ST-elevation
New ST-elevation at the J-point in two contiguous leads with the cut-point: ≥ 1 mm in all leads other than leads V_2-V_3 where the following cut-points apply: ≥ 2 mm in men ≥ 40 years; ≥ 2.5 mm in men < 40 years, or ≥ 1.5 mm in women regardless of age. ^a
ST-depression and T wave changes
New horizontal or downsloping ST-depression ≥ 0.5 mm in two contiguous leads and/or T inversion > 1 mm in two contiguous leads with prominent R wave or R/S ratio > 1 .

©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Tabella 6. Criteri elettrocardiografici suggestivi di ischemia miocardica acuta (in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra e blocco di branca sinistra)¹¹

- Pazienti con modifiche elettrocardiografiche diverse dal sopra-slivellamento del tratto ST, classificati come SCA-NSTE, sottogruppo eterogeneo che include i pazienti con angina instabile e NSTEMI. Nei pazienti con NSTEMI il danno ischemico interessa la superficie subendocardica della parete muscolare. Non osserveremo mai sopraslivellamento del tratto ST ma possono essere presenti onde T alte, simmetriche, tratto ST sottoslivellato, inversione di polarità delle onde T nella sede di ischemia, riduzione dell'ampiezza dell'onda R per almeno il 40%¹. Elementi ECG suggestivi sono descritti in tabella (Tab.6). Tuttavia, va ricordato che la SCA-NSTE può anche decorrere in assenza di alterazioni elettrocardiografiche: in questo caso, solo l'aumento dei marcatori di necrosi miocardica consentirà di distinguere un NSTEMI dall'angina instabile¹.

1.5.4 Biomarcatori

Secondo la quarta definizione universale di infarto miocardico¹¹, un aumento o una caduta dei valori di cTn sono un criterio indispensabile per fare diagnosi di IM.

Le troponine cardiache I e T si dimostrano markers più specifici e sensibili di danno miocardico rispetto alla creatin chinasi (CK), al suo isoenzima MB (CK-MB) e alla mioglobina¹⁰. Come la CK/CK-MB, anche le concentrazioni plasmatiche delle troponine cardiache mostrano un tipico andamento temporale in relazione un infarto miocardico acuto. Esse cominciano ad aumentare 4-6 ore dopo l'esordio dei sintomi e raggiungono il picco a 24 ore. Contrariamente alla CK e alla CK-MB, le troponine possono rimanere elevate nel sangue per diversi giorni dall'evento acuto, quando gli altri marcatori si sono già normalizzati¹² (Fig.5).

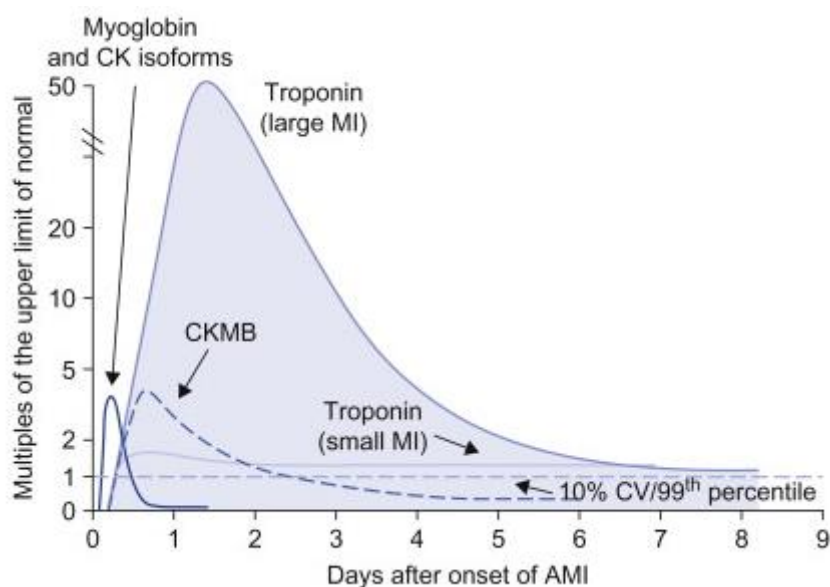


Figura 5. Andamento temporale delle concentrazioni degli indici di necrosi miocardica nell'IM

I progressi tecnologici hanno consentito di perfezionare i test per la misurazione delle troponine, migliorandone la capacità di identificare e quantificare il danno miocardico¹¹. Negli ultimi anni, infatti, è stato introdotto nella pratica clinica il dosaggio delle troponine cardiache ad alta sensibilità, che le linee guida raccomandano di utilizzare rispetto ai test meno sensibili¹⁰. I saggi ad alta sensibilità sono in grado di misurare il 99° percentile della popolazione di riferimento, con un errore $\leq 10\%$ ¹⁹, e misurano concentrazioni di cTn da 5 a 100 volte inferiori rispetto ai saggi convenzionali²⁰, rendendo più frequente e precoce la diagnosi di infarto miocardico.

Dato che il pattern cinetico della hs-cTn è diverso rispetto a quello della cTn convenzionale, è opportuno rivalutare il timing delle misurazioni¹. La positività della hs-cTn è molto più precoce rispetto a quella convenzionale e vi è evidenza²¹ che con l'utilizzo della stessa è possibile escludere un infarto miocardico entro 3h dalla registrazione al triage, con una sensibilità e un valore predittivo negativo pari a circa il 100%²², riducendosi così notevolmente il tempo di osservazione del paziente e facilitando i processi di “rule in” e “rule out” in PS^{21,23}. I saggi ad sensibilità, infatti, possono essere utilizzati per la stratificazione del rischio di SCA nei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con dolore toracico indifferenziato, in modo da identificare e dimettere precocemente quei soggetti a basso rischio²⁴. Nei pazienti con sospetta SCA, l'algoritmo diagnostico 0-3h, già proposto nel 2011²⁵, rimane valido nelle attuali linee guida ESC¹⁰, e prevede l'utilizzo della troponina ad alta sensibilità e la determinazione di quest'ultima a tempo 0 e dopo 3 ore dal primo prelievo (Fig. 6). Secondo questo algoritmo, in presenza di variazioni di hs-cTn considerevoli rispetto ai valori basali, è indicato l'approccio invasivo, mentre è suggerita la strategia conservativa in assenza di variazioni significative di hs-cTn. L'algoritmo considera due eccezioni in cui è possibile evitare il secondo prelievo di hs-cTn dopo 3h. Infatti, nel paziente con dolore toracico insorto da più di 6 ore, asintomatico al momento della visita, con basso rischio clinico (definito dal GRACE score <140), se i valori basali di cTn sono inferiori al limite superiore della norma, è possibile la dimissione precoce o l'esecuzione di test non invasivi, così come nel paziente con un valore estremamente alto di hs-cTn all'ingresso (superiore a 5 volte il limite superiore di riferimento), associato ad una presentazione clinica suggestiva per SCA, non occorre una seconda misurazione di hs-cTn per stabilire la diagnosi e la successiva strategia terapeutica.

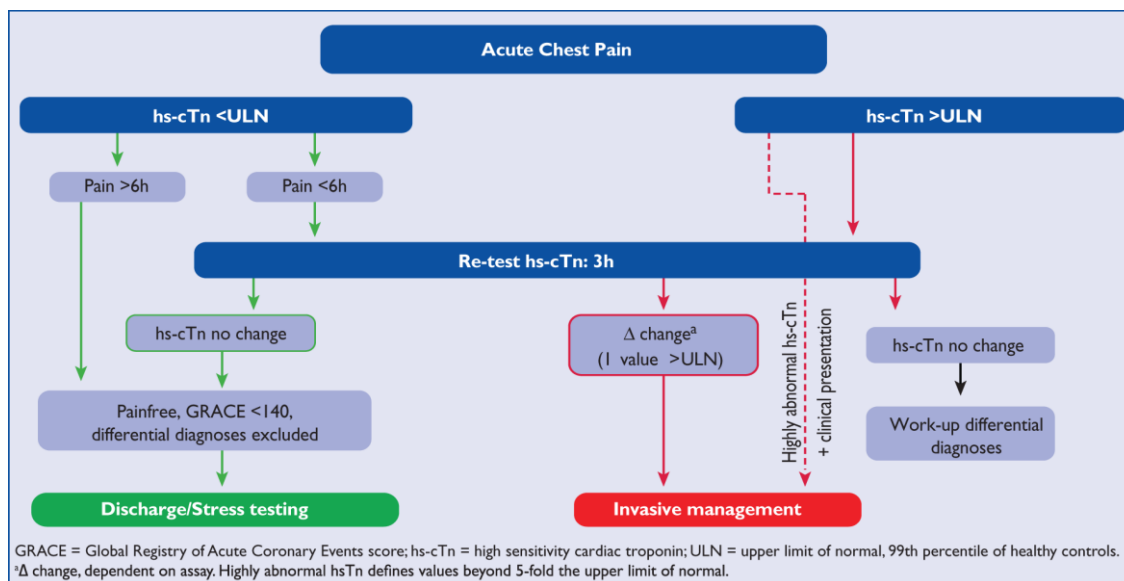


Figura 6. Algoritmo ESC 0-3h¹¹

Pickering JW, et al.(2016)²⁶ hanno valutato l'accuratezza diagnostica di questo algoritmo, giungendo alla conclusione che l'algoritmo ESC-rule-in ha una buona specificità (VPP= 84% per hs-cTnI; VPP= 72% per hs-cTnT), ed è in grado di diagnosticare un infarto in circa il 60% dei casi con hs-cTnI; tuttavia la sensibilità del campionamento seriale (0 e 3h) di hs-cTn, utilizzando il 99° percentile per escludere l'IMA, è troppo bassa per l'uso clinico, con entrambi i saggi di hs-cTn (SE= 93% per hs-cTnI; SE= 95% per hs-cTnT). Uno studio prospettico²⁷, condotto su pazienti con sospetta SCA, ha messo a confronto la performance dell'algoritmo ESC 0-3h, usato isolatamente, e quella dello stesso algoritmo combinato a score di rischio: l'algoritmo ESC 0-3h è in grado di identificare un'elevata percentuale di pazienti a basso rischio (70%), ma mostra un basso valore predittivo negativo (97,9%) e una scarsa sensibilità (< 95%), al di sotto del livello clinicamente accettabile; l'aggiunta di uno score di rischio, e in particolare di un HEART score ≤ 3 , consente di migliorare la sensibilità e di aumentare il valore predittivo negativo (99,7%), riducendo, però, di circa tre volte, la quota di pazienti identificati come a basso rischio (25%). Per ovviare a questo problema, al posto del 99° percentile, può essere utilizzata la soglia di 5 ng/L per il rule-out, come proposto nell' High-STEACS Pathway. In questo contesto, viene escluso l'infarto, senza ulteriori test diagnostici, nei pazienti con una concentrazione di troponina alla presentazione < 5ng/L, e insorgenza della sintomatologia da più di 2 ore. In caso, invece, di una concentrazione troponina all'ingresso ≥ 5 ng/L, o < 5 ng/L ma con insorgenza del sintomo da meno di 2 ore, viene ripetuto il dosaggio della troponina a distanza di 3 ore, escludendo l'infarto con un cambiamento nella concentrazione di cTn < 3 ng/L rispetto al valore basale. Uno studio²⁸, condotto su 1218

pazienti con sospetta SCA, ha confrontato l’algoritmo ESC 0-3h e l’High-STEACS Pathway: il primo ha escluso l’infarto miocardico nel 28% dei pazienti alla presentazione, e nel 79% a 3 ore, con una VPN del 97,9% ; il secondo ha escluso l’infarto nel 41% dei pazienti alla presentazione, e nel 74% a 3 ore, con un VPN di 99,5%.

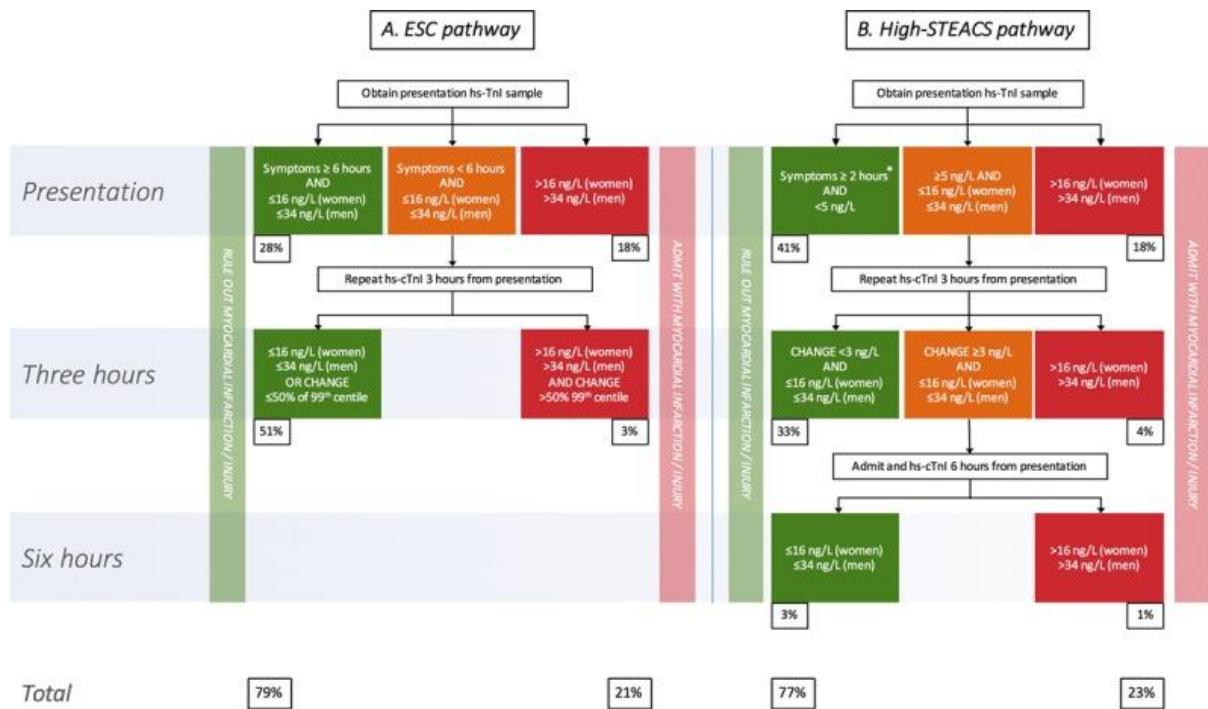


Figura 7. Confronto algoritmo ESC 0-3h e High-STEACS Pathway²⁸

Le nuove linee guida ESC 2015¹⁰ propongono di utilizzare, come alternativa, un algoritmo 0-1h(Fig.8) basato sui livelli di marcatore al momento dell’ingresso e quelli ottenuti dopo un’ora, consentendo una diagnosi di inclusione/esclusione ancora più rapida, riducendo i costi.

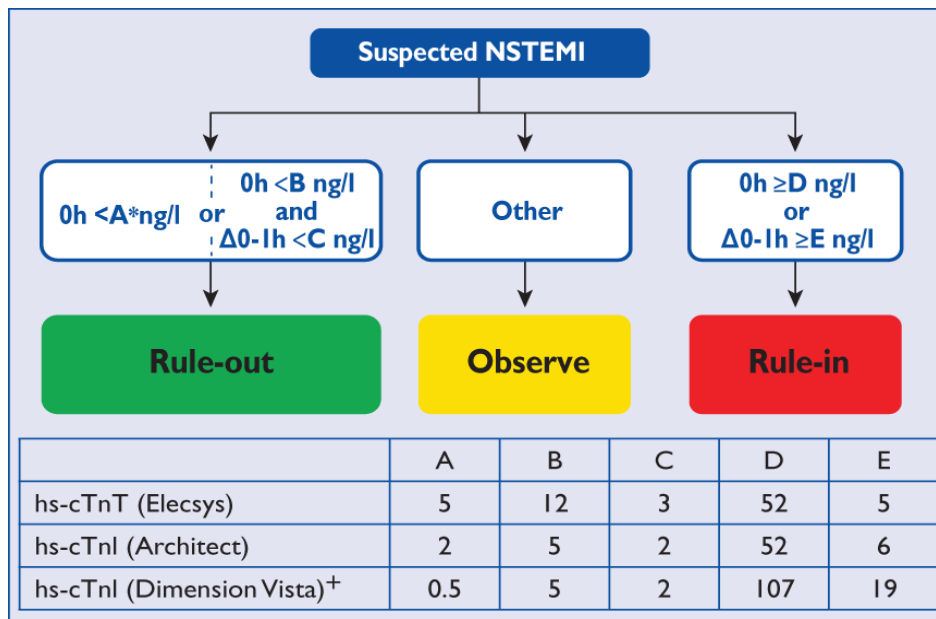


Figura 8. Algoritmo ESC 0-1h¹¹

In base a questo algoritmo, i cui livelli di cut-off variano in base al test utilizzato, si distinguono tre tipologie di pazienti. La diagnosi di infarto può essere esclusa se la concentrazione delle hs-cTn alla presentazione è molto bassa e il dolore è insorto da oltre 3h, o se i bassi valori basali non si associano a rialzi di rilievo nell'arco di 1h: in tali condizioni, il paziente può essere rinviato a casa (rule out). La probabilità di infarto miocardico è elevata quando le concentrazioni di hs-cTn alla presentazione sono per lo meno moderatamente elevate, o mostrano un evidente rialzo nell'arco di 1h (rule-in). I pazienti nei quali non sia possibile confermare né escludere la diagnosi costituiscono un gruppo eterogeneo, e necessitano di ulteriori indagini diagnostiche, qualora non siano state identificate cause alternative che giustifichino il rialzo delle troponine cardiache. In una percentuale consistente di questi pazienti può essere opportuna un'ulteriore determinazione delle hs-cTn (es. a 3h). Nel caso di un elevato sospetto clinico per SCA-NSTE deve essere presa in considerazione la coronarografia, prevedendo invece la TCMD in quei soggetti con una probabilità intermedio-bassa¹⁰. Questi algoritmi devono essere sempre integrati con una valutazione clinica dettagliata e con l'ECG12D. Un concetto essenziale, infatti, è che l'incremento delle cTn non è solo indice di infarto miocardico acuto ma esprime genericamente la presenza di danno miocardico da cause diverse, quali tachiaritmie, scompenso cardiaco acuto, mio-pericardite, embolia polmonare, ictus, traumi, procedure cardiache, distress respiratorio, disidratazione, febbre, sepsi, shock, dis-tiroidismi, anemia severa, insufficienza renale, rabdomiolisi¹. Di conseguenza si sottolinea come il rilievo di

cTn non deve mai indicare da solo il percorso diagnostico-terapeutico per SCA nei pazienti con dolore toracico¹.

Ai fini di una rapida diagnosi di esclusione, sono stati adeguatamente validati approcci alternativi a questi algoritmi.

La necessità di sviluppare nuovi strumenti per la stratificazione del rischio di SCA, in coloro che si presentano in Pronto Soccorso per dolore toracico, deriva dal fatto che la valutazione iniziale di questi pazienti si basa sull'integrazione di caratteristiche derivate dalla presentazione clinica, dall'ECG e dal dosaggio della cTn. Tuttavia, molti di loro hanno valori normali di troponina o un ECG non diagnostico che non escludono completamente la SCA, per cui vengono ricoverati e sottoposti a test da sforzo, a imaging non invasivo o a coronarografia. Tra loro, però, solo un 25% avrà di fatto una SCA. Riconoscere i pazienti a basso rischio di SCA nelle prime fasi del processo diagnostico, potrebbe ridurre il carico dei pazienti, la durata della degenza, il numero dei ricoveri e i costi.²⁹

Di seguito vengono brevemente descritti i principali score che sono stati proposti.

TIMI SCORE

Questo score prende in considerazione sette parametri clinici: età ≥ 65 anni, ≥ 3 fattori di rischio per CAD (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, storia familiare di CAD, fumo), CAD nota, assunzione di ASA nei 7 giorni precedenti, angina severa (≥ 2 episodi nelle ultime 24 ore), enzimi cardiaci elevati, deviazione del tratto ST $\geq 0,5$ mm (Fig.9). Si assegna un punto a ciascuna variabile. Si stratificano i pazienti in base al punteggio totale, che esprime la percentuale di rischio a 14 giorni di: mortalità per qualsiasi causa, infarto miocardico o ischemia ricorrente grave che richiede una vascolarizzazione urgente.

TIMI score*	14-day event rate (%)
0-1	4.7
2	8.3
3	13.2
4	19.9
5	26.2
6-7	40.9

* The TIMI score incorporates the presence or absence of seven variables, one point for the presence of each of the following: Age 65 and over; coronary artery disease (CAD) risk factors ≥ 3 ; known CAD with $> 50\%$ stenosis; aspirin use in past seven days; severe angina in preceding 24 hours; elevated cardiac markers; ST deviation $> 0.5\text{mm}$. The score predicts 14-day all-cause mortality, new or recurrent acute MI, or severe recurrent ischaemia necessitating urgent revascularisation (%).
Adapted from Anderson JL, et al. *Circulation* 2011;123:e426-57.

Figura 9. TIMI score

Anche se originariamente è stato validato su pazienti con diagnosi confermata di UA/NSTEMI per stimarne il rischio di esiti avversi³⁰, Pollack et³¹ al hanno dimostrato che “TIMI risk score” può essere anche usato per stratificare il rischio nei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con presunto dolore toracico ischemico.

Tuttavia, dato che i pazienti con un TIMI score pari a 0 hanno un rischio del 2,1% di esiti avversi, questo score mostra dei limiti per poter essere usato come strumento per l'identificazione di quei pazienti a basso rischio, candidati alla dimissione, senza necessità di ulteriori accertamenti.

GRACE SCORE

È uno strumento di stratificazione del rischio della mortalità intraospedaliera e a 6 mesi, nei pazienti con STEMI e UA/NSTEMI. Le variabili considerate comprendono l'età, la pressione arteriosa sistolica, la creatinina sierica, la classe Killip alla presentazione, l'arresto cardiaco alla presentazione, elevati livelli di biomarcatori cardiaci e l'alterazione del tratto ST (Fig.10).

GRACE score
(Global Registry of Acute Coronary Events)

)Age (years))Heart rate (bpm))Systolic BP (mmHg)	
40>	0	70>	0	80>	63
49-40	18	89-70	7	99-80	58
59-50	36	109-90	13	119-100	47
69-60	55	149-110	23	139-120	37
79-70	73	199-150	36	159-140	26
80≤	91	200<	46	199-160	11
				200<	0

Killip class		Creatinine (mg/dL)		Cardiac arrest at admission	
Class I	0	0.0- 0.39	2		43
Class II	21	0.4-0.79	5	Elevated cardiac markers	15
Class III	43	0.8-1.19	8	ST-segment deviation	30
Class IV	64	1.2-1.59	11		
		1.6-1.99	14		
		0.2-3.99	23		
		>4	31		

Eur Heart J 2005; 26 (9):865-872.

Figura 10. GRACE score

Dalla somma dei punteggi assegnati a ciascuna variabile si ottiene il punteggio totale, in base al quale si stratificano i pazienti con SCA in tre categorie di rischio (Tab.7).

Risk category (tertile)	GRACE risk score	In-hospital death (%)
Low	≤108	<1
Intermediate	109-140	1-3
High	>140	>3
Risk category (tertile)	GRACE risk score	Post-discharge to 6-month death (%)
Low	≤88	<3
Intermediate	89-118	3-8
High	>118	>8

Tabella 7. Rischio di morte intraospedaliera e a 6 mesi in rapporto al GRACE score

Il “GRACE score” è un sistema di punteggio più complesso ma molto ben studiato poiché è stato ottenuto dal “Global Registry of Acute Coronary Events”, un enorme registro internazionale che raccoglie dati di più di centomila pazienti con SCA dal 1999 al 2009. Il GRACE score è quindi stato validato su pazienti con diagnosi confermata di SCA³². Sono stati inseriti nello studio, infatti, pazienti che avevano segni o sintomi di ischemia acuta più almeno uno tra: alterazioni elettrocardiografiche specifiche per SCA; aumenti seriali dei biomarcatori cardiaci compatibili con SCA; malattia coronarica documentata.

Le linee guida NICE raccomandano il “GRACE score” per la stratificazione dei pazienti con SCA, data la sua ampia validazione in molteplici studi multicentrici e la sua elevata capacità predittiva di eventi cardiaci avversi.

E' da notare che il punteggio GRACE è stato recentemente migliorato (GRACE 2.0) per stimare il rischio di mortalità a 1 e 3 anni dopo una SCA, e per superare alcuni ostacoli che limitano l'uso del GRACE score al momento dell'accesso in Pronto Soccorso³³. Con il nuovo score infatti è possibile sostituire due variabili, la classe di Killip e la creatinina sierica alla presentazione, con altre due, più facilmente disponibili per i medici dei dipartimenti di emergenza, cioè l'uso di diuretici e l'insufficienza renale³⁴.

HEART SCORE

Il punteggio HEART è stato validato da Backus et al (2010) per la stratificazione del rischio dei pazienti con dolore toracico indifferenziato, in base alla loro probabilità di andare incontro a MACE entro 6 settimane dalla presentazione in Pronto Soccorso³⁵. Per MACE si intendono "Major adverse cardiac events", quali infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione coronarica percutanea, confezionamento di un bypass aortocoronarico e morte per qualsiasi causa³⁶. I pazienti vengono valutati tenendo conto di cinque diverse variabili: anamnesi, elettrocardiogramma, età, fattori di rischio e troponina (Tab.8). Assegnando zero, uno o due punti a ciascuna variabile, si ottiene un punteggio su una scala da 0 a 10. In questo modo, i pazienti vengono divisi in tre sottopopolazioni:

- Un punteggio 0-3 identifica pazienti a basso rischio di MACE (1,7%), candidati alla dimissione senza ulteriori accertamenti
- Un punteggio 4-6 identifica pazienti a rischio moderato di MACE (13%), che andrebbero tenuti sotto osservazione e sottoposti a indagini non invasive, come a dosaggi ripetuti di troponina
- Un punteggio 7-10 identifica pazienti ad alto rischio di MACE (50%) in cui sono giustificate strategie invasive precoci

History (Anamnesis)	Highly suspicious	2
	Moderately suspicious	1
	Slightly suspicious	0
ECG	Significant ST-deviation	2
	Non-specific repolarisation disturbance / LBBB / PM	1
	Normal	0
Age	≥ 65 years	2
	45 – 65 years	1
	≤ 45 years	0
Risk factors	≥ 3 risk factors or history of atherosclerotic disease	2
	1 or 2 risk factors	1
	No risk factors known	0
Troponin	≥ 3x normal limit	2
	1-3x normal limit	1
	≤ normal limit	0
Total		

Risk factors for atherosclerotic disease:

Hypercholesterolemia	Cigarette smoking
Hypertension	Positive family history
Diabetes Mellitus	Obesity (BMI>30)

Tabella 8. HEART score

L' "HEART score" è considerato uno strumento decisionale molto prezioso per la corretta gestione dei pazienti con dolore toracico in pronto soccorso, grazie alla facilità di applicazione e alla rapida disponibilità delle variabili in esame³⁶. Uno studio di Poldervaart et al (2017), che ha confrontato il punteggio HEART con il punteggio TIMI e il punteggio GRACE, ha mostrato la superiorità del punteggio HEART nell'identificare i pazienti a basso rischio, candidati alla dimissione precoce²⁹. Da una recente metanalisi è emersa, infatti, un'elevata sensibilità dell'HEART score nell'individuare pazienti a basso rischio, e un elevato potere predittivo negativo per MACE, indipendentemente dalla popolazione e dal tipo di troponina³⁷.

I precedenti strumenti di stratificazione del rischio, TIMI e GRACE, a differenza dell'HEART score, sono stati validati soprattutto per pazienti ad alto rischio che richiedono la necessità di una terapia invasiva, piuttosto che per la valutazione di pazienti con dolore toracico indifferenziato. Rispetto al TIMI e al GRACE, l'HEART score, oltre a dimostrare una maggiore capacità nell'identificare soggetti a basso rischio, mostra una maggiore precisione nella stratificazione del rischio³⁶.

Anche se l'HEART score è stato validato in numerosi studi, sia retrospettivi che prospettici, alcuni medici sono titubanti nel dimettere i pazienti a basso rischio, senza ulteriori accertamenti. Di conseguenza, per dimetterei pazienti in sicurezza, senza stress

test o imaging cardiaco, è stato recentemente sviluppato l'HEART Pathway (Fig.11), che combina il punteggio HEART con un'ulteriore misurazione della troponina a 3 ore. L'HEART Pathway prevede che, in base al punteggio HEART, i pazienti vengano suddivisi in due gruppi, anziché tre, quelli ad alto rischio e a basso rischio, e che sia ripetuta la misurazione della troponina a 3h. I pazienti inizialmente a basso rischio, con cTn a 3 ore negativa, sono candidati alla dimissione precoce³⁶. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'HEART Pathway è in grado di individuare >20% dei pazienti con dolore toracico candidati alla dimissione precoce pur mantenendo un valore predittivo negativo (NPV) per MACE a 30 giorni >99%³⁸.

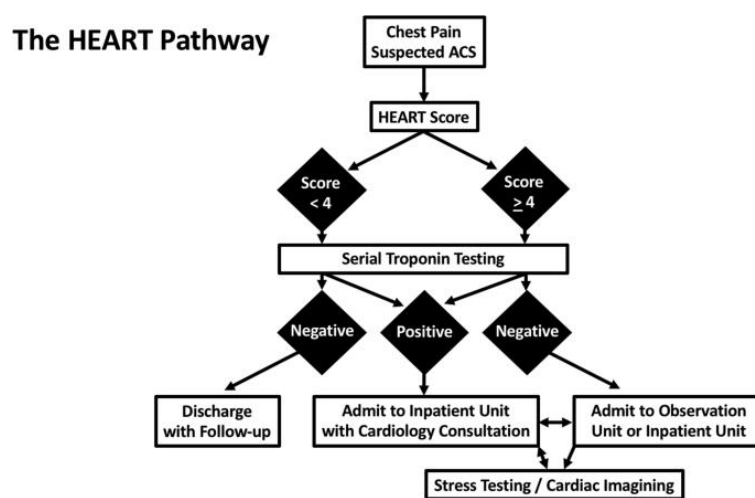


Figura 11. HEART Pathway

EMERGENCY DEPARTMENT ASSESSMENT OF CHEST PAIN SCORE (EDACS)

EDACS è uno score che, assieme alla valutazione elettrocardiografica e al dosaggio della troponina 0-2h, entra a far parte di un protocollo diagnostico accelerato (EDACS-ADP), progettato con l'obiettivo di identificare e dimettere in sicurezza, senza ulteriori test diagnostici, pazienti in Pronto Soccorso con dolore toracico indifferenziato a basso rischio di MACE (Tab.9). Nello studio di validazione originale del 2014³⁹, EDACS-ADP ha dimostrato un'elevata sensibilità (99-100%) nell' identificare i pazienti a basso rischio: ha individuato, come a basso a rischio, infatti, il 45% della popolazione osservata. Successivamente, nel 2016, uno studio di validazione esterna⁴⁰, condotto in Canada, ha riscontrato una sensibilità e un valore predittivo negativo pari al 100%, dell'EDACS-ADP, in grado di identificare correttamente il 41,6% della coorte come a basso rischio.

Clinical Characteristics	Score
a) Age	
18-45	+2
46-50	+4
51-55	+6
56-60	+8
61-65	+10
66-70	+12
71-75	+14
76-80	+16
81-85	+18
86 +	+20
b) Male sex	+6
c) Aged 18-50 years and either:	+4
i) Known coronary artery disease or	
ii) ≥ 3 risk factors	
d) Symptoms and signs	
Diaphoresis	+3
Radiates to arm or shoulder	+5
Pain occurred or worsened with inspiration	-4
Pain is reproduced by palpation	-6
EDACS total (add numbers in right column)	
EDACS-ACCELERATED DIAGNOSTIC PROTOCOL (EDACS-ADP)	
Low-risk	(i) EDACS < 16 (ii) No new ischemia on ECG (iii) 0 and 2 hour troponin both negative
Recommendation	Patient safe for discharge to early outpatient follow-up investigation (or proceed to earlier inpatient testing)
Non low-risk	(i) EDACS ≥ 16 (ii) New ischemia on ECG (iii) Either 0 or 2 hour troponin positive
Recommendation	Proceed with usual care with further observation and delayed troponin

Tabella 9. EDACS-ADP⁴¹

Uno studio del 2018⁴² ha messo a confronto la performance dell'HEART score e dell'EDACS-ADP: entrambi hanno raggiunto un'elevata sensibilità (100%) per la rilevazione di MACE entro 30 giorni, con AUC=0,87, pur essendo in grado di dimettere precocemente più del 70% dei pazienti considerati a basso rischio.

NORTH AMERICAN CHEST PAIN RULE (NACPR)

Il "North American Chest Pain Rule" (NACPR) è uno score derivato da una popolazione di pazienti di un dipartimento di emergenza canadese per identificare quei soggetti con dolore toracico a basso rischio di SCA, che possono quindi beneficiare di una dimissione precoce dal PS. NACPR prende in considerazione cinque fattori: alterazioni ischemiche all'ECG, storia di malattia coronarica, dolore tipico di SCA, troponina iniziale e a 6 ore superiore al 99° percentile, età superiore a 50 anni (Tab.10).

North American Chest Pain Rule		
High risk criteria	Yes	No
Age \geq 50		
Acute ischemic ECG changes		
Known coronary disease		
Pain typical for ACS		
Any troponin > 99 th percentile		

Tabella 10. NACPR: i pazienti sono considerati a basso rischio se non hanno nessun criterio ad alto rischio³⁸

Dai risultati ottenuti da uno recente studio multicentrico⁴³ emergono una sensibilità e un valore predittivo negativo del NACPR pari al 100%: dell'8,5% dei pazienti individuati come a basso rischio, dimessi dal PS dopo una breve valutazione, nessuno di questi ha sviluppato MACE entro 30 giorni.

VANCOUVER CHEST PAIN RULE

Si tratta di uno score elaborato per individuare, dopo l'iniziale valutazione con anamnesi, esame obiettivo, ECG e dosaggio del biomarcatore, pazienti in Pronto Soccorso con dolore toracico a basso rischio, candidati alla dimissione precoce. Vengono presi considerazione vari parametri in tre step, come descritto in figura (Fig.12). Inizialmente è stato validato da Christenson et al (2006)⁴⁴ utilizzando CK-MB come marcatore di danno: per questo motivo non ha avuto grande popolarità. Successivamente, nel 2014, Cullen et al.⁴⁵ hanno condotto uno studio di validazione esterna usando TnI come biomarcatore, dimostrando una forte sensibilità dello score, ma una scarsa specificità sia con cTnI (SE= 98,8%; SP= 15,8%) che con hs-TnI (SE=99,1%; SP= 16,1%). Questo studio ha evidenziato un "failure rate" del Vancouver Chest Pain Rule pari al 1,4%: dei 212 pazienti (13 %) candidati alla dimissione precoce perché considerati a basso rischio, 3 (1,4%) hanno avuto diagnosi di SCA.

1. **Is there an abnormal ECG, positive troponin at 2 hrs or prior ACS nitrate use?**
 - *If YES to any then no early discharge*
2. **Does palpation reproduce the pain?**
 - *If YES then early discharge and don't need to move to step 3*
3. **Age \geq 50, or does pain radiate to neck, jaw, or left arm?**
 - *If YES then no early discharge*

Figura 12. Vancouver Chest Pain Rule

1.5.5 Test da sforzo

Il test da sforzo può essere integrato in algoritmi clinici e di laboratorio per la gestione in PS dei pazienti che, per anamnesi, per minime o nulle modifiche dell'ECG12D, e per marcatori biologici non alterati, vengono considerati a bassa probabilità di SCA e a basso rischio per eventi acuti maggiori¹. La prova può essere eseguita in due modi¹²: (1) con cicloergometro (il paziente pedala su una cyclette); (2) con tappeto rotante (il paziente cammina su di esso). In entrambi i casi, lo sforzo compiuto dal soggetto viene progressivamente incrementato (aumentando la resistenza della pedaliera nel primo caso, e variando la velocità e l'inclinazione della pedana nel secondo caso), in modo da aumentare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, e quindi il lavoro e la richiesta di ossigeno da parte del cuore. Durante la prova il paziente è monitorato in modo continuo con l'ECG e con misurazioni frequenti della pressione arteriosa, così da individuare immediatamente l'eventuale comparsa di modificazioni ischemiche all'ECG, aritmie maggiori, un eccessivo rialzo della pressione arteriosa, un'ipotensione o un'angina ingravescente. Nonostante l'ECG da sforzo non abbia un'elevata sensibilità e specificità, come in caso di blocchi di branca o di un pregresso infarto miocardico, uno studio ne ha documentato un elevato valore predittivo negativo (99%)⁴⁶. Per cui, in assenza di controindicazioni al test e di alterazioni dell'ECG di base, la prova da sforzo può essere integrata in algoritmi clinici e laboratoristici per la gestione in PS dei pazienti che, per anamnesi, per minime o nulle modifiche dell'ECG12D, e per marcatori biologici non alterati, vengono considerati a bassa probabilità di SCA e a basso rischio per eventi acuti maggiori, così da evitare ricoveri inappropriati e consentirne la dimissione direttamente dall'OBI¹. In alcuni casi, il test da sforzo può essere previsto entro pochi giorni dalla dimissione. Tuttavia questa strategia, ritenuta precedentemente ragionevole, è stata successivamente smentita da alcuni studi. Uno studio retrospettivo⁴⁷ condotto su 7988 pazienti ha dimostrato che non vi è alcuna differenza nell'outcome tra chi ha effettuato il test da sforzo entro 72 ore, come suggerito dalle linee guida, chi tra 4 e 30 giorni dalla dimissione, e chi invece non l'ha eseguito. Dai risultati di un altro studio retrospettivo, condotto da Roifman et al (2019)⁴⁸,

per valutare l'associazione tra test diagnostici non invasivi e tassi di infarto e morte durante il follow up, è emersa una minima riduzione del tasso di infarto e di mortalità solo nei pazienti con dolore toracico ad alto rischio, sottolineando l'importanza di considerare l'esecuzione di questi test in rapporto al rischio.

1.5.6 Radiografia del torace

La radiografia del torace viene generalmente eseguita in PS per confermare il sospetto clinico e obiettivo di patologia non cardiaca o di patologia cardiaca non ischemica che esordisce con dolore toracico⁴⁹. Le linee guida ESC 2015, infatti, raccomandano di eseguirla nei pazienti in cui una SCA sia ritenuta improbabile, allo scopo di identificare l'eventuale presenza di polmonite, pneumotorace, fratture costali o altri disturbi toracici¹⁰. Se nella SCA la radiografia del torace non è diagnostica, reperti significativi, al contrario, possono essere riscontrati in altre condizioni patologiche: nella dissecazione aortica si può osservare dilatazione del vaso o slargamento del mediastino; nell'embolia polmonare i segni radiologici compaiono solo se massiva; nella patologia pleurica (pneumotorace, versamento) la radiografia ha un ruolo maggiore anche se l'attendibilità diagnostica è correlata con l'estensione della raccolta aerea e con il volume del versamento; nel versamento pericardico di grande volume si può osservare aumento globale delle dimensioni dell'ombra cardiaca, e riduzione del disegno vascolare polmonare in caso di tamponamento¹. Lo slargamento o la deviazione del mediastino possono sottintendere patologie non cardiache, quali pneumomediastino, diverticoli esofagei o ernie diaframmatiche¹.

1.5.7 Ecocardiografia a riposo

Le linee guida ESC 2015¹⁰ attribuiscono all'ecocardiografia un ruolo essenziale nella diagnosi di ischemia miocardica acuta. Infatti, nei pazienti con dolore toracico ed ECG non diagnostico, il rilievo ecografico di alterazioni cinetiche regionali, suggestive di ischemia o necrosi miocardica (ipo- o acinesia segmentaria), associate a un andamento crescente e/o decrescente dei valori di cTn, può risultare determinante per la diagnosi; in questi casi l'ecocardiogramma è utile anche per la diagnosi differenziale con altre patologie associate a dolore toracico, come la dissecazione aortica, il versamento pericardico, la stenosi valvolare aortica, la cardiomiopatia ipertrofica o la dilatazione del ventricolo destro suggestiva di embolia polmonare acuta. Questa metodica di imaging deve essere disponibile di routine in ogni pronto soccorso, e va eseguita e interpretata da un medico esperto in tutti i pazienti ricoverati per SCA¹⁰. Nella SCA-NSTE, la valutazione ecografica della funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione >30% o

<30%) identifica due tipi di pazienti molto diversi in termini gestionali. Inoltre, l'ecocardiografia è la metodica diagnostica di scelta nei pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiaca^{10,50}. C'è, invece, molto dibattito sul possibile utilizzo dell'ecocardiografia nella diagnosi di infarto miocardico acuto nel paziente con dolore toracico, ECG e markers negativi: se, da una parte, ci sono lavori⁵¹ che dimostrano l'utilità di una valutazione ecocardiografica seriata della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro quando ancora ECG12D e troponina risultano negativi, dall'altra ce ne sono altri^{52,53,54} che ne evidenziano la scarsa efficacia in questa categoria di pazienti.

Nelle linee guida¹⁰ si afferma, inoltre, che “in assenza di significative anomalie della cinesi parietale, l'evidenza di alterata perfusione miocardica all'ecocardiografia con mezzo di contrasto o la presenza di disfunzione regionale allo studio con strain/strain rate imaging potrebbe contribuire a incrementare il valore diagnostico e prognostico dell'ecocardiografia convenzionale”.

1.5.8 Ecocardiografia da stress

Essa valuta le modificazioni della cinetica regionale del ventricolo sinistro sottoposto a vari tipi di stressor, di natura farmacologica (dobutamina, dipiridamolo, adenosina) e non farmacologica (esercizio fisico). È indicata in pazienti con dolore toracico senza evidenze di alterazioni ischemiche all'ECG12D e cTn negativa, sia in pre- che in post-dimissione (entro pochi giorni), a condizione che non presentino dolore toracico. In tali casi, l'eco stress ha un'accuratezza diagnostica superiore al test ergometrico con ECG⁵⁵. Numerosi studi hanno decretato che un eco-stress negativo assume un elevato potere predittivo negativo e si associa a un outcome favorevole, dimostrando un valore prognostico superiore al test ergometrico con ECG^{56,57,58}.

1.5.9 Risonanza magnetica cardiaca

L'impiego della RMC nel contesto di pazienti con dolore toracico è riferito quasi esclusivamente all'esame da stress farmacologico (dobutamina)¹. Essa è in grado di evidenziare alterazioni della cinesi parietale ed eventuali difetti di perfusione¹⁰, grazie al confronto dello studio a riposo e sotto stress della perfusione miocardica durante il primo passaggio di un bolo di mezzo di contrasto (gadolinio) attraverso le camere cardiache. Eventuali aree miocardiche con ridotta riserva coronarica dimostreranno, nelle immagini ottenute durante stress farmacologico, un enhancement di segnale ritardato e attenuato rispetto al miocardio circostante (area di ipoperfusione)¹. La RMC consente anche di identificare la presenza di tessuto cicatriziale (mediante enhancement tardivo di gadolinio

o LGE), differenziandolo da un infarto recente (mediante visualizzazione dell'edema miocardico nelle sequenze T2 pesate)¹⁰. Tipicamente la pregressa necrosi ischemica si presenta con una o più aree di enhancement ad interessamento sub endocardico/transmurale distribuite secondo il territorio di distribuzione di uno o più vasi coronarici¹. Inoltre, la RMC è di ausilio nella diagnosi differenziale tra IM, miocardite e cardiomiopatia di Takotsubo.¹⁰ Tutte queste condizioni sono caratterizzate dalla presenza di edema miocardico, ma la distribuzione dell'edema, associata alle eventuali alterazioni contrattili e al pattern LGE consentono facilmente una diagnosi differenziale accurata. In caso di miocardite acuta l'edema miocardico presenta una distribuzione subepicardica con pattern "patchy" o "a pettine", spesso con focolai corrispondenti di LGE e con cinesi che, nella maggior parte dei casi, è conservata o globalmente depressa⁵⁹. La cardio-RM differenzia molto bene la Takotsubo dall'IM e dalla miocardite, sia per la tipica alterazione contrattile, con ipo-acinesia di tutti i segmenti medio-apicali, che determina il tipico "apical ballooning", ma soprattutto per la pressoché completa assenza di LGE in presenza di edema⁶⁰. Quindi, nel triage del dolore toracico, la RMC, coniugando perfusione coronarica e cinetica parietale, potrebbe trovare indicazione in pazienti che si presentano senza modifiche ECG e senza incremento della troponina, con la possibilità di ottenere in breve tempo una diagnosi differenziale tra ischemia coronarica acuta o pregressa (LGE subendocardico), o una diagnosi differenziale con un'altra patologia cardiaca quale miocardite (LGE sub epicardio) o sindrome di Takotsubo; tuttavia ad oggi non sono disponibili evidenze sull'accuratezza e sull'impatto della RMC nella gestione dei pazienti con dolore toracico¹.

1.5.10 Tomografia computerizzata coronarica multistrato

La TCMD è una metodica che, visualizzando le arterie coronarie, è in grado di individuare stenosi emodinamicamente significative (>50%) con un elevato valore predittivo negativo (> 90%)^{1,10}. Essa va riservata a una popolazione selezionata di pazienti. In assenza di controindicazioni, infatti, è indicata per escludere la malattia coronarica in pazienti con una probabilità pre-test da bassa a intermedia, definita come compresa tra il 20 e il 70%⁶¹, e nei pazienti con quadro non conclusivo dopo l'esecuzione di test da sforzo o con angina atipica⁴. Al contrario, i pazienti con un'elevata probabilità pre-test di malattia coronarica, superiore al 70%, non dovrebbero essere sottoposti in prima istanza a TC coronarica, sia per l'alta probabilità di dover eseguire comunque una coronarografia, sia perché il valore predittivo negativo della TC coronarica risulta ridotto, rendendo meno affidabile un esame TC negativo in questa popolazione ad alto rischio¹. D'altro canto, il valore predittivo

positivo è piuttosto basso nei pazienti con probabilità pre-test di malattia coronarica < 20%, ed i reperti TC porterebbero a un elevato numero di coronarografie non necessarie¹. Più recentemente due ampi studi clinici randomizzati hanno valutato l'applicazione clinica della Coronaro-TC, e il suo ruolo nella stratificazione prognostica e nel trattamento dei pazienti con sospetta malattia coronarica (CAD). Lo studio PROMISE⁶² ha arruolato più di 10.000 pazienti con sospetta CAD, confrontando una strategia di valutazione anatomica con Coronaro-TC e test funzionali (eco-stress, ECG a sforzo o scintigrafia miocardica da sforzo). Ad un follow up mediano di 25 mesi, i risultati dello studio non hanno mostrato alcuna differenza tra i pazienti sottoposti a Cardio-TAC e quelli sottoposti ai test tradizionali per quanto riguarda l'endpoint primario dello studio (mortalità, infarto, complicanze procedurali principali o ricovero per dolore toracico). La Cardio-TAC, però, si è rivelata superiore, rispetto ai test funzionali, negli endpoint secondari, quali il livello di esposizione a radiazioni (se confrontata con la scintigrafia miocardica) e la percentuale di procedure successive che non hanno individuato la presenza di una coronaropatia significativa, sebbene una percentuale maggiore dei pazienti del gruppo Coronaro-TC sia stata sottoposta a cateterismo cardiaco entro 90 giorni. Lo studio SCOT-HEART⁶³ è uno studio clinico multicentrico randomizzato che ha confrontato, su una popolazione di 9849 pazienti con sospetta angina, la strategia di valutazione con Coronaro-TC in aggiunta alla strategia usuale versus la sola strategia usuale. Dallo studio è emerso che la Cardio-TC ha contribuito a chiarire la diagnosi di angina dovuta a malattia coronarica, riducendo la necessità di ulteriori stress test, ha incrementato il ricorso alla coronarografia, e, in circa il 25% dei casi, ha modificato il tipo di trattamento inizialmente stabilito. È possibile che tale modifica nel trattamento sia associata a una riduzione dell'IMA fatale e non fatale. Nel gruppo di pazienti assegnati alla Coronaro-TC, infatti, è stata registrata una riduzione del numero di infarti pari al 38%, rispetto al gruppo di controllo: questo suggerisce come una chiarificazione della diagnosi e dunque dei piani di trattamento, possa ridurre il rischio di futuri infarti. Occorre sottolineare, però che, in entrambi i gruppi, il tasso di infarto, è stato piuttosto basso, e non ha raggiunto la significatività statistica. Gli autori dello studio esortano, dunque, alla cautela nel trarre conclusioni definitive, e ad aspettare ulteriori dati di follow up, prima di tracciare un bilancio definitivo e i vantaggi della Cardio-TC rispetto agli outcome cardiovascolari.

Di recente, in molte realtà, ha preso campo la Triple Rule Out-TC (TRO-TC), che, con un unico test diagnostico, permette di escludere la presenza di ostruzione coronarica, dissecazione aortica e tromboembolia polmonare, in pazienti in PS con dolore toracico non

rapidamente inquadrabile con i più comuni strumenti diagnostici (ECG, biomarcatori, emogasanalisi, radiografia del torace). Il “triple rule out” mostra evidenti vantaggi clinici in un contesto di medicina d’urgenza: diagnosi rapida e accurata, contenimento dei costi, grazie alla dimissione di casi che altrimenti avrebbero richiesto un iter più complesso e invasivo, e identificazione di diagnosi alternative^{64,65}. Come sottolineato da Halpern et al (2009)⁶⁶, il TRO-TC ha anche il vantaggio di ridurre le successive indagini diagnostiche del 75%.

1.6 PERCORSO DIAGNOSTICO –TERAPEUTICO INTRAOSPEDALIERO

L’introduzione nella pratica clinica delle nuove metodiche di dosaggio della troponina ad alta sensibilità, con intervalli più brevi tra le misurazioni, ha indotto lo sviluppo di percorsi diversificati di dosaggio in base al rischio del paziente, che sono stati approfonditi nel documento ANMCO/SIMEU del 2016¹.

1.6.1 Step 1: Triage

In Pronto Soccorso, il personale infermieristico esperto e specificatamente formato, attraverso il triage, valuta la gravità delle condizioni cliniche del paziente, e, con l’attribuzione di un codice colore, gli assegna il grado di priorità clinica, stabilendo i tempi e le modalità di accesso del paziente alla visita medica e al PDT intraospedaliero. Questo step prevede 6 diverse fasi:

- **Valutazione sulla porta:** esame visivo dell’aspetto generale del paziente per coglierne la compromissione delle funzioni vitali “A” (airway), “B” (breathing), “C” (circulation), “D” (disability)
- **Raccolta dei dati mirata:** si interroga il paziente in merito alle patologie di cui è portatore, alle terapie che assume a domicilio, alle caratteristiche del dolore e ai fattori di rischio coronarico. Attraverso la caratterizzazione del sintomo “dolore toracico” e la raccolta dei fattori di rischio, l’infermiere stabilisce un’iniziale stratificazione e la probabilità pre-test di SCA
- **Breve esame obiettivo:** rilevazione dei parametri vitali. simmetria dei polsi, scala del dolore per valutarne tempo e intensità, stato della cute
- **Esecuzione dell’ECG,** entro 10 minuti dall’arrivo in PS, per individuare il prima possibile la SCA con alterazioni del tratto ST/T
- **Assegnazione del codice colore di priorità:**

- Rosso (molto critico, priorità massima con accesso immediato alle cure): dolore toracico con alterazioni o perdita di una delle funzioni vitali in cui l'ECG mostra alterazioni del tratto ST
 - Giallo (mediamente critico, priorità intermedia con accesso entro 10-15 minuti): dolore toracico tipico, in atto o di recente insorgenza; dolore toracico in storia di cardiopatia ischemica; dolore toracico in atto o insorto da <6h, in soggetto con ≥ 40 anni in presenza di fattori di rischio.
 - Verde (poco critico, priorità bassa con accesso entro 30-60 minuti): dolore toracico atipico, in soggetto di età < 40 anni, insorto da >6h, senza fattori di rischio, ECG normale.
- **Rivalutazione:** entro 10 minuti per il codice giallo e entro 30 minuti per il codice verde.

1.6.2 Step 2: la sala visita del Pronto Soccorso

Prima di tutto il medico deve valutare le funzioni vitali del paziente ed, eventualmente, procederne alla stabilizzazione clinica. Viene quindi garantito l'accesso venoso e contestualmente si completa la raccolta dei dati anamnestici con l'esecuzione dell'ECG, l'esame obiettivo e gli esami ematochimici, in modo tale da identificare rapidamente coloro che necessitano di un periodo di osservazione in PS per il monitoraggio dei valori di troponina. Esistono infatti tre possibili opzioni:

1. Trasferimento diretto in emodinamica
2. Osservazione in PS/OBI con prelievi seriati della troponina (algoritmo 0-6h, 0-3h, 0-1h)
3. Dimissione protetta o diagnosi alternativa, senza necessità di monitoraggio della troponina.

Nel dettaglio sono descritti i vari passaggi:

➤ **Anamnesi**

Va integrata con le informazioni già raccolte al momento del triage, ed è fondamentale per inquadrare i pazienti con sospetta SCA perché fornisce gli elementi necessari alla stratificazione del rischio, utile soprattutto nei casi in cui l'ECG non è diagnostico.

Oltre ad indagare i fattori di rischio cardiovascolare, è importante che il medico rivolga al paziente domande chiare e precise per caratterizzare in modo accurato il

sintomo “dolore toracico”, per valutarne la tipicità e la presenza di eventuali sintomi associati, tenendo sempre conto della capacità di esprimersi del paziente.

➤ **Esame obiettivo e valutazione dei parametri vitali.**

L’esame obiettivo è solitamente normale nei pazienti a basso rischio ma, in determinati casi, può agevolare la diagnosi differenziale con altre patologie correlate a dolore toracico, alcune potenzialmente fatali. A questo scopo, è importante valutare la probabilità clinica di dissezione aortica, tramite l’ADD score, e di embolia polmonare con lo score di Wells o di Ginevra modificato. Reperti obiettivi, come un’ipotensione o un’elevata frequenza cardiaca, sono fondamentali anche per la stratificazione del rischio, e per l’individuazione dei pazienti con instabilità emodinamica e scompenso cardiaco.

Inoltre, il medico del Pronto Soccorso può completare l’esame obiettivo con l’esecuzione di un’ecografia “bedside”, per valutare le strutture cardiache (le camere cardiache, e, in particolare, le sezioni destre nel sospetto di ipertensione polmonare ed embolia polmonare, la contrattilità miocardica, lo spazio pericardico) e vascolari (il diametro dell’aorta, la vena cava inferiore), e per escludere un eventuale versamento pleurico, un pneumotorace o un focolaio bronco-pneumonico.

➤ **Valutazione dell’ECG12D:** interpretazione, refertazione, ripetizione o prima esecuzione se non è stato già eseguito al triage

➤ **Esami ematochimici:** è preferibile l’utilizzo della troponina ad alta sensibilità, la cui negatività, al momento del ricovero, ha valore predittivo negativo di infarto miocardico $\geq 99\%$, contro il 95% della troponina ottenuta con metodologia sensibile.

Può essere utile anche il dosaggio della PCR per la diagnosi differenziale con patologie infiammatorie sia mio-pericardiche che pleuro-polmonari, e del D-dimero per la diagnosi differenziale con embolia polmonare e dissecazione aortica.

1.6.3 Step 3: inquadramento diagnostico e percorso di osservazione intraospedaliero

Al termine delle azioni raccomandate in sala visita, inizia il processo di inquadramento diagnostico, da cui scaturisce il percorso di osservazione intraospedaliero differenziato. I principali snodi decisionali nel percorso diagnostico sono rappresentati dall’ECG12D e dal dosaggio della troponina.

Per quanto riguarda l’ECG12D (Fig.13):

- In presenza di segni elettrocardiografici di ischemia acuta transmurale (SCA-STE), va avviato un percorso cardiologico accelerato (con attivazione dell'UTIC associata all'attivazione del laboratorio di emodinamica della rete di riferimento), per garantire la riperfusione nel più breve tempo possibile (idealmente entro 90 minuti)
- In presenza di segni di ischemia acuta non transmurale (SCA-NSTE), va intrapreso un percorso cardiologico con trasferimento in UTIC
- In assenza di segni di ischemia acuta transmurale e non transmurale:
 - ❖ Se vi sono segni di instabilità emodinamica, quali arresto cardiaco rianimato, edema polmonare acuto, shock cardiogeno, ipotensione, è necessario valutare, tramite ecocardiogramma, TC o altre indagini, la diagnosi differenziale con altre patologie minacciose per la vita
 - ❖ Se il dolore è protratto e presente al momento dell'osservazione, va avviato un percorso più specifico di diagnosi accelerata (ecocardiogramma e/o TC e/o eventuale coronarografia urgente)
 - ❖ Se non vi sono segni di instabilità emodinamica, si inizia il percorso di osservazione secondo un PDT specifico che comprende la misurazione della troponina.

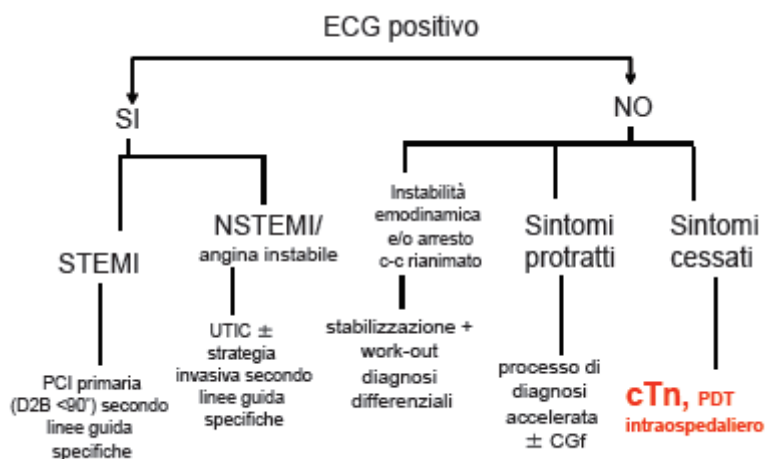


Figura 13. Processo decisionale sulla base dell'ECG12D¹

Per quanto riguarda il dosaggio della troponina, un'elevazione dei suoi valori plasmatici si può riscontrare in un numerosi quadri patologici, diversi dalla SCA, che determinano un danno miocardico con necrosi dei miociti: scompenso cardiaco, insufficienza renale, miocardite, aritmie, embolia polmonare, PCI o procedure chirurgiche non complicate. Per questo motivo, il ricorso "routinario" al dosaggio della troponina, in tutti coloro che afferiscono al PS con le più svariate sintomatologie, conduce a un ricorso inappropriato di

consulenze cardiologiche, a ricoveri inappropriati e a errori nel percorso diagnostico del paziente, che viene etichettato erroneamente come cardiopatico ischemico acuto, con il rischio di sottovalutare altre patologie acute. Pertanto è fondamentale il ricorso a criteri di appropriatezza (Fig.14) nella richiesta del dosaggio della troponina. Ad esempio, il dosaggio della troponina non è appropriato nel paziente asintomatico o con altra sintomatologia non cardiaca, senza segni o sintomi suggestivi per ischemia miocardica.

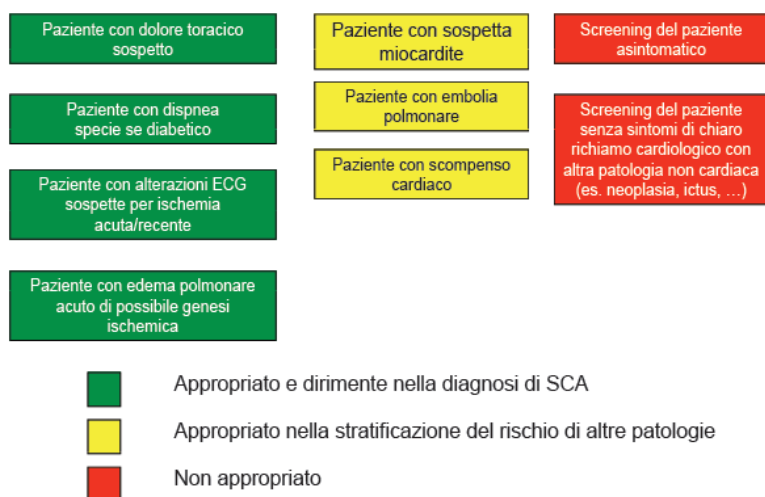


Figura 14. Criteri di appropriatezza nel dosaggio della troponina¹

In base alla probabilità pre-test, si decide quale algoritmo di misurazione delle troponine utilizzare (Fig.15):

- Probabilità alta: si richiedono esami ematochimici e prima troponina con eventuale valutazione cardiologica dopo i risultati, e si avvia l'algoritmo troponina 0-3 (6-12) h
- Probabilità intermedia: si richiedono gli esami e la prima troponina e si avvia l'algoritmo 0-3h
- Probabilità bassa:
 - Se la sintomatologia anginosa è tipica, si richiedono esami ematochimici e prima troponina, e si avvia l'algoritmo 0-3h
 - Se la sintomatologia anginosa è atipica, si deve escludere una causa non cardiaca, è possibile richiedere il dosaggio della troponina e iniziare l'algoritmo 0-1h

Di fronte al riscontro di valori di cTn sopra il range di normalità, occorre, per prima cosa, capire se tale incremento è tipico per SCA o meno (Fig. 16). L'incremento di cTn tipico per SCA, associato a un'elevata probabilità di clinica di SCA per sintomi tipici di ischemia

miocardica, ad alterazioni elettrocardiografiche tipiche di ischemia, o a al riscontro strumentale di anomalie della contrattilità cardiaca, consente di porre diagnosi di infarto miocardico acuto. Se, invece, l'incremento della troponina, non è tipico, occorre pensare ad altre cause di danno miocardico (scompenso cardiaco, miocardite, embolia polmonare, sepsi, insufficienza renale, patologia neurologica acuta, amiloidosi, intenso esercizio fisico). In tal caso la troponina può essere usato come indicatore prognostico.

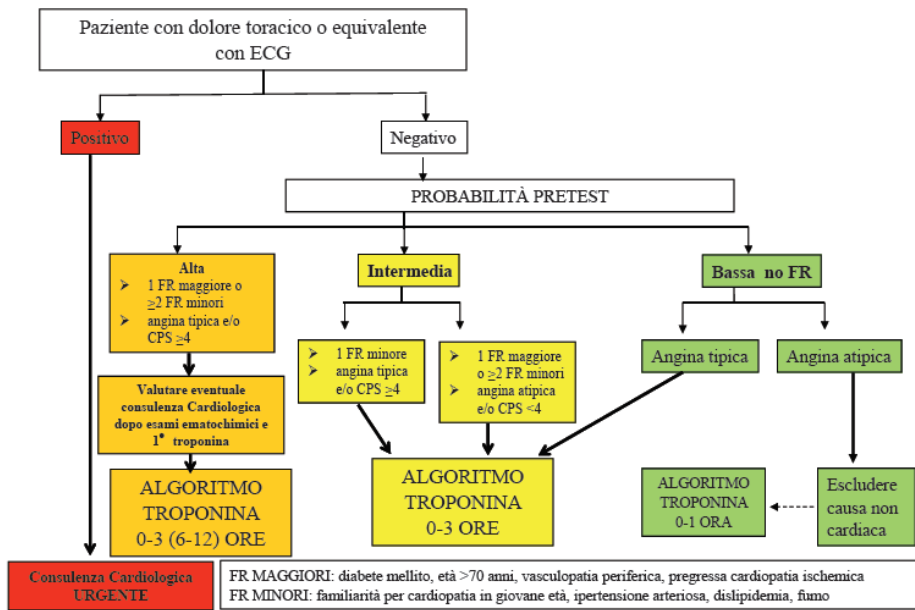


Figura 15. Selezione del paziente a cui eseguire il dosaggio della cTn in PS¹

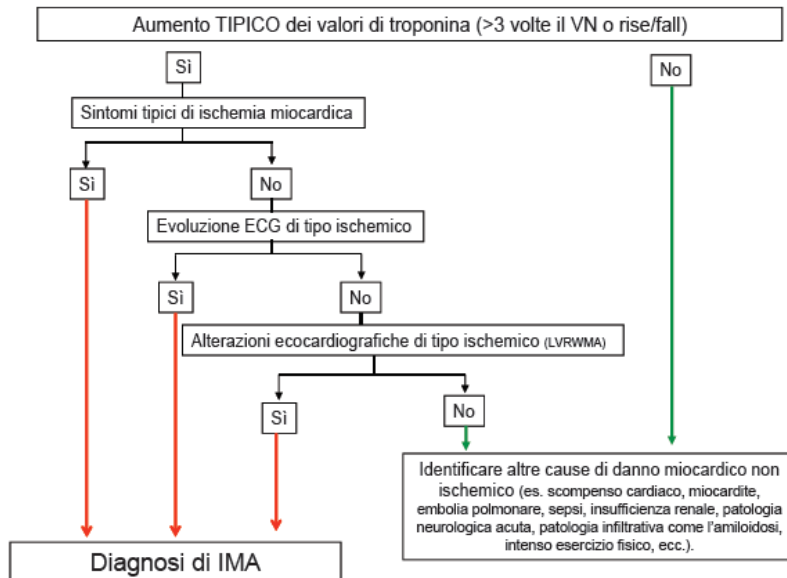


Figura 16. Percorso intraospedaliero in presenza di diagnosi di IM¹

Una volta fatta diagnosi di infarto miocardico, il successivo step consiste nella ricerca di eventuali fattori che potrebbero aver causato uno squilibrio tra la richiesta e l'offerta di ossigeno al miocardio, come anemia, ipossiemia o tachicardia. L'individuazione di uno di

questi fattori permette di porre diagnosi di infarto miocardico di tipo 2. In questo caso, va considerato il ricovero in ambiente cardiologico, in presenza di instabilità emodinamica o di elevati valori di troponina, di ischemia persistente o identificazione di ampia area ischemica (all'ECG o all'ecocardiogramma), o il ricovero in Medicina d'Urgenza o in un reparto internistico, che provveda alla correzione dei fattori precipitanti. La mancata identificazione di uno di tali fattori responsabili della discrepanza tra offerta e richiesta di ossigeno, consente di fare diagnosi di infarto miocardico di tipo 1: in questo caso il paziente dovrà essere ricoverato in UTIC e/o avviato al laboratorio di emodinamica.

Se non viene posta diagnosi di infarto miocardico (Fig.17) e sia l'ECG12D che la troponina risultano negativi:

- se è possibile porre diagnosi clinica di angina instabile, il paziente va ricoverato in ambiente cardiologico
- se non è possibile porre diagnosi di angina instabile e il paziente è asintomatico da almeno 6 ore e il GRACE score è <140, in presenza di stabilità della cTn e dell'ECG, si può sottoporre il paziente a un test provocativo che, in alcuni casi, può essere programmato anche entro pochi giorni dalla dimissione
- se non è possibile porre diagnosi di angina instabile ma persiste un alto sospetto di patologia non coronarica oppure il sospetto di SCA rimane ancora o il GRACE score è > 140, si intraprende un percorso di osservazione del paziente in OBI o in medicina d'Urgenza, durante il quale vanno eseguiti il monitoraggio dell'ECG12D, eventuali dosaggi aggiuntivi di cTn, eventuale somministrazione di aspirina e qualsiasi altro test diagnostico che permetta la diagnosi definitiva.

Anche questo percorso può concludersi con un test provocativo, a seconda dei casi, pre- o post- dimissione (entro pochi giorni), considerando più opportuno un test pre-dimissione se il paziente ha una storia di cardiopatia ischemica.

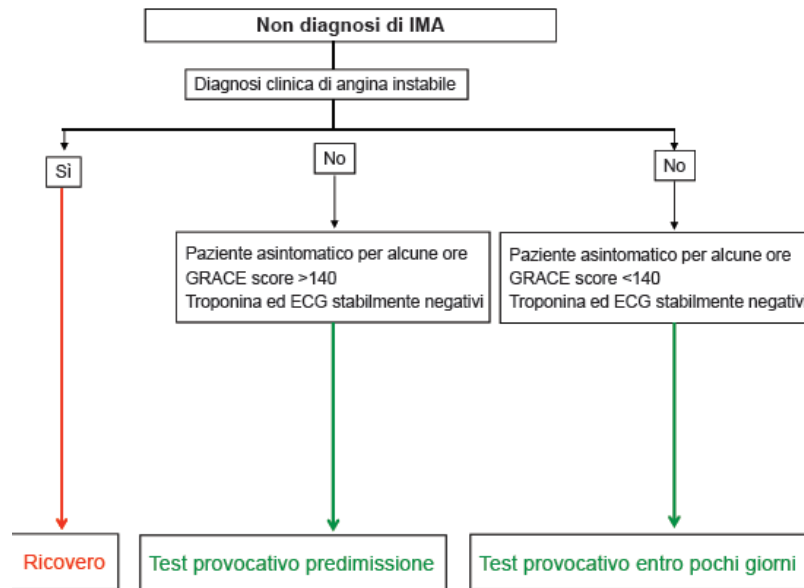


Figura 17. Percorso intraospedaliero in assenza di diagnosi di IM¹

1.6.4 Step 4: dimissione e follow up dei casi negativi

I pazienti con bassa probabilità di SCA, asintomatici al termine del periodo di osservazione in PS, nei quali controlli elettrocardiografici e biumorali siano risultati negativi e nei quali la valutazione clinica o altri test non abbiano evidenziato altre cause di dolore toracico potenzialmente minacciose, saranno dimessi.

I pazienti con probabilità intermedia e/o con precedente diagnosi di cardiopatia ischemica, ugualmente risultati negativi per alterazioni ECG o biumorali compatibili con SCA e per altre cause di dolore toracico saranno dimessi previo accordo con il cardiologo per i test più opportuni da compiere nella fase post-dimissione.

In ogni caso, al termine del periodo di osservazione, si apre la fase di follow up:

- ai pazienti senza storia di cardiopatia ischemica documentata si applicano i protocolli concordati tra Cardiologia e PS che utilizzano gli strumenti classici, come l'ECG da sforzo da effettuarsi preferibilmente al termine del periodo di osservazione o programmato entro la settimana successiva.
- ai pazienti con cardiopatia ischemica documentata o precedente procedura di rivascolarizzazione coronarica, va consigliato l'eco-stress da effettuarsi entro il periodo di osservazione. In caso di valutazione positiva o dubbia, è indicata la ripetizione di una procedura invasiva da effettuarsi in regime di ricovero presso l'Unità di Cardiologia.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Sebbene il dolore toracico costituisca un importante motivo di accesso al pronto soccorso, la sua gestione ottimale rimane ancora un problema non risolto. Dei tanti pazienti che ogni anno si presentano al Pronto Soccorso, lamentando dolore toracico acuto non traumatico, meno del 10% avrà un problema serio all'origine del sintomo. Il compito del medico dell'emergenza è proprio quello di individuare questi pazienti, senza un eccessivo dispendio di risorse, inteso non solo in termini economici, ma soprattutto di ottimizzare la gestione dei letti disponibili per l'urgenza. Le cause di dolore toracico spaziano da forme muscolo scheletriche a patologie potenzialmente rischiose per la vita, come le sindromi coronariche acute, la dissecazione aortica e l'embolia polmonare. In figura (Fig. 18) sono riportate le principali cause di dolore toracico e la loro prevalenza, desunte da una casistica del DEA, da cui si può immediatamente desumere come patologie banali coesistano con patologie molte serie, per le quali il tempo necessario a definirne la diagnosi può pesantemente condizionarne la prognosi⁶⁹.

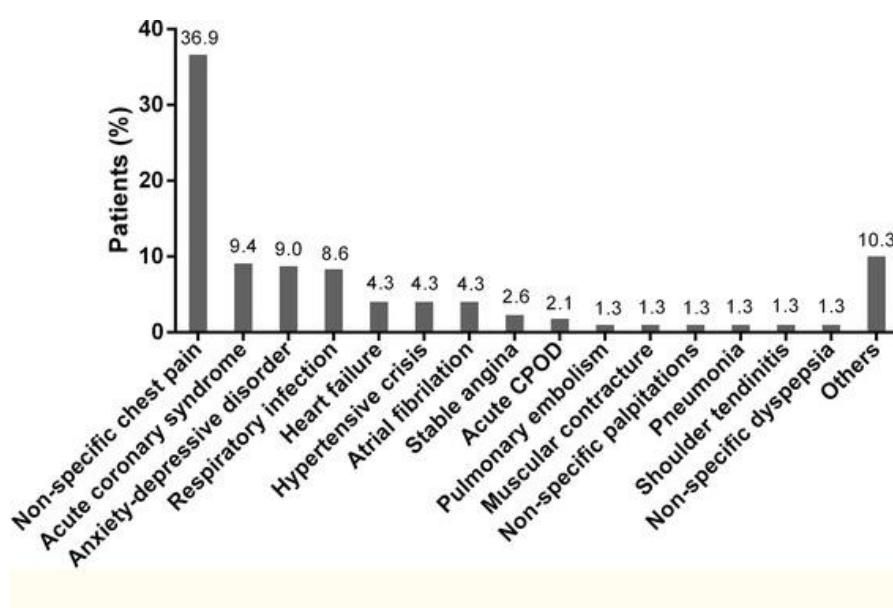


Figura 18. Diagnosi finale di pazienti con dolore toracico non traumatico in PS⁶⁹

Dei pazienti dimessi dal dipartimento di emergenza, dopo essere stati valutati per dolore toracico, il 2-8% sviluppa un evento cardiaco maggiore o muore nei giorni immediatamente successivi all'accesso in DE^{6, 70}. In una ampia casistica più recente, la prevalenza dei dimessi che hanno sviluppato infarto acuto del miocardio entro 7 giorni è stata del 0,9%⁷¹: è possibile che la miglior efficacia diagnostica possa dipendere da maggiori conoscenze, ma non si può escludere l'influenza di diversi approcci metodologici nella corretta gestione del dolore toracico. Sta di fatto che la mancata diagnosi di infarto

del miocardio è tra le principali controversie per “malpractice”⁷². D’altro canto, è ben noto che l’ospedalizzazione di pazienti a basso rischio possa portare a procedure e test invasivi con un aumento del rischio di complicazioni e un considerevole aumento dei costi. Dei pazienti ospedalizzati dal Pronto Soccorso per dolore toracico, la prevalenza della cardiopatia ischemica è raramente superiore al 20-40%⁷³, anche se varia molto nelle diverse casistiche. Dati demografici, fattori di rischio cardiovascolari, caratteristiche del dolore ed esame obiettivo sono insufficienti a identificare i pazienti che hanno o non hanno SCA. Questo ha condotto all’elaborazione di un gran numero di score di rischio per individuare i pazienti a bassa probabilità di avere una SCA, da poter dimettere in sicurezza. Alcuni di questi score, elaborati in popolazioni ad alto rischio di SCA, sono stati applicati al DE, mentre altri sono stati elaborati specificatamente per il DE e con diversa efficacia in varie casistiche^{69,73, 74, 75}. Contestualmente sono stati elaborati algoritmi decisionali per ottimizzare risorse e tempo di permanenza in Pronto Soccorso.

In questa tesi, ci siamo posti gli obiettivi di:

1. Effettuare una descrizione epidemiologica dei pazienti che accedono al Pronto Soccorso lamentando dolore toracico
2. Verificare l’utilità dei vari score clinici nell’agevolare le decisioni del medico di pronto soccorso
3. Verificare l’efficacia degli score in modo prospettico, valutando i nuovi eventi del follow up

3 MATERIALI E METODI

In uno studio retrospettivo di coorte, abbiamo preso in esame tutti i pazienti con dolore toracico visitati, nel periodo compreso tra il 01/01/2016 e il 31/01/2016 , al Pronto Soccorso per adulti dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, per i quali è stato avviato il protocollo “dolore toracico”. Sono stati esclusi quei pazienti nei quali non è stata effettuata neppure una determinazione di markers cardiaci, in quanto il dolore era ritenuto troppo banale o la diagnosi era palese sulla scorta dei soli elementi clinici. I dati relativi ai singoli pazienti sono stati estratti direttamente dal gestionale del Pronto Soccorso con modalità semiautomatica.

Per tutti i pazienti abbiamo valutato i tempi di attesa e di esecuzione delle principali indagini diagnostiche. Per tutti i pazienti abbiamo valutato il management considerando la valutazione clinica, l’elettrocardiogramma e gli esami di laboratorio effettuati. Per tutti i pazienti, gli elettrocardiogrammi sono stati revisionati da persona esperta e la rivalutazione è stata standardizzata ai fini della successiva elaborazione statistica. La diagnosi di dimissione del Pronto Soccorso è stata standardizzata per le successive valutazioni statistiche. Per tutti i pazienti, per i quali erano disponibili dati sufficienti, sono stati elaborati, direttamente dal database di raccolta dati, gli score:

- Chest Pain Score
- HEART score
- TIMI score
- GRACE score

Per tutti i pazienti è stato ricercato il follow up, esaminando in modo semiautomatico tutti i nuovi accessi in Pronto Soccorso, nei reparti o negli ambulatori, e prendendo in esame lo stato anagrafico nel database regionale quale ultima ratio per verificare lo stato in vita. Nell’analisi temporale degli eventi sono stati considerati end-point:

- recidiva del dolore toracico
- morte
- nuovo evento cardiovascolare
- altro evento critico vascolare (ictus)

Questi ultimi tre sono stati considerati singolarmente, e anche combinati come “esito non favorevole”.

3.1 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata secondo i metodi standard. Le popolazioni dati sono state descritte con media e deviazione standard se distribuiti normalmente, o con mediana e intervallo interquantile (IQR), se distribuiti in modo asimmetrico. La stima della normalità è stata effettuata su ogni popolazione di dati con i metodi standard. Le variabili categorizzate sono state riassunte come percentuali. Il confronto tra popolazioni di dati è stato fatto con test T di Student se i dati sono distribuiti normalmente o con test U di Mann-Whitney se sono distribuiti in modo asimmetrico. Il confronto tra dati discreti o resi tali mediante categorizzazione è stato effettuato con test Chi quadro e la significatività statistica è stata valutata mediante test esatto di Fisher (tabelle 2x2) o test di Pearson's Chi-Square (tabelle NxN) quando appropriati. L'analisi multivariata è stata effettuata mediante Regressione Logistica per la necessità di dover confrontare contemporaneamente variabili continue e variabili discrete. L'analisi degli eventi è stata effettuata mediante le curve di Kaplan Meier, per la cui elaborazione il tempo di inizio è stato considerato il momento del primo arrivo in Pronto Soccorso e il tempo finale il momento in cui si è verificato l'evento in analisi o dell'ultima osservazione. Il confronto statistico tra curve è stata valutato con Log Rank test. Le curve ROC sono state elaborate quando appropriate, e l'area sotto la curva è stata stimata con metodo "empirico (non parametrico)" in quanto non certi della distribuzione normale dei dati in esame; il confronto tra le curve è stato effettuato valutando gli intervalli di confidenza 95% delle aree sottese. I valori di cut-off, quando stimato sulle curve ROC, è stato determinato assumendo il miglior valore di Yuden Index (valore più alto) o di Distanza dall'angolo (valore più basso). Sensibilità, specificità ed i loro intervalli di confidenza 95% sono state stimate mediante "Binary Diagnostic Tests, Single Sample". Per tutte le analisi la differenza è stata ritenuta statisticamente significativa se $p < 0,05$. L'elaborazione statistica è stata effettuata con package NCSS 10.0.12 Professional Statistical Software - v 20.0.1 del 10/02/2020 - (NCSS 2020 Statistical Software 2020. NCSS, LCC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss).

4 RISULTATI

Durante il periodo preso in esame, al Pronto Soccorso per adulti del nostro ospedale, sono stati osservati 1370 pazienti, di cui 627 femmine (F) e 743 maschi (M), la cui età media ed i rispettivi intervalli di confidenza sono riportati in tabella (Tab.11).

Variabile	Numero casi	Media	Limiti IC 95%	
			Inferiore	Superiore
F	627	53,03	51,64	54,42
M	743	57,05	55,88	58,22

Tabella 11. Caratteristiche dei pazienti osservati (sesso ed età media)

I maschi sono risultati significativamente più anziani ($p < 0,001$).

I codici assegnati al triage e i rispettivi tempi di attesa sono riportati in tabella (Tab.12), con ovvia differenza nei tempi di attesa in funzione del codice: si va da una media di 126 minuti, per il codice bianco, a una di circa 23 minuti, per il codice rosso.

Codice al triage	Numero casi	Media	Mediana	Minimo	Massimo	75° Percentile	90° Percentile
Bianco	5	126	147	5	200	183,5	200
Giallo	391	38,19949	23	0	1528	44	82,4
Rosso	78	23,82051	10,5	0	142	34,5	76,1
Verde	893	105,43	85	0	1562	155	219
Total	1367	81,61887	55	0	1562	118	197

Tabella 12. Codici assegnati al triage e rispettivi tempi di attesa

I fattori di rischio coronarico dei pazienti presi in esame sono riportati nella seguente tabella (Tab.13), da cui si evince che la maggior parte dei soggetti osservati (76,93%) mostrava valori glicemici nella norma, e che, più della metà (52,85%) non presentava alcun fattore di rischio. Tra i fattori di rischio, l'ipertensione era quello più frequente (27,81%), seguito dalla dislipidemia (19,78%) e dalla storia personale di CAD (18,47%).

Fattori di rischio coronarico	Numero (% sul totale)
Storia familiare di CAD	69 (5,04%)
Ipertensione	381 (27,81%)
Storia di fumo	163 (11,9%)
Diabete	122 (8,9%)
Terapia con ASA	211 (15,4%)
Storia personale di CAD	253 (18,47%)
Dislipidemia	271 (19,78%)
Glicemia (130-179 mg/dl)	172 (12,55%)
Glicemia < 130 mg/dl	1054 (76,93%)
Glicemia > 180 mg/dl	73 (5,33%)
0 fattori di rischio	724 (52,85%)
1 fattore di rischio	210 (15,33%)
2 fattori di rischio	211 (15,4%)
3 fattori di rischio	150 (10,95%)
4 fattori di rischio	70 (5,11%)
5 fattori di rischio	5 (0,36%)

Tabella 13. Fattori di rischio coronarico

Nella tabella 14, sono descritte le caratteristiche principali del dolore toracico: il braccio sinistro era la sede più frequente di irradiazione (14,67%), e, in circa il 14% dei casi, il dolore si accompagnava a dispnea.

Caratteristiche del dolore	Numero (% su totale)
Irradiato al braccio sinistro	201 (14,67%)
Irradiato al braccio destro	37 (2,7%)
Irradiato alla mandibola	12 (0,88%)
Irradiato in epigastrio	125 (9,12%)
Durante sforzo	88 (6,42%)
Dispnea	186 (13,58%)

Tabella 14. Caratteristiche del dolore toracico

Il dolore era presente all'arrivo in una piccola quota di pazienti (127 pazienti). Il tempo trascorso tra insorgenza del sintomo e l'arrivo al DE, valutabile in 694 pazienti, è risultato di 54 ore: la distribuzione, tuttavia, è molto asimmetrica, con una mediana di 7 ore. La percentuale dei pazienti in funzione del tempo trascorso viene riportata in tabella (Tab.15):

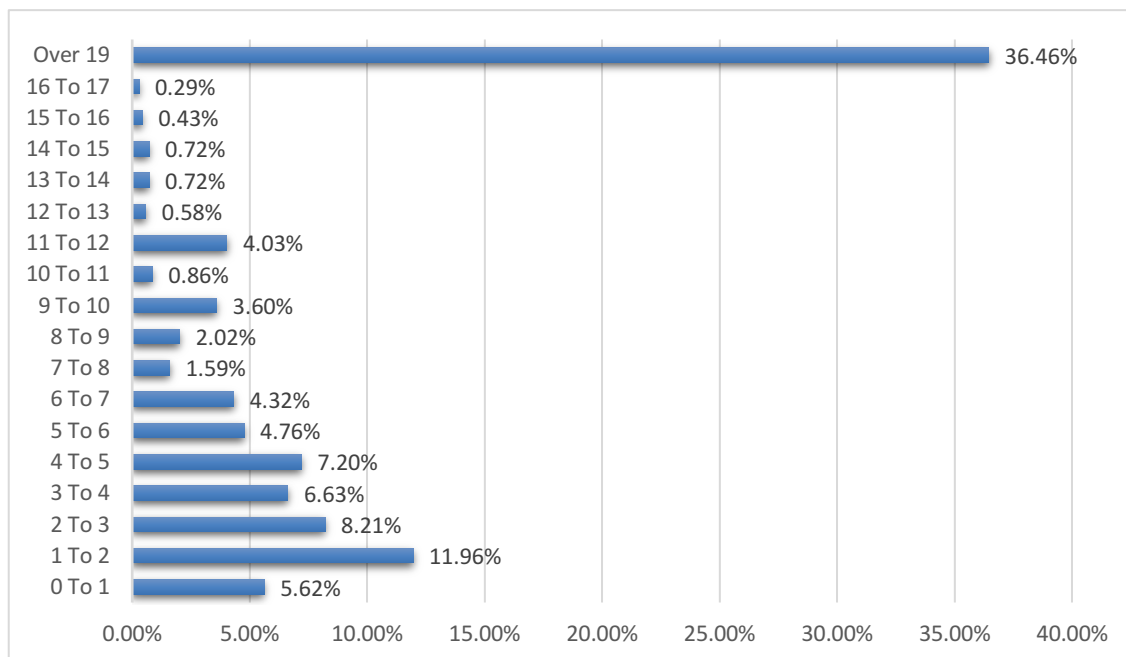


Tabella 15. Tempo trascorso tra l'inizio del dolore e arrivo in PS

In sintesi, ben il 59,37% dei pazienti si è presentato al DE più di 6 ore dopo l'insorgenza del sintomo.

L'elettrocardiogramma era disponibile in 1301 casi. Nell' 88,7% dei casi era normale o quasi, il 2,34% presentava BBDx, lo 0,8% BBsx; il 2,26% presentava onde Q patologiche; l'1,9% presentava ST depresso in varie sedi e l'1,53% presentava ST sopra livellato in varie sedi, l' 1.75% presentava ST aspecifico.

Un primo valore di troponina è stato determinato in tutti i pazienti, eccetto per 1 che aveva un palese dolore di parete toracica; 579 pazienti (42,2%) sono stati sottoposti ad una seconda misurazione e 100 pazienti (7,3%) ad una terza. Il tempo intercorso tra prima e seconda determinazione, e tra seconda e terza sono riportati in tabella (Tab.16).

	Numero dei casi	Media	Mediana	Minimo	Massimo	75° Percentile	90° Percentile
Tempo tra 1^a e 2^a determinazione di cTn	680	5,67	5,77	0,42	20,24	6,32	7,01
Tempo tra 2^a e 3^a determinazione di cTn	100	7,66	6,30	0,35	22,68	9,52	14,31

Tabella 16. Tempo tra 1^a-2^a e 2^a-3^a determinazione di troponina

Alla prima determinazione, si è riscontrata troponina aumentata in 173 pazienti (12,6%); alla seconda determinazione, 67 pazienti hanno mostrato un incremento patologico di troponina (9,8% dei testati); alla terza determinazione, 22 pazienti (pari al 22,0% dei testati) hanno mostrato un incremento patologico.

Dei 412 pazienti che dichiaravano insorgenza del dolore da più di 6 ore, 178 furono sottoposti ad una seconda determinazione di troponina: di questi, 12 pazienti (6,7%) ebbero un incremento patologico di troponina. Globalmente un incremento di troponina si è osservato in 213 pazienti (15,5%).

Di seguito riportiamo il confronto tra l'esito della 2^a determinazione di troponina e il valore degli score HEART (Tab.17) e GRACE (Tab.18).

	Valore della 2^a troponina		Totale
	Alto	Normale	
HEART score alto	47 (71,21%)	180 (29,85%)	227 (33,93%)
HEART score basso	19 (28,79%)	423 (70,15%)	442 (66,07%)
Totale	66 (100,00%)	603 (100,00%)	669 (100,00%)

Tabella 17. Confronto tra 2^a determinazione di troponina e HEART score (P<0,0001)

Il 71,21% dei pazienti con valore della seconda misurazione di troponina elevato aveva un HEART score alto, mentre il 70,15% di coloro che mostravano valori normali alla seconda determinazione aveva HEART score basso (Tab. 17).

	Valore della 2 ^a troponina		Totale
	Alto	Normale	
GRACE Score alto	17 (29,31%)	41 (7,71%)	58 (9,83%)
GRACE Score basso	41 (70,69%)	491(92,29%)	532 (90,17%)
Totale	58 (100,00%)	532 (100,00%)	590 (100,00%)

Tabella 18. Confronto tra 2^a determinazione di troponina e GRACE score (P<0,0001)

Il 29,31 % dei pazienti con alti valori di troponina alla seconda misurazione aveva GRACE score alto; il 91,29% di coloro che mostravano bassi valori di troponina alla seconda determinazione aveva GRACE score basso (Tab.18). Come si può notare in tabella 19, dei 1370 pazienti osservati, 1077 (78,61%) sono stati dimessi direttamente dal Pronto Soccorso; 95 (6,93%) sono stati trasferiti in OBI; 198 (14,45%) sono stati ricoverati direttamente dal Pronto Soccorso. Dei pazienti trasferiti in OBI, 30 sono stati successivamente ricoverati.

Destinazione	Numero (% sul totale)
Dimissione da PS	1077 (78,61%)
Dimissione da OBI	65 (4,74%)
Ricovero da OBI	30 (2,19%)
Ricovero da PS	198 (14,45%)

Tabella 19. Destinazione dei pazienti osservati

Il rapporto tra l'incremento dei valori di troponina e la decisione di ricoverare viene mostrato nella seguente tabella (Tab.20): dei 213 pazienti in cui si è riscontrato un incremento dei valori di troponina, 175 (82,16%) sono stati ricoverati, mentre la quasi totalità (95,42%) dei soggetti con valori di troponina nella norma sono stati dimessi.

Valore di troponina	Ricovero		Totale
	NO Ricovero	SI ricovero	
Alto	38 (17,84%)	175 (82,16%)	213 (100,00%)
Normale	1104 (95,42%)	53 (4,58%)	1157 (100,00%)
Total	1142 (83,36%)	228 (16,64%)	1370 (100,00%)

Tabella 20. Rapporto tra il valore di troponina e la decisione di ricovero

La significatività statistica è stata valutata tramite il test di Pearson's Chi Square (Tab.21).

Test	Tipo	Chi-Square Value	DF	Prob Level	P ≤ 0,05?
Pearson's Chi-Square	2-Sided	780,403	1	0,0000	Si

Tabella 21. Test di Pearson's Chi Square

Come mostrato in tabella 22, i tempi globali di permanenza in PS sono stati variabili in funzione della destinazione, particolarmente più lunghi per quanti si è disposto il ricovero (343 minuti). Il tempo mediano di permanenza in Pronto Soccorso è stato di 357 minuti.

Esito	Numero casi	Media	Mediana
Dimissione a domicilio	1120	328,78	257
Dimissione volontaria	13	358,31	229
Ricovero in reparto di degenza	25	590,84	343
Rifiuto del ricovero	8	212,37	170,5
Trasferimento ad un altro istituto	203	367,57	222
Totale	1369	338,92	357

Tabella 22. Tempo di permanenza in PS in funzione della destinazione

La diagnosi all'uscita dal Pronto Soccorso e dall'OBI e la relativa percentuale per colonna sono descritte in tabella (Tab.23), da cui si evince che, dei 1370 pazienti esaminati, la maggior parte (976, pari al 71,24% dei soggetti testati) è stata dimessa con una diagnosi di "dolore toracico aspecifico". La seconda causa più frequente di dolore toracico, nella popolazione di pazienti considerata, si è rivelata essere il dolore di parete (12,99%), seguito dalla SCA-NSTE (7,81%) e dalla SCA-STE (4,67%). Un paziente con diagnosi di sindrome coronarica acuta NSTE si è dimesso volontariamente.

Diagnosi PS	Dimesso da PS	Dimesso da OBI	Ricoverato da OBI	Ricoverato da PS	Totale
SCA STE	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,07%)	63 (4,6%)	64 (4,67%)
SCA NSTE	1* (0,07%)	0 (0,00%)	17 (1,24%)	89 (6,5%)	107 (7,81%)
Angina	0 (0,00%)	2 (0,15%)	0 (0,00%)	1 (0,07)	3 (0,22%)
Dolore di parete	173 (12,63%)	4 (0,29%)	1 (0,07%)	0 (0,00%)	178 (12,99%)
Dolore toracico aspecifico	874 (63,8%)	52 (3,8%)	11 (0,8%)	39 (2,85%)	976 (71,24%)
Pericardite	0 (0,00%)	1 (0,07%)	0 (0,00%)	2 (0,15%)	3 (0,22%)
Altro	29 (2,12%)	6 (0,44%)	0 (0,00%)	3 (0,22%)	38 (2,77%)
Totale	1077 (78,61%)	65 (4,74%)	30 (2,19%)	198 (14,45%)	1370 (100%)

Tabella 23. Diagnosi all'uscita dal PS e dall'OBI

Mediante le curve ROC abbiamo valutato la performance dei vari score nell'individuare i pazienti con aumento di troponina, ottenendo questo risultato (Fig.19):

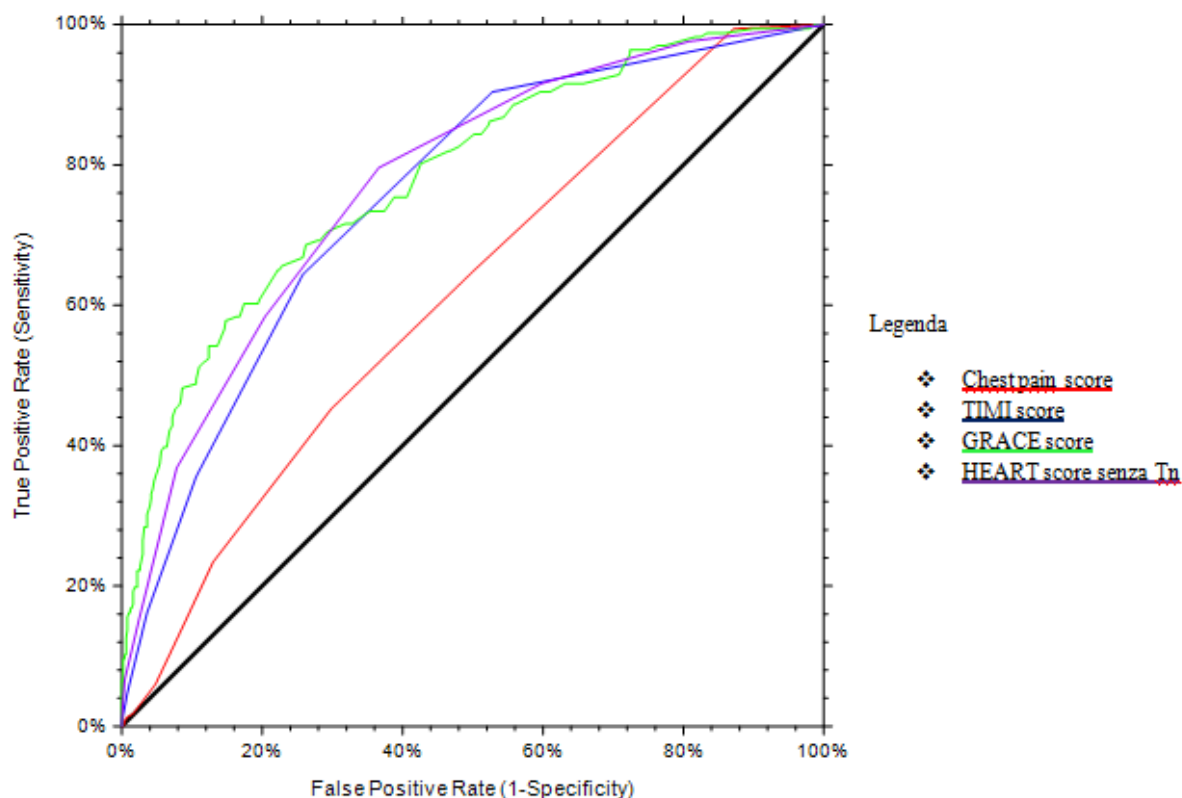


Figura 19. Curva ROC della performance degli score nell'individuare i pazienti con aumento di troponina

Score	Numero casi	AUC	Errore standard	Z-Value to test AUC > 0,5	Upper 1-Sided P-value	Limiti IC 95%	
						Inferiore	Superiore
Chest pain score	1085	0,615	0,02	5,29	0,00	0,57	0,66
TIMI score	1085	0,755	0,02	13,59	0,00	0,72	0,79
GRACE score	1085	0,783	0,02	14,21	0,00	0,74	0,82
HEART score senza Tn	1085	0,77	0,02	14,63	0,00	0,73	0,81

Tabella 24. Performance dei vari score nell'individuare i pazienti con aumento di troponina

Togliendo l'apporto della troponina all'HEART score, quest'ultimo ha la stessa performance di TIMI score e GRACE score, con la differenza di essere molto più semplice (Tab 24). In questo caso, il Cut-off più performante nella nostra casistica è risultato di 3, come mostrato nella tabella che segue (Tab. 25).

Cutoff Value	TPs A	FPs B	FNs C	TNs D	Youden Index	Sens. + Spec.	Dist. to Corner	LR+	LR-	DOR (LR+/LR-)
≥ 0,00	166	919	0	0	0,00	1,00	1,00	1,00		
≥ 1,00	162	742	4	177	0,19	1,19	0,81	1,21	0,12	9,66
≥ 2,00	152	549	14	370	0,31	1,32	0,60	1,53	0,21	7,32
≥ 3,00	132	336	34	583	0,43	1,43	0,42	2,17	0,32	6,74
≥ 4,00	97	187	69	732	0,38	1,38	0,46	2,87	0,52	5,50
≥ 5,00	61	71	105	848	0,29	1,29	0,64	4,76	0,68	6,94
≥ 6,00	25	22	141	897	0,13	1,13	0,85	6,29	0,87	7,23
≥ 7,00	11	3	155	916	0,06	1,06	0,93	20,30	0,94	21,67
≥ 8,00	2	0	164	919	0,01	1,01	0,99		0,99	

Tabella 25. Valore di Cut off dell'HEART score determinato assumendo il miglior valore (più alto) del "Youden Index"

Inoltre, abbiamo valutato la relazione tra la decisione di ricovero e i vari score di rischio, individuando la decisione di ricovero come variabile condizionale. Abbiamo posto a confronto la performance clinica dei vari score mediante curve ROC, come riportato in figura (Fig 20):

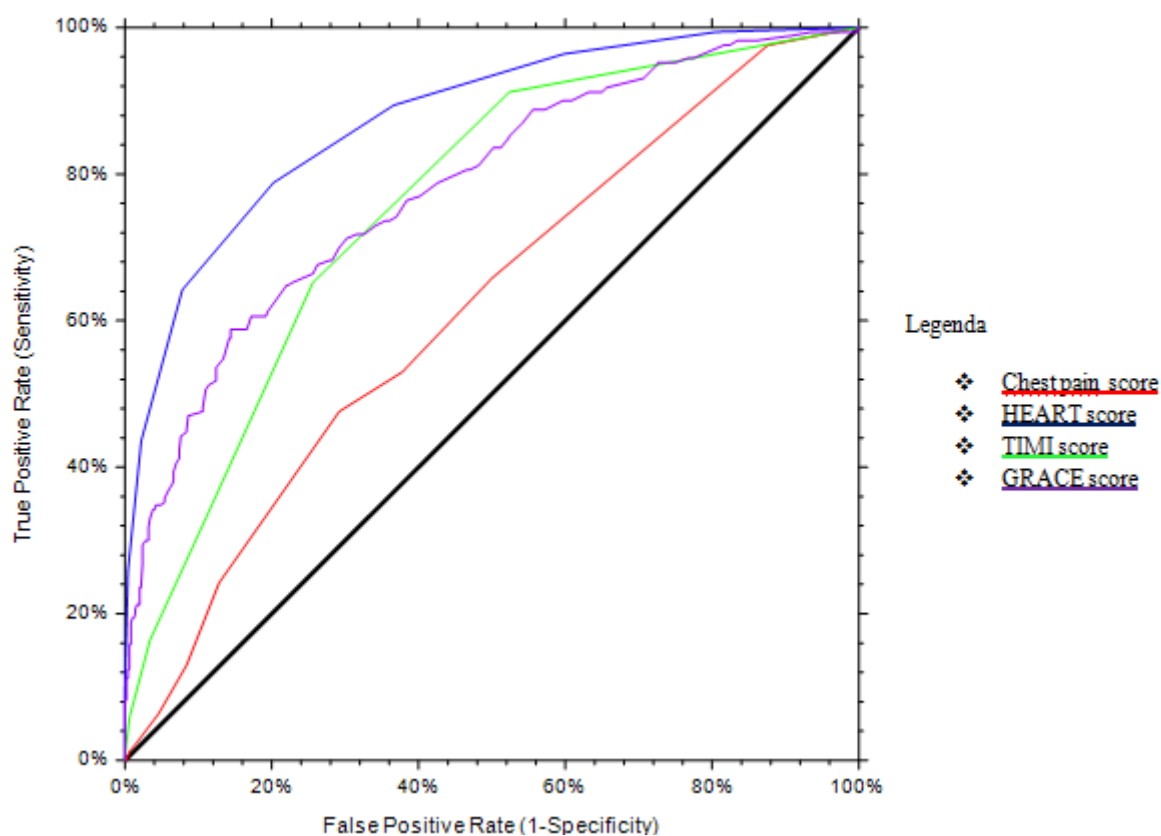


Figura 20. Curva ROC della performance degli score nella decisione di ricovero

Score	Numero di casi	AUC	Errore standard	Z-Value to Test AUC > 0,5	Upper 1-Sided P-Value	Limiti IC 95%	
						Inferiore	Superiore
Chest Pain Score	1085	0,618	0,02	5,33	0,00	0,57	0,66
HEART score	1085	0,876	0,01	25,59	0,00	0,84	0,90
TIMI score	1085	0,758	0,02	14,21	0,00	0,72	0,79
GRACE score	1085	0,782	0,02	14,011	0,00	0,74	0,82

Tabella 26. Performance dei vari score nella decisione di ricovero

Dalla tabella 26, si evince come l'HEART score sia lo score più performante con una AUC 0,87 (IC95%: 0,84-0,90), significativamente differente dagli altri. La stessa curva conferma il miglior cut-off di 4. In tabella 27 è riportata la distribuzione dello score dicotomizzato in funzione delle diagnosi poste alla dimissione dal Pronto Soccorso: tutti i pazienti con angina (100%) presentano un HEART score elevato, così come l'88,52% dei soggetti con SCA-STE e il 77,36% di quelli con SCA-NSTE; il 90,96% dei pazienti con

dolore di parete e il 79,17% di quelli con dolore toracico aspecifico ha un HEART score basso.

	HEART Score <4	HEART Score ≥4	Totale
Altro	30 (78,95%)	8 (21,05%)	38 (100,00%)
Angina	0 (0,00%)	3 (100,00%)	3 (100,00%)
Dolore di Parete	161 (90,96%)	16 (9,04%)	177 (100,00%)
Dolore Toracico Aspecifico	760 (79,17%)	200 (20,83%)	960 (100,00%)
Pericardite	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (100,00%)
SCA NSTEMI	24 (22,64%)	82 (77,36%)	106 (100,00%)
SCA STE	7 (11,48%)	54 (88,52%)	61 (100,00%)
Totale	983 (72,92%)	365 (27,08%)	1348 (100,00%)

Tabella 27. Rapporto tra HEART score dicotomizzato e diagnosi alla dimissione

La recidiva del dolore toracico si è avuta in 314 pazienti (22,9%) dopo un tempo mediano 318 giorni. Il 13,7% dei pazienti è andato incontro a recidiva entro 30 giorni, il 6,0% entro 7 giorni. La curva temporale di recidiva del dolore, distinta in base ai pazienti ricoverati o meno, è riportata in figura (Fig.21).

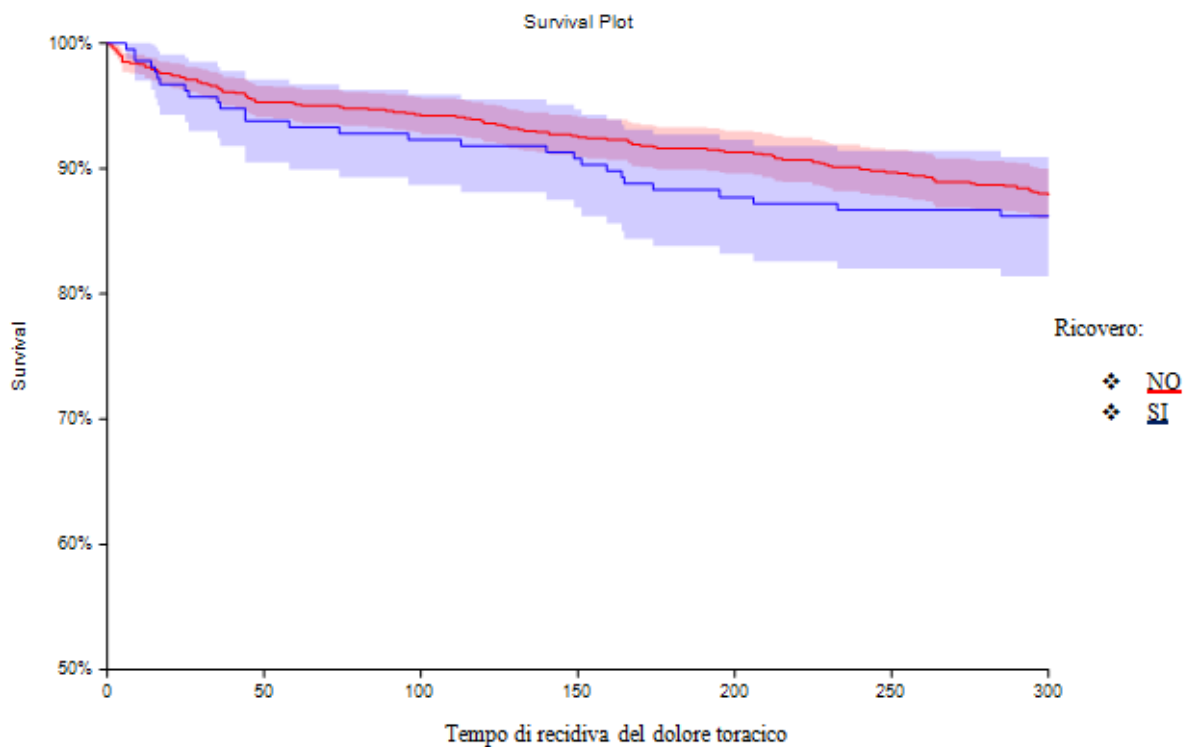


Figura 21. Recidiva del dolore toracico in base ai pazienti ricoverati e non ricoverati

Ricovero	Tipo	Righe	Numero di casi	Percentuale (%)	Minimo	Massimo
NO	Failed	252	252	24,28%	1	1443
	Censored	786	786	75,72%	1	1597
	Total	1038	1038	82,12%	1	1597
SI	Failed	61	61	26,99%	6	1402
	Censored	165	165	73,01%	2	1591
	Total	226	226	17,88%	2	1591
Combined	Failed	313	313	24,76%	1	1443
	Censored	951	951	75,24%	1	1597
	Total	1264	1264	100,00%	1	1597

Tabella 28

Logrank Tests

Nome del test	Chi-Square	DF	Prob Leve l	Weighting of Hazard Comparisons Across Time
Logrank	2,78	1	0,09	Equal

Il rischio di recidiva del dolore toracico è pari al 24,28% nei pazienti non ricoverati, e al 26,99% in quelli ricoverati (Tab.28).

In figura 22, è riportata la curva temporale di recidiva del dolore in funzione dell'HEART score di ingresso:

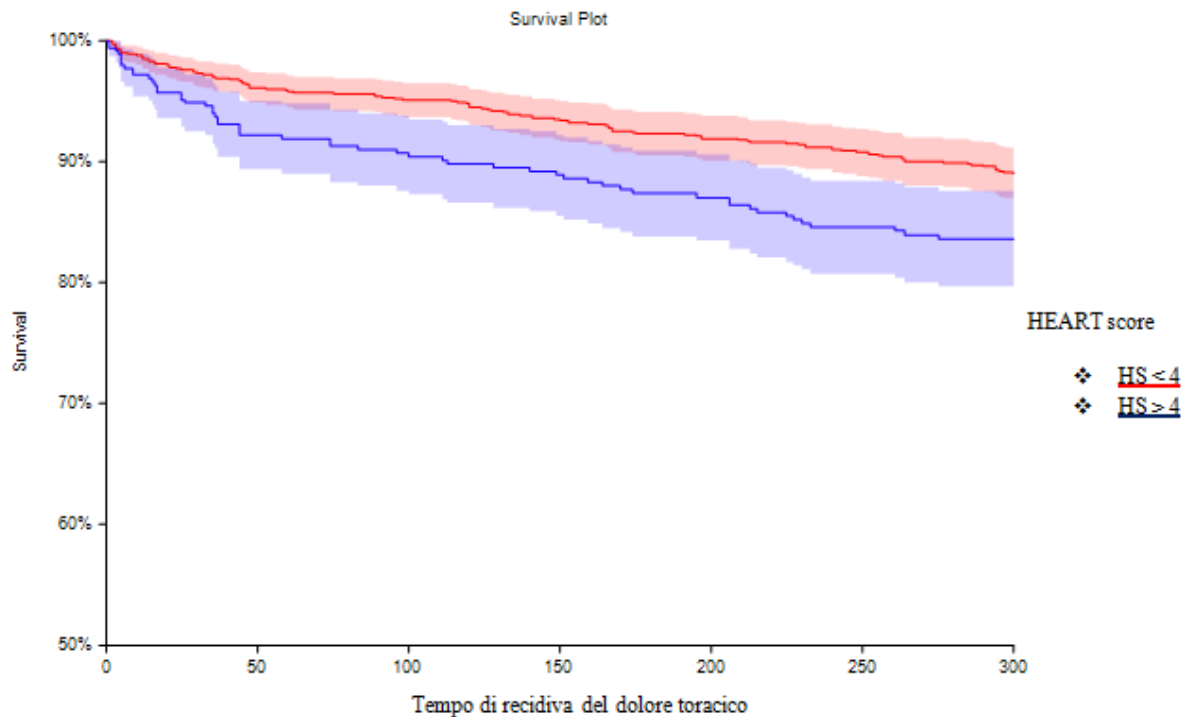


Figura 22. Recidiva del dolore toracico in funzione dell' HEART score

HEART score	Tipo	Righe	Numero di casi	Percentuale (%)	Minimo	Massimo
$HS < 4$	Failed	202	202	22,80%	2	1443
	Censored	684	684	77,20%	1	1597
	Total	886	886	71,28%	1	1597
$HS \geq 4$	Failed	110	110	30,81%	1	1402
	Censored	247	247	69,19%	2	1594
	Total	357	357	28,72%	1	1594
Combined	Failed	312	312	25,10%	1	1443
	Censored	931	931	74,90%	1	1597
	Total	1243	1243	100,00%	1	1597

Tabella 29

Logrank Tests

Nome del test	Chi-Square	DF	Prob Level	Weighting of Hazard Comparisons Across Time
Logrank	12,65	1	0,0004	Equal

La tabella 29 evidenzia un maggior rischio di recidiva del dolore nei pazienti con HEART score ≥ 4 (30,8%), rispetto a quelli con HEART score < 4 (22,8%); questa differenza non l'abbiamo riscontrata per gli altri score.

Durante il follow-up, abbiamo riscontrato che 16 pazienti erano deceduti, un numero troppo piccolo per poter fare delle inferenze: i decessi nei soggetti non ricoverati sono stati pari al 1,06% (IC95%: 0,05-1,9), mentre, nei ricoverati, i deceduti nel follow up sono stati 5 su 225 pari al 2,2% (IC95%: =0,7- 5,1).

Abbiamo utilizzato anche un end-point combinato, costituito da morte o altri eventi cardio-vascolari: durante il follow-up, 60 pazienti (4,4%) hanno raggiunto questo end-point; non è stata osservata alcuna differenza tra ricoverati e non ricoverati.

Considerando, invece, l'HEART score di ingresso, l'end point combinato è stato quasi significativamente più frequente nei pazienti con HEART score elevato, ad indicare una classe di pazienti comunque maggiormente a rischio di recidiva o morte. E' stato valutato con Kaplan-Meier, come riportato in figura (Fig.23).

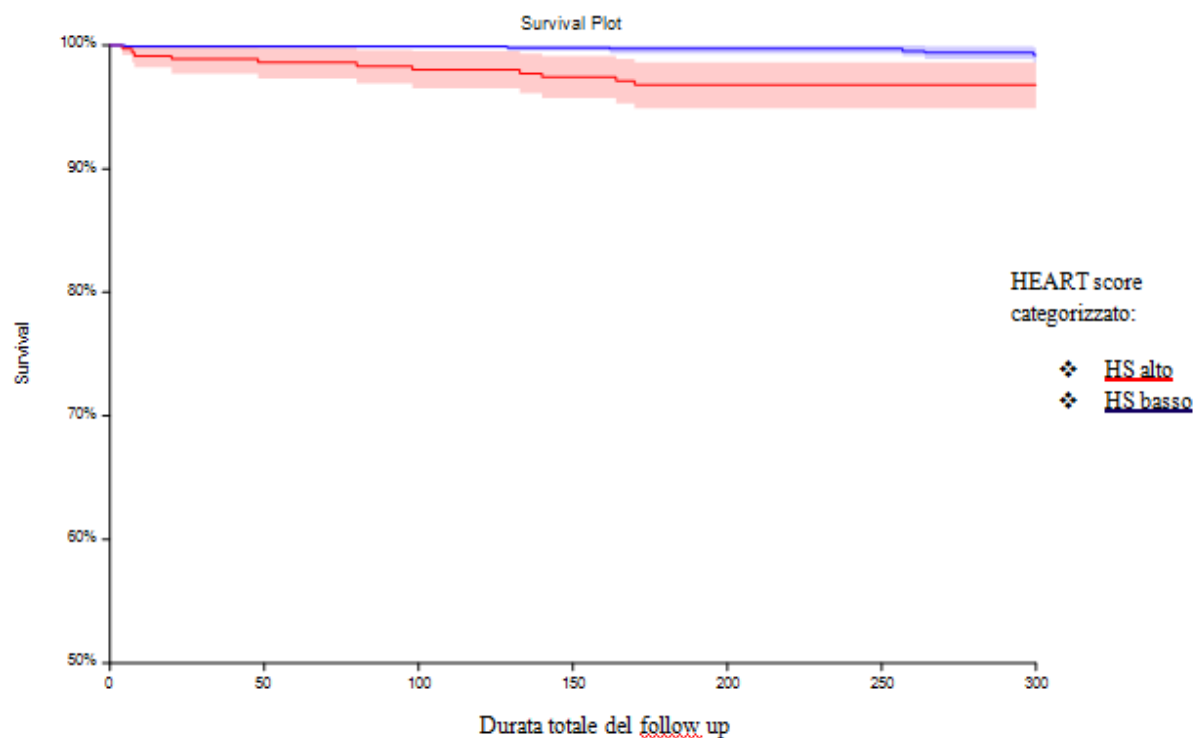


Figura 23. Endpoint combinato in rapporto all'HEART score

HEART score	Tipo	Righe	Numero di casi	Percentuale (%)	Minimo	Massimo
HS alto	Failed	22	22	6,18%	4	1357
	Censored	334	334	93,82%	2	1594
	Total	356	356	28,66%	2	1594
HS basso	Failed	36	36	4,06%	5	1501
	Censored	850	850	95,94%	3	37640
	Total	886	886	71,34%	3	37640
Combined	Failed	58	58	4,67%	4	1501
	Censored	1184	1184	95,33%	2	37640
	Total	1242	1242	100,00%	2	37640

Tabella 30

Logrank Tests

Nome del test	Chi-Square	DF	Prob Level	Weighting of Hazard Comparisons Across Time
Logrank	3,140	1	0,0764	Equal

Il rischio di andare incontro a morte o altri eventi cardiovascolari è del 6,2% (IC95%: 3,9-9,2) con HEART score alto, e del 4,0% con HEART score basso (IC95% 2,8-5,6) (Tab.30).

Anche il GRACE score si è mostrato efficace nell' individuare i pazienti a maggior rischio di recidiva durante follow-up, raggiungendo una maggiore significatività statistica.

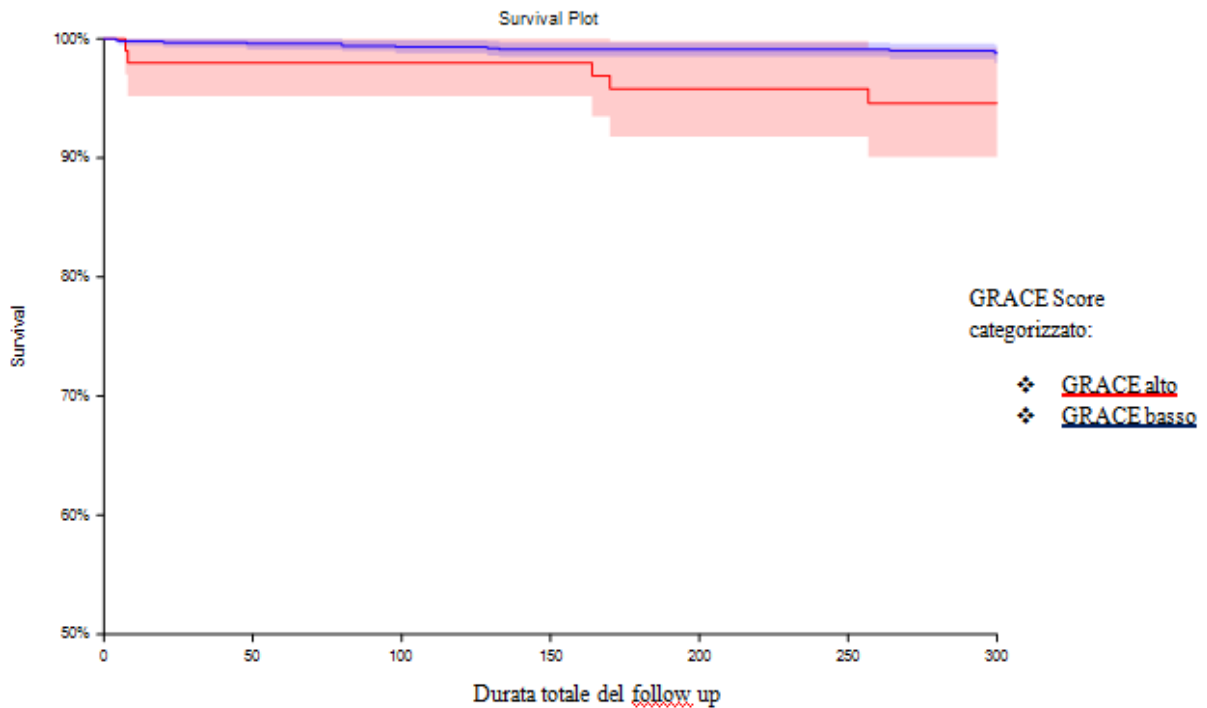


Figura 24. Endpoint combinato in rapporto al GRACE score

GRACE score	Tipo	Righe	Numero di casi	Percentuale (%)	Minimo	Massimo
GRACE Alto	Failed	11	11	10,78%	7	1357
	Censored	91	91	89,22%	2	1581
	Total	102	102	10,06%	2	1581
GRACE basso	Failed	40	40	4,39%	4	1422
	Censored	872	872	95,61%	2	37640
	Total	912	912	89,94%	2	37640
Combined	Failed	51	51	5,03%	4	1422
	Censored	963	963	94,97%	2	37640
	Total	1014	1014	100,00%	2	37640

Tabella 31

Logrank Tests

Nome del test	Chi-Square	DF	Prob Level	Weighting of Hazard Comparisons Across Time
Logrank	9,941	1	0,0016	Equal

Se GRACE score è elevato, il rischio di morte ed eventi cardiovascolari è pari al 10,8% (IC95% 5,5-18,6); se GRACE score è basso, il rischio è del 4,4% (IC95%: 3,1-5,9) (Tab.31).

Abbiamo considerato in dettaglio i pazienti con diagnosi di dolore toracico non specifico: 976 pazienti (71,2%), con età mediana di 55 anni (IQR: 43-69), di cui 53,5% maschi.

La classificazione in funzione degli score di rischio è riportata in tabella 27, dalla quale si evince che HEART score è significativamente meno frequentemente alto ($p < 0,0001$), e, come si evince dalla nostra analisi, tale risultato si trova anche per il TIMI score ($p=0,0003$); così come il GRACE score ($p < 0,0001$), ma non il Chest Pain Score.

Nessuna differenza, invece, si è osservata nella frequenza di recidiva del dolore toracico (Tab.32).

Diagnosi di dolore toracico aspecifico/altro	Recidiva si/ recidiva no di dolore toracico		Totale
	Recidiva no	Recidiva si	
Altro	301 (76,40%)	93 (23,60%)	394 (100,00%)
Dolore toracico aspecifico	755 (77,08%)	221 (22,92%)	976 (100,00%)
Totale	1056 (77,08%)	314 (22,92%)	1370 (100,00%)

Tabella 32. Rischio di recidiva in rapporto alla diagnosi di dolore toracico aspecifico/altro

La sua espressione temporale è stata valutata con Kaplan-Meier, come mostrato di seguito (Fig.25).

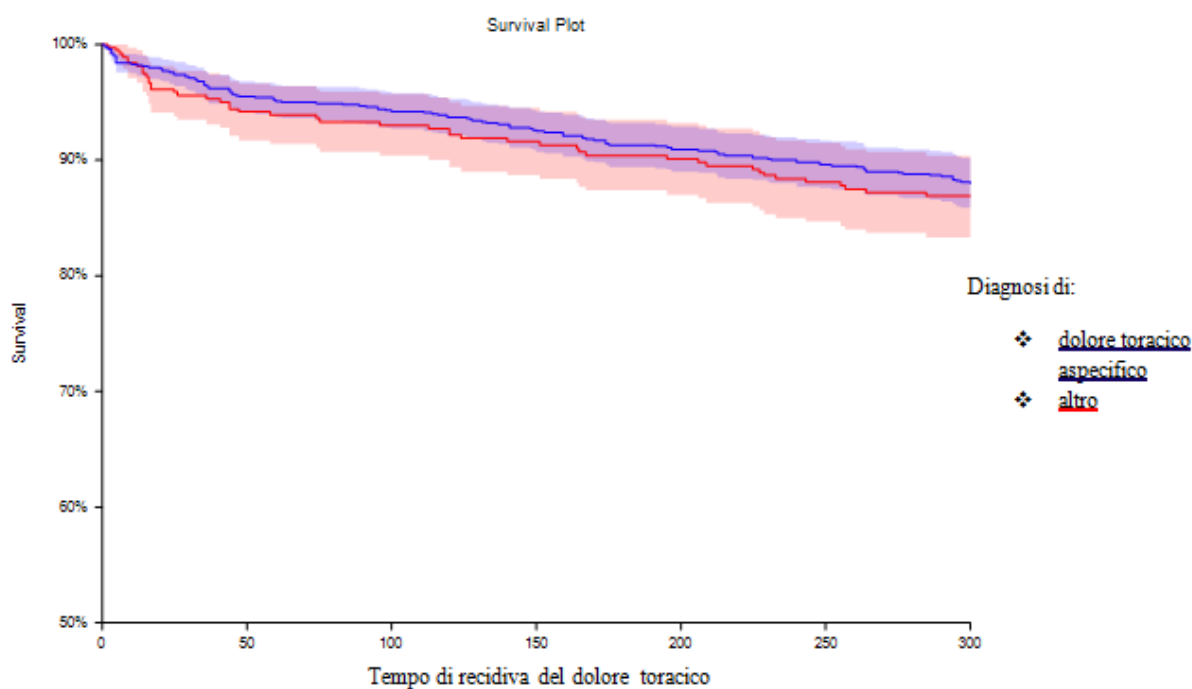


Figura 25. Recidiva del dolore in funzione della diagnosi di Dolore toracico aspecifico/Altro

Diagnosi in PS	Tipo	Righe	Numero di casi	Percentuale (%)	Minimo	Massimo
Altro	Failed	93	93	25,00%	2	1402
	Censored	279	279	75,00%	2	1597
	Total	372	372	29,43%	2	1597
Aspecifico	Failed	220	220	24,66%	1	1443
	Censored	672	672	75,34%	1	1597
	Total	892	892	70,57%	1	1597
Combined	Failed	313	313	24,76%	1	1443
	Censored	951	951	75,24%	1	1597
	Total	1264	1264	100,00%	1	1597

Tabella 33

Logrank Tests

Nome del test	Chi-Square	DF	Prob Level	Weighting of Hazard Comparisons Across Time
Logrank	0,063	1	0,8012	Equal

Il rischio di recidiva del dolore toracico è del 24,7% nei pazienti con diagnosi di “dolore toracico aspecifico”, e del 25% nei pazienti dimessi con diagnosi di “altro”(Tab.33). Per quanto riguarda, invece, l’endpoint combinato di morte e di eventi cardiovascolari, abbiamo osservato un significativo maggior numero di eventi nei pazienti dimessi con diagnosi di “dolore toracico aspecifico” (51 su 974, pari al 5,2%) rispetto a quelli dimessi con diagnosi di “altro” (9 su 392, pari al 2,3%) (Tab.34).

Diagnosi di dolore toracico aspecifico/ altro	Censore dell’endpoint combinato di morte ed eventi cardiovascolari		Totale
	Evento no 0	Evento si 1	
Altro	383 (97,70%)	9 (2,30%)	392 (100,00%)
Dolore toracico aspecifico	923 (94,76%)	51 (5,24%)	974 (100,00%)
Totale	1306 (95,61%)	60 (4,39%)	1366 (100,00%)

Tabella 34. Endpoint combinato in funzione della diagnosi di Dolore toracico aspecifico/Altro

La significatività statistica è stata valutata con il test di Pearson’s Chi-Square (Tab.35).

Test	Tipo	Chi-Square Value	DF	Prob Level	P ≤ 0,05?
Pearson's Chi-Square	2-Sided	5,754	1	0,0165	Si

Tabella 35. Pearson's Chi-Square

Valutando la sua espressione temporale con Kaplan-Meier, le curve si separano solo molto in là nel tempo (Fig.26).

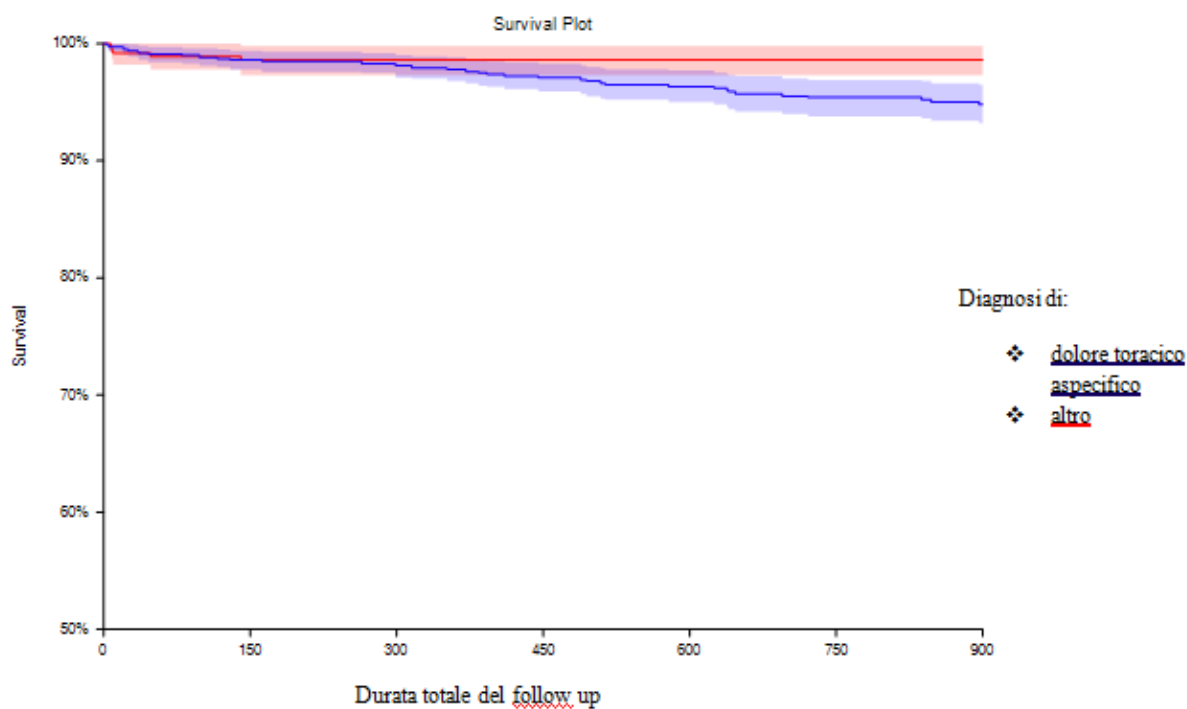


Figura 26. Endpoint combinato in rapporto alla diagnosi di Dolore toracico aspecifico/Altro

Diagnosi in PS	Tipo	Righe	Numero di casi	Percentuale (%)	Minimo	Massimo
Altro	Failed	9	9	2,43%	7	1501
	Censored	362	362	97,57%	2	1597
	Total	371	371	29,40%	2	1597
Aspecifico	Failed	51	51	5,72%	4	1357
	Censored	840	840	95,28%	1	1597
	Total	891	891	70,60%	1	1597
Combined	Failed	60	60	4,75%	4	1501
	Censored	1202	1202	95,25%	1	1597
	Total	1262	1262	100,00%	1	1597

Tabella 36

Logrank Tests

Nome del test	Chi-Square	DF	Prob Level	Weighting of Hazard Comparisons Across Time
Logrank	5,845	1	0,0156	Equal

5 DISCUSSIONE

Negli Stati Uniti, più di 5 milioni di persone, ogni anno, vengono visitate nei dipartimenti di emergenza per dolore toracico acuto³. Il costo stimato è superiore a 6 miliardi di dollari all'anno. La prevalenza del dolore toracico acuto non traumatico, quale sintomo di accesso in Pronto Soccorso, varia, nelle diverse casistiche, dal 4% al 9% di tutte le visite non correlate a ragioni traumatiche^{76, 77}, mentre, considerando gli accessi globali in Pronto Soccorso, la quota scende al 3-6%⁷⁸. Nella nostra casistica, la prevalenza di questi pazienti, durante l'anno 2016, è stata del 2,5% del totale degli accessi in Pronto Soccorso, senza distinguere tra traumatici e non traumatici. Sottraendo, agli accessi globali, quelli legati a ragioni traumatiche, la prevalenza sale a 3,5%, non particolarmente distante da quanto riportato in letteratura. Inoltre, nella nostra realtà, i pazienti con palese sindrome coronarica acuta e tratto ST sopraslivellato hanno accesso diretto all'emodinamica, senza transitare in pronto soccorso.

I pazienti esaminati nel nostro studio avevano un'età mediana di 56 anni (IQR 44-69), e i maschi sono risultati lievemente prevalenti (54,2%), similmente ad altre casistiche⁶⁹. La popolazione da noi osservata è a bassa prevalenza di sindrome coronarica acuta, la cui quota, nelle casistiche in letteratura, oscilla dal 7,0% al 23,3%, con prevalenza globale in un pool di casistiche del 15,4%⁷⁹. La maggior parte dei pazienti è stata dimessa a domicilio, e la quota dei ricoverati, sebbene vari nelle diverse casistiche, è abitualmente inferiore al 20%⁶⁹: in una casistica spagnola, i ricoverati furono il 15,2% (Martinez-Selles et al 2008), in una recente casistica, il 18,9% (Leite L e coll 2015). Peraltro dati statunitensi hanno evidenziato che le sindromi coronariche acute sono diminuite dal 23,6% ,nel periodo 1999-2000, al 13% nel periodo 2007-2008³.

I dati anamnestici relativi ai fattori di rischio, alla durata del dolore e alle sue caratteristiche erano spesso mancanti o imprecisi nelle schede esaminate: ciò costituisce un problema diffuso nei dipartimenti di emergenza. In un'analisi non recente, infatti, Bradford e coll (2003), valutando alcuni lavori che facevano riferimento alla stratificazione in cluster di rischio dei pazienti con sospetta SCA, avevano evidenziato come, anche in pubblicazioni internazionali, spesso non erano riportati molti degli items ritenuti essenziali per la stratificazione del rischio. Gli autori concludevano che i 47 items, considerati indispensabili dagli esperti per la stratificazione del rischio di potenziali SCA, non erano riportati, non solo nei dipartimenti di emergenza, ma anche nei reparti cardiologici, sottolineando la necessità di report standardizzati⁸⁰.

Una commissione congiunta ANMCO-SIMEU ha proposto le seguenti schede relative ad anamnesi ed esame obiettivo (Fig. 27 e 28). Tuttavia, per quanto è a nostra conoscenza, esse non hanno avuto diffusione nei dipartimenti di emergenza italiani: si tratta, infatti, di schede troppo complesse per poter essere compilate nelle attività di Pronto Soccorso.

Dolore	<input type="checkbox"/> Sede (<input type="checkbox"/> retrosternale, <input type="checkbox"/> precordiale, <input type="checkbox"/> sottomammario) <input type="checkbox"/> Tipo (<input type="checkbox"/> oppressivo ["peso"], <input type="checkbox"/> bruciore, <input type="checkbox"/> trafittivo) <input type="checkbox"/> Irradiazione (<input type="checkbox"/> no irradiazione; <input type="checkbox"/> braccio sinistro, <input type="checkbox"/> braccio destro, <input type="checkbox"/> mandibola, <input type="checkbox"/> interscapolare) <input type="checkbox"/> Eventi scatenanti <input type="checkbox"/> Durata (<input type="checkbox"/> secondi, <input type="checkbox"/> <10 min, <input type="checkbox"/> >10 min) <input type="checkbox"/> Sensibilità ai nitrati (<input type="checkbox"/> sì, <input type="checkbox"/> no)	Un dolore tipico di durata >20 min rende più probabile una diagnosi di IMA
Chest pain score	<input type="checkbox"/> ≥4 <input type="checkbox"/> <4	≥4: tipico, ovvero alta probabilità clinica di SCA <4: atipico, bassa probabilità clinica di SCA
Sintomatologia associata	<input type="checkbox"/> Sudorazione <input type="checkbox"/> Pallore <input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Lipotimia o sincope	Valutare equivalenti anginosi
Timing del dolore	<input type="checkbox"/> Presente durante la visita in DEA <input type="checkbox"/> Presente nelle ultime 48h <input type="checkbox"/> Presente nelle ultime 2 settimane <input type="checkbox"/> Numero episodi nelle ultime 48h vs storia precedente <input type="checkbox"/> Numero degli episodi nelle ultime 2 settimane	L'accelerazione della clinica nelle ultime 48h indica un rischio elevato Anche modificazioni in un lasso di tempo maggiore delle classiche 48h possono indicare un'accelerazione
Precedenti di cardiopatia ischemica	<input type="checkbox"/> Cardiopatia ischemica documentata (<input type="checkbox"/> sì, <input type="checkbox"/> no) Se sì: <input type="checkbox"/> IMA annotare l'epoca: anno _ _ _ _ <input type="checkbox"/> PTCA: anno _ _ _ _ <input type="checkbox"/> BPAC: anno _ _ _ _	
Vasculopatia	<input type="checkbox"/> Ictus <input type="checkbox"/> Arteriopatia obliterante <input type="checkbox"/> Insufficienza renale <input type="checkbox"/> Pregressa TEA o intervento di chirurgia vascolare	
Fattori di rischio cardiovascolari	<input type="checkbox"/> Diabete <input type="checkbox"/> Ipercolesterolemia <input type="checkbox"/> Ipertensione <input type="checkbox"/> Fumo <input type="checkbox"/> Familiarità (eventi cardiovascolari maggiori - morte improvvisa, IMA - in parenti di primo grado <55 anni se di sesso maschile, <50 anni se di sesso femminile)	Il diabete è il fattore di rischio cardiovascolare più importante Il riscontro di familiari affetti da cardiopatia ischemica in età avanzata non è considerato fattore di rischio

BPAC = bypass aortocoronarico; DEA = Dipartimento d'Emergenza-Accettazione; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea; SCA = sindrome coronarica acuta; TEA = tromboendarterectomia.

Figura 27. Questionario anamnestico standardizzato proposto da ANMCO e SIMEU per pazienti con dolore toracico in PS⁷

Segni di instabilità emodinamica	<input type="checkbox"/> Terzo o quarto tono <input type="checkbox"/> Rigurgito mitralico <input type="checkbox"/> Stasi polmonare <input type="checkbox"/> FC >100 b/min <input type="checkbox"/> PA sistolica <90 mmHg <input type="checkbox"/> Saturazione di ossigeno	
Ricerca di segni di patologia vascolare periferica	<input type="checkbox"/> Polsi periferici <input type="checkbox"/> Soffi vascolari	
Esame obiettivo	<input type="checkbox"/> Sistema nervoso: ricerca di segni di ictus pregresso o recente <input type="checkbox"/> Collo: presenza di turgore giugulare <input type="checkbox"/> Torace: presenza di rantoli, versamenti, sfregamenti <input type="checkbox"/> Cuore: validità e ritmicità dei toni - presenza di soffi diversi da quello dovuto a rigurgito mitralico <input type="checkbox"/> Addome: congestione epatica - soffi vascolari	Un attento esame obiettivo dà la possibilità di: - valutare più accuratamente il rischio - acquisire elementi per poter formulare diagnosi alternative

FC = frequenza cardiaca; PA = pressione arteriosa.

Figura 28. Esame obiettivo standardizzato proposto da ANMCO e SIMEU per pazienti con dolore toracico in PS⁷

Considerando la tempo-dipendenza del beneficio del trattamento in caso di SCA, abbiamo analizzato il tempo trascorso tra l'inizio del sintomo "dolore toracico" e l'arrivo in PS; non abbiamo rilevato dati per valutare le cause dell'eventuale ritardo. In una casistica non recente, il ritardo era stato di 6,4 ore (+0,75)⁸¹; questo dato è confermato anche nelle revisioni più recenti, sebbene il ritardo vari molto da regione a regione, in funzione dello stato socioeconomico, e addirittura del sesso, poiché i maschi, infatti, tendono a presentarsi più tardivamente in Pronto Soccorso. La letteratura riporta che, approssimativamente, solo il 40-50% dei pazienti si presenta in Pronto Soccorso entro 6 ore⁸². Tra i nostri pazienti, la mediana del tempo trascorso tra l'inizio del dolore e l'arrivo in PS è stata di 8 ore (IC95% 7-10 ore), e solo il 40,7% è giunto in PS entro 6 ore dall' inizio del sintomo: si tratta di un tempo ancora troppo lungo, che evidenzia la necessità di interventi conoscitivi-formativi sulla popolazione.

In tutti i pazienti è stata dosata la troponina all'ingresso; nei pazienti in cui è stata eseguita anche la seconda misurazione, essa è stata effettuata dopo una mediana di 5,7 ore; l'eventuale terza determinazione dopo una mediana di 6,3 ore.

In questa fase non sembra sia stato applicato un protocollo, per lo meno sistematicamente. La flow-chart ESC 2011²⁵, ribadita anche nel 2015¹⁰, prevede una seconda determinazione dopo 3 ore, e solo nei pazienti che si presentano al Pronto Soccorso entro 6 ore dall'insorgenza del dolore.

Dei pazienti sottoposti ad una seconda determinazione di troponina, il 49,0% dichiarava insorgenza del dolore da più di 6 ore, il 33,9% aveva HEART score alto, e il 9,8% un GRACE score alto; il 4,3% di coloro che avevano HEART score basso e il 7,7% di coloro

che avevano un GRACE score basso mostrava un incremento patologico di troponina alla 2^a determinazione. Questi dati indicano che, per decidere se sottoporre o meno, ad una seconda determinazione di troponina, un paziente che lamenta dolore toracico da più di 6 ore, può essere più utile basarsi su un HEART score elevato, meglio del GRACE score, piuttosto che sul tempo trascorso dall'inizio del sintomo.

Fallire nell'individuare i pazienti con SCA può avere importanti conseguenze: i pazienti con infarto del miocardio erroneamente dimessi hanno un rischio di morte, almeno doppio, se paragonati ai ricoverati⁶. Dall'altra parte, però, la permanenza prolungata nel dipartimento di emergenza, o il ricovero di questi pazienti aumenta i costi e concorre al sovraffollamento del Pronto Soccorso stesso. Pertanto l'obiettivo principale, nella valutazione del dolore toracico in PS, è costituito da una rapida diagnosi e/o stratificazione del rischio di SCA, per decidere se ricoverare o dimettere il paziente⁸³; da questo punto di vista, gli score possono rappresentare un utile strumento per una gestione ottimale.

Sono stati sviluppati numerosi score, variamente combinati in pathways. Gli score TIMI e GRACE sono stati elaborati su pazienti in cui era già stata posta diagnosi di SCA, e solo successivamente sono stati validati su una popolazione di soggetti con dolore toracico indifferenziato: essi mancano, pertanto, della sensibilità necessaria per evitare ulteriori test diagnostici o il ricovero⁸⁴ in questo tipo di pazienti, sebbene le linee guida ESC 2015 citino il GRACE score⁸⁵. L'HEART pathway³⁵, l' "Emergency Department Assessment of Chest Pain Score- Accelerated Diagnostic Protocol" (EDACS-ADP) e il "North American Chest Pain Rule" (NACPR) sono score più recenti, elaborati direttamente per essere utilizzati in popolazioni con dolore toracico indifferenziato, e quindi più specifici per il "setting" di emergenza. NACPR è molto promettente (dei pazienti individuati a basso rischio, nessuno ha avuto un MACE⁴³) ma non ha avuto diffusione internazionale, mentre EDACS ed HEART pathway score sono stati i più studiati e la loro validità è stata confermata in ampie coorti. Entrambi gli score hanno la stessa performance in termini di MACE a 30 giorni, con AUC = 0,87, 95% CI= 0,80-0,95 per HEART score pathway, e AUC =0,87, 95% CI=0,79 -0,94 per EDACS-ADP⁴². Il Vancouver chest pain rule, anche esso di recente elaborazione per pazienti con dolore toracico indifferenziato, in uno studio di validazione, ha mostrato un "failure rate" di 1,4% (3 pazienti su 212 hanno successivamente ricevuto la diagnosi di SCA)⁴⁵, che è al di sopra del valore desiderato, infatti, sebbene Kline e coll (2005) abbiano dimostrato che un tasso di fallimento del 2% sia un rischio accettabile se paragonato ai potenziali danni causati dagli ulteriori test necessari a migliorare questo

risultato⁸⁶, da un'indagine condotta su 1029 medici dell'emergenza è emerso il desiderio di disporre di uno strumento in grado di ridurre il rischio di MACE <1%⁸⁷.

In una recente metanalisi, HEART score ha dimostrato di avere un'alta sensibilità nell'identificare i pazienti a basso rischio, e un elevato potere predittivo negativo per gli eventi avversi maggiori a breve termine, indipendentemente dalla popolazione e dal tipo di troponina utilizzato³⁷; inoltre, un HEART score basso, associato alla determinazione della troponina a 0 e 3 ore, individua una popolazione a bassissimo rischio di eventi a 30 giorni (2/220) con una "failure rate" di 0,9 (IC95%: 0,0-2,1)³⁸.

Come conseguenza di quanto detto finora, riteniamo che sia opportuno utilizzare l'HEART score, al posto del GRACE score, suggerito dalle linee guida ESC, per decidere se effettuare un ulteriore dosaggio di troponina nei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso dopo 6 ore dall'insorgenza del dolore (quando HEART Score è elevato), o se dimettere o meno i pazienti (quando HEART Score è basso). Ci sono, infatti, dati sufficienti che dimostrano che i pazienti con basso HEART score possano essere dimessi in sicurezza dal pronto soccorso ed essere avviati a un follow up ambulatoriale^{88, 89}, e che la combinazione di troponina ad alta sensibilità e HEART score sia in grado di ridurre del 26%⁹⁰ la quota di pazienti con dolore toracico che vengono ospedalizzati.

Purtroppo in un recente revisione sistematica, comprendente globalmente 4589 pazienti adulti valutati al Pronto Soccorso per dolore toracico acuto non traumatico, nel 74% dei casi non vi era un formale valutazione del rischio e, solo nel 26% dei pazienti, erano stati utilizzati calcolatori medici di smartphone⁹¹; nel nostro report non abbiamo trovato alcuna registrazione di formale valutazione di un qualche score.

È da porre in evidenza anche che, nella gestione, è stato sostanzialmente utilizzato un ormai vecchio protocollo che prevede il controllo della troponina, quando richiesto, a 6 e a 12 ore⁹².

Il protocollo ESC 2015 e le successive validazioni hanno confermato che, in determinate condizioni, è possibile abbreviare questo intervallo di tempo a 3 ore, fino anche ad 1 ora, se si dispone di troponina ad alta sensibilità validata^{10, 93}.

Una minima parte di pazienti è stata sottoposta a stress test prima della dimissione, ma anche questa strategia, ritenuta precedentemente ragionevole⁹⁴, e successivamente

raccomandata con grado di evidenza IB in ACC/AHA del 2014, è stata ampiamente smentita in studi successivi⁹⁵.

In una casistica di 7988 casi, non vi fu nessuna differenza nell'outcome tra chi aveva effettuato uno stress-test entro 3 giorni, chi tra 4 e 30 giorni, e chi non lo aveva effettuato⁴⁷; allo stesso modo, Roifman e coll (2019), in una coorte comprendente più di 370.000 pazienti, aveva riscontrato una minima riduzione del tasso di IMA nel follow-up dei pazienti con dolore toracico sottoposti a stress test, e solo nel sottogruppo di quelli ad alto rischio, pertanto concludeva che i test non invasivi non apportano abitualmente beneficio nei pazienti con dolore toracico a rischio basso o intermedio⁴⁸.

Pur con i limiti esposti nella gestione, l'efficacia della nostra strategia è stata elevata: considerando i pazienti dimessi direttamente dal pronto soccorso, nel follow-up sono stati osservati 46 eventi con una "failure rate" di 4,0% (IC 95%: 2,9-5,3); tuttavia gli eventi osservati a 30 giorni sono stati 2, con un "failure rate" di 0,2% (IC 05: 0,0 -0,6), e quelli osservati a 6 mesi sono stati 6, con una "failure rate" di 0,5% (IC95%: 0,2-1,1).

Come conseguenza della strategia vista sopra, la permanenza in Pronto Soccorso è stata particolarmente lunga, con una mediana di 357 minuti (IQR: 186-498), non significativamente differente da quanto riportato da altre casistiche⁹⁶.

La diagnosi di dimissione dal Pronto Soccorso, posta a confronto con altre casistiche, è riportata in tabella (Tab 37).

Diagnosi	Luis Leite et al (2015)⁶⁹	Martínez-Sellès et al (2008)⁷⁷	Hsia RJ et al (2016)⁹⁷	Nostra casistica
Dolore toracico non specifico	36,9%	59,0%	52,2%	71,4%
Sindrome coronarica acuta	9,4%	11,6%	7,8%	12,7%
Dolore di parete	---		3,1%	12,9%
Ansia/ depressione	9,0%	5,5%	1,5%	0,3%
Infezioni respiratorie	8,6%	11,7%	4,5%	0,7%
Pericardite		0,9%		0,2%
Altro	10,3%	13,3%	30,9%	1,7%

Tabella 37. Confronto delle diagnosi di dimissione dal PS in diverse casistiche

Il 71,2% dei nostri pazienti è stato dimesso con la diagnosi di Dolore Toracico Non specifico, una percentuale sicuramente maggiore a quanto riportato da altre casistiche, in cui il range varia dal 44,7% al 50,5%^{98, 99}. Questo dato ci ha allarmato, per cui abbiamo esaminato questa popolazione, considerando soprattutto gli eventi che sono risultati significativamente più frequenti in questo gruppo.

Anche la letteratura evidenzia un maggior numero di eventi in questi pazienti con il rischio di riammissione per sindrome coronarica acuta (2,4%) o embolia polmonare (0,4%) o malattia aortica (0,06%) nei successivi 6 mesi¹⁰⁰. Certamente anche noi abbiamo osservato un maggior numero di eventi, ma valutandone l'espressione temporale, dobbiamo evidenziare che le curve si separano dopo 250-300 giorni, come descritto nell'analisi di Kaplan-Meier (Fig. 26), escludendo ogni possibilità di previsione e responsabilità del medico di pronto soccorso, ma individuando una classe di pazienti a rischio da tenere in appropriata considerazione da parte della medicina di base.

6 CONCLUSIONI

Il dolore toracico acuto rimane una delle tante sfide per il medico di Pronto Soccorso sia per la sua prevalenza che per la difficoltà diagnostica. L'obiettivo principale nella valutazione di questi pazienti rimane l'esclusione di una sindrome coronarica acuta, avendo sempre in mente, tuttavia, gli altri 4 dei "big five" del dolore toracico acuto: embolia Polmonare, sindrome aortica acuta, pneumotorace iperteso, sindrome di Boerhaave (rottura dell'esofago). I dati clinici, anche in combinazione con l'elettrocardiogramma sono poco abili nel predire IMA, sia perché i sintomi possono essere atipici sia perché la concordanza nella loro valutazione tra medici è molto bassa¹⁰¹. La maggior parte dei pazienti non hanno sintomi tipici e i disturbi da loro riferiti si confondono tra i molti analoghi disturbi riferiti dai numerosi pazienti che accedono al Pronto Soccorso. Lo stesso ECG, diagnostico nelle SCA-STE, nelle SCA-NSTE e nell'angina instabile presenta più spesso alterazioni del tutto aspecifiche o può essere del tutto normale¹⁰². Lo stesso ST sopralivellato può essere mal interpretato: in una casistica di 139 pazienti, infatti, nel 45% dei casi è emersa un'interpretazione impropria di un tratto ST sopralivellato in sede anteriore¹⁰³. Come già detto, globalmente un'errata interpretazione dell'elettrocardiogramma al pronto soccorso si osserva nel 5,9-29% dei casi e, se è vero che maggiori sono le alterazioni evidenziate all'elettrocardiogramma, tanto più è probabile che il paziente possa avere IMA, angina instabile o altre serie complicazioni cardiache, è altrettanto vero che pazienti con ECG normale o aspecifico possono avere un'incidenza di SCA fino al 28%¹⁰⁴. L'avvento dei biomarcatori di ultima generazione cardiospecifici (cTnT e cTnI) e la loro determinazione con metodiche ultrasensibili hanno sostanzialmente rivoluzionate le strategie diagnostiche ed i tempi di management, migliorando l'efficacia ed efficienza della gestione del dolore toracico in PS^{105, 106, 107}. Numerose sono le strategie validate per la valutazione "rapida" dei pazienti con potenziale SCA nel dipartimento di emergenza, le principali sono riportate in tabella¹⁰⁴ (Tab.38):

	Very Low cTn	cTn and Copeptin	0- and 1-h Algorithm	0- and 2-h Algorithm	2-h ADP	0- and 3-h ESC
Clinical scoring system	None	None	None	None	TIMI score ≤ 1 ECG normal at 0 and 2 h	GRACE <140 and pain free
Blood draws, n	1	1	2*	2*	2*	2*
Indication	Rule out	Rule out	Rule out and rule in	Rule out and rule in	Rule out	Rule out and rule in
NPV for AMI, %	98–100	92.4–99 96–99 with hs-cTn	99.1–100	99.5–99.9	99.1–100†	99.6–100
Eligible population size	+(+)	++	+++	+++	++	++(+)
Biomarker rule-out criteria‡						
Using hs-cTnT	hs-cTnT <5 ng/L	hs-cTnT <14 ng/L AND copeptin <10 pmol/L	hs-cTnT <12 ng/L AND 1-h $\Delta <3$	hs-cTnT <14 ng/L at 0 and 2 h AND 2-h $\Delta <4$	hs-cTnT <14 ng/L at 0 and 2 h	hs-cTnT <14 ng/L at 0 and 3 h
Using hs-cTnl	hs-cTnl $<2-5$ ng/L	hs-cTnl <26 ng/L AND copeptin <10 pmol/L	hs-cTnl <5 ng/L AND 1-h $\Delta <2$	hs-cTnl <6 ng/L at 0 and 2 h AND 2-h $\Delta <2$	hs-cTnl <26 ng/L at 0 and 2 h	hs-cTnl <26 ng/L at 0 and 3 h
Biomarker rule-in criteria						
Using hs-cTnT			hs-cTnT ≥ 52 ng/L OR 1-h $\Delta \geq 5$	hs-cTnT ≥ 53 ng/L OR 2-h $\Delta \geq 10$		
Using hs-cTnl			hs-cTnl ≥ 52 ng/L OR 1-h $\Delta \geq 5$	hs-cTnl ≥ 64 ng/L OR 2-h $\Delta \geq 15$		
Feasibility	High	Low; Requires 2 biomarkers requiring different analyzers	High	High	Medium; Requires use of TIMI score	Medium; Requires GRACE score

Tabella 38. Strategie per la rapida valutazione dei pazienti con potenziale SCA in PS¹⁰⁴

La strategia che attualmente appare più equilibrata è la 0-3 h, raccomandata dalle linee guida ESC 2015, e in uso nella maggior parte degli ospedali europei; ancora, però, c'è ampia variabilità nell'utilizzo dei biomarkers, nella loro combinazione e nei tempi di rilevazione. Alcuni autori avanzano perplessità sulla strategia 0-3 h, persino con l'uso di hs-cTn, ritenendo più sicura la strategia 0-6 h¹. Uno studio americano del 2017 ha messo in evidenza come, negli Stati Uniti, ci sia grande variabilità nell'utilizzo dei biomarkers, e ha rilevato l'applicazione dell'algoritmo 0-3h in non più del 5% degli istituti esaminati⁷⁶. In effetti, usando il 99° percentile per il rule-out di SCA, la sensibilità è troppo bassa: in una coorte di 1172 pazienti, la sensibilità è risultata 0,65 (IC95%: 0,56-0,73) con un "failure rate" di 4,8% (IC95%: 3,5-6,3), palesemente troppo elevato²⁶. L'introduzione di uno score di rischio nella fase di rule-out riduce in modo significativo le false omissioni: tutti gli score testati riducono questa quota di almeno 3 volte, ma HEART score è quello che maggiormente migliora la sensibilità [99,4%(IC95%: 98,3-100)], con il numero di falsi negativi 1:9 rispetto a GRACE score, e 1:27 rispetto ad ESC rule –out senza applicazione dello score; ovviamente riduce anche la quota di pazienti a basso rischio individuati (Tab. 39)²⁷.

Variable	True Positive	False Positive	True Negative	False Negative	Negative Predictive Value (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Positive Predictive Value (95% CI)	Specificity (95% CI)	Proportion Low-Risk (%)
ESC 3-h pathway	244	314	1301	27	97.9 (97.1–98.6)	89.9 (86.3–93.4)	43.7 (39.7–47.9)	80.5 (78.6–82.5)	70.4
ESC 3-h + TIMI (0/1)	265	777	838	6	99.2 (98.5–99.7)	97.6 (95.5–99.1)	25.5 (22.9–28.1)	51.9 (49.5–54.3)	44.8
ESC 3-h + GRACE \leq 108	262	700	915	9	99.0 (98.2–99.5)	96.5 (94.0–98.3)	27.3 (24.5–30.1)	56.7 (54.2–59.1)	49.0
ESC 3-h + EDACS $<$ 16	265	821	794	6	99.2 (98.5–99.7)	97.6 (95.5–99.1)	24.4 (21.9–27.0)	49.2 (46.7–51.6)	42.4
ESC 3-h + HEART \leq 3	270	1148	467	1	99.7 (99.0–100)	99.4 (98.3–100)	19.1 (17.1–21.1)	28.9 (26.7–31.2)	24.8

ESC indicates European Society of Cardiology; EDACS, Emergency Department Assessment of Chest Pain Score; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; HEART, History, ECG, Age, Risk factors, Troponin; and TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Tabella 39. Performance dell’algoritmo ESC 0-3h con e senza i vari score²⁷

Questo problema può essere superato se, invece del 99° percentile, per attuare il rule-out si usasse la soglia minima, come viene fatto nel High-STEACS pathway: quest’ultima strategia, in una simulazione sulla stessa popolazione di pazienti, avrebbe prodotto falsi negativi 5 volte inferiori rispetto ad ESC 0-3h classico²⁸.

Un problema aggiuntivo è che i soggetti con angina instabile non sviluppano necrosi miocardica e quindi non sono intercettati da questi algoritmi: essi, anche se hanno un rischio minore di complicanze gravi, hanno pur sempre una cardiopatia ischemica passibile di evoluzione. Per questo, in vari protocolli, compreso quello delle linee guida ESC 2015, è stato inserito lo stress test nei pazienti a basso rischio, con diagnosi non definitiva. In questo gruppo la prevalenza di SCA è inferiore al 2%; non va ignorata neanche la possibilità di falsi positivi che conducono al ricorso ad esami invasivi non necessari¹⁰⁸. In uno studio di Hermann e coll (2013), in una coorte di 4118 pazienti sottoposti a stress test (512 ECG stress test e 3669 studi di perfusione), 70 (11,2%) ebbero stress test positivo dei quali 123 furono sottoposti a coronarografia e solo 28 [0,68% (IC95%: 0,4-0,9)] furono rivascolarizzati¹⁰⁹. Dai dati emerge palesemente la totale inefficienza della strategia.

La Coronaro-TC si va affermando come una valida alternativa per valutare i pazienti con dolore toracico a rischio basso o intermedio che afferiscono al PS: ha un alto grado di accuratezza diagnostica, è predittiva di eventi avversi a 30 giorni e consente una dimissione precoce e in sicurezza¹⁰⁴. Lo studio PROMISE che ha confrontato la Coronaro-TC vs stress-test, in uno studio randomizzato su 10.003, durante un follow-up mediano di 25 mesi, ha evidenziato una sostanziale pari incidenza di eventi nei due gruppi (3,3% vs 3,0%), sebbene, nel gruppo Coronaro-TC, i pazienti sottoposti a coronarografia “inutile” sono stati significativamente meno⁶². Per contro lo studio SCOT-HEART che ha valutato, su 9849 pazienti con sospetta angina, l’efficacia della Coronaro-TC vs l’usuale strategia,

ha concluso che la Coronaro-TC, oltre a semplificare il percorso diagnostico –terapeutico, ha mostrato, in un follow-up di 1,7 anni, una minor incidenza di infarto del miocardio del 38% nella popolazione in studio⁶³.

Più recentemente si è affacciata ed ha preso campo in molte realtà anche la Triple Route Out-TC (TRO-TC) che, con un singolo esame, è in grado di valutare la presenza di ostruzioni coronariche, dissezione aortica ed embolia polmonare, migliorando l'efficienza diagnostica. La sua esecuzione ha quindi reso più sicure dimissioni dal Dipartimento di Emergenza perché, se adoperata nel giusto “setting”, raggiunge un valore predittivo negativo prossimo al 100%. Ha inoltre il vantaggio di ridurre le successive indagini diagnostiche del 75%, come, già dal 2009, veniva evidenziato da Halpern et al. (2009)⁶⁶. Wnorowski e coll (2016) hanno voluto analizzare il potere diagnostico della TRO-TC nel “setting” del PS: è emerso che l'81.4% dei pazienti aveva un esame sostanzialmente negativo, del rimanente 18.6%, l'11.7% mostrava una CAD e l' 8.9% una causa non cardiaca di dolore toracico (embolia polmonare nel 2.3% , aneurisma aortico nel 2%, polmonite nel 1.7%)¹¹⁰. Poste a confronto TRO-CT e angioTC coronarica, a parità di capacità diagnostiche, nel dipartimento di emergenza, la TRO-CT ha individuato un numero maggiore e statisticamente significativo di embolia polmonare ed aneurismi dell'aorta toracica 1.1% e 0.4% (p= 0.0004) e 1.7% e 1.1% (p= 0.046) rispettivamente rispetto alla Coronaro- TC¹¹¹.

I messaggi da portare a casa da questo lavoro sono:

1. Il paziente con dolore toracico al Pronto Soccorso rimane una sfida quotidiana per il medico dell'emergenza ed è spesso causa di contenziosi e “malpractice”
2. È necessario raccogliere un set “minimo” di dati anamnestici ed obiettivi per motivare le scelte e per consentire successivi esami
3. È necessario implementare un algoritmo specifico per uniformare i comportamenti e per governare meglio il processo di gestione del dolore toracico acuto al DE
4. Algoritmi basati sulla soglia minima di troponina per il rule-out sono preferibili perché individuano un maggior tasso di pazienti a basso rischio con un “failure rate” veramente basso (<1%), ma i cut-off di hs-troponina debbono essere validati
5. Algoritmi basati sul 99° percentile per il rule-out vanno integrati con la stima del rischio mediante uno score.
6. La performance clinica di HEART score nella nostra esperienza è risultata superiore agli altri score testati (CPS, TIMI, GRACE) nelle decisioni immediate e

nel prevedere il follow-up; riteniamo pertanto che questo score sia il più appropriato nel rule-out nel DE

7. È opportuno implementare protocolli che prevedano Coronaro-TC o TRO-TC (in casi specifici) invece degli stress-test

7 BIBLIOGRAFIA

1. Zuin, G. *et al.* Documento di consenso ANMCO/SIMEU: Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico. *G. Ital. Cardiol.* (2016) doi:10.1714/2262.24346.
2. Geysler, M. & Smith, S. Chest pain prevalence, causes, and disposition in the emergency department of a regional hospital in Pretoria. *African J. Prim. Heal. care Fam. Med.* (2016) doi:10.4102/phcfm.v8i1.1048.
3. Bhuiya, F. A., Pitts, S. R. & McCaig, L. F. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999-2008. *NCHS Data Brief* (2010).
4. Amsterdam, E. A. *et al.* Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* (2010) doi:10.1161/CIR.0b013e3181ec61df.
5. Bhatti, Y., Stevenson, A., Weerasuriya, S. & Khan, S. Reducing avoidable chest pain admissions and implementing high-sensitivity troponin testing. *BMJ Open Qual.* (2019) doi:10.1136/bmjopen-2019-000629.
6. Pope, J. H. *et al.* Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N. Engl. J. Med.* (2000) doi:10.1056/NEJM200004203421603.
7. Ottani, F. *et al.* Percorso di valutazione del dolore toracico: Valutazione dei requisiti di base per l'implementazione negli ospedali Italiani. *Giornale Italiano di Cardiologia* (2009).
8. Stepinska, J. *et al.* Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* (2020) doi:10.1177/2048872619885346.
9. Hollander, J. & Chase, M. Evaluation of the adult with chest pain in the emergency department. *UpToDate* (2014).
10. Roffi, M. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

- persistent ST-segment elevation of . *European Heart Journal* (2016) doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
11. Thygesen, K. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* (2019) doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
 12. Lazzarin A., S. A. P. R. C. C. C. F. C. L. C. G. C. M. D. C. P. P. C. G. R. C. A. C. F. F. L. F. G. G. A. *Medicina interna sistematica*, VII edizione. *Edra Masson* (2015).
 13. Scalone, G., Niccoli, G. & Crea, F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European heart journal. Acute cardiovascular care* (2019) doi:10.1177/2048872618782414.
 14. Tamis-Holland, J. E. *et al.* Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* (2019) doi:10.1161/CIR.0000000000000670.
 15. Erbel, R. *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *European Heart Journal* (2014) doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
 16. Konstantinides, S. V. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal* (2020) doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
 17. Torbicki, A. *et al.* Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta. *G. Ital. Cardiol.* (2009).
 18. Ibanez, B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2018) doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
 19. Jaffe, A. S. *et al.* It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* (2000) doi:10.1161/01.CIR.102.11.1216.
 20. Apple, F. S. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clinical Chemistry* (2009) doi:10.1373/clinchem.2009.128363.
 21. Casagrande, I. *et al.* Proposal for the use in emergency departments of cardiac

- troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Emerg. Care J.* (2013) doi:10.4081/ecj.2013.e14.
22. Keller, T. *et al.* Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* (2009) doi:10.1056/NEJMoa0903515.
 23. Makam, A. N. & Nguyen, O. K. Use of cardiac biomarker testing in the emergency department. *JAMA Intern. Med.* (2015) doi:10.1001/jamainternmed.2014.5830.
 24. Bularga, A. *et al.* High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* (2019) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042866.
 25. Hamm, C. W. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
 26. Pickering, J. W. *et al.* Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart* (2016) doi:10.1136/heartjnl-2015-308505.
 27. Chapman, A. R. *et al.* High-sensitivity cardiac Troponin i and clinical risk scores in patients with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* (2018) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036426.
 28. Chapman, A. R. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation* (2017) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025021.
 29. Poldervaart, J. M. *et al.* Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int. J. Cardiol.* (2017) doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.080.
 30. Scirica, B. M. *et al.* Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. *Am. J. Cardiol.* (2002) doi:10.1016/S0002-9149(02)02468-2.

31. Pollack, C. V., Sites, F. D., Shofer, F. S., Sease, K. L. & Hollander, J. E. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad. Emerg. Med.* (2006) doi:10.1197/j.aem.2005.06.031.
32. Elbarouni, B. *et al.* Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am. Heart J.* (2009) doi:10.1016/j.ahj.2009.06.010.
33. Huang, W. *et al.* Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort. *Am. J. Cardiol.* (2016) doi:10.1016/j.amjcard.2016.07.029.
34. Akyuz, S. *et al.* Validity of the updated GRACE risk predictor (version 2.0) in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev. Port. Cardiol.* (2016) doi:10.1016/j.repc.2015.07.010.
35. Backus, B. E. *et al.* Chest pain in the emergency room: A multicenter validation of the heart score. *Crit. Pathw. Cardiol.* (2010) doi:10.1097/HPC.0b013e3181ec36d8.
36. Brady, W. & de Souza, K. The HEART score: A guide to its application in the emergency department. *Turkish Journal of Emergency Medicine* (2018) doi:10.1016/j.tjem.2018.04.004.
37. Laureano-Phillips, J. *et al.* HEART Score Risk Stratification of Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine* (2019) doi:10.1016/j.annemergmed.2018.12.010.
38. Mahler, S. A. *et al.* Identifying patients for early discharge: Performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int. J. Cardiol.* (2013) doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.010.
39. Than, M. *et al.* Development and validation of the emergency department assessment of chest pain score and 2h accelerated diagnostic protocol. *EMA - Emerg. Med. Australas.* (2014) doi:10.1111/1742-6723.12164.
40. Flaws, D. *et al.* External validation of the emergency department assessment of

- chest pain score accelerated diagnostic pathway (EDACS-ADP). *Emerg. Med. J.* (2016) doi:10.1136/emmermed-2015-205028.
41. J., S. *et al.* Comparison of accelerated diagnostic pathways for emergency department chest pain risk stratification. *Acad. Emerg. Med.* (2018) doi:10.1111/acem.13424 LK -
<http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=15532712&id=doi:10.1111%2Facem.13424&atitle=Comparison+of+accelerated+diagnostic+pathways+for+emergency+department+chest+pain+risk+stratification&stitle=Acad.+Emerg.+Med.&title=Academic+Emergency+Medicine&volume=25&issue=&spage=S55&epage=&aulast=Stopyra&aufirst=Jason&aunit=J.&aufull=Stopyra+J.&coden=&isbn=&pages=S55-&date=2018&aunit1=J&aunitm=>
 42. Yang, S. M., Chan, C. H. & Chan, T. N. HEART pathway and Emergency Department Assessment of Chest Pain Score–Accelerated Diagnostic Protocol application in a local emergency department of Hong Kong: An external prospective validation study. *Hong Kong J. Emerg. Med.* (2020) doi:10.1177/1024907918812321.
 43. Valadkhani, S., Jalili, M., Hesari, E. & Mirfazaelian, H. Validation of the North American Chest Pain Rule in Prediction of Very Low-Risk Chest Pain; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg. (Tehran, Iran)* (2017) doi:10.22037/emergency.v5i1.12325.
 44. Christenson, J. *et al.* A clinical prediction rule for early discharge of patients with chest pain. *Ann. Emerg. Med.* (2006) doi:10.1016/j.annemergmed.2005.08.007.
 45. Cullen, L. *et al.* The new Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: An external validation study. *Am. J. Emerg. Med.* (2014) doi:10.1016/j.ajem.2013.10.021.
 46. Gibler, W. B. *et al.* A Rapid Diagnostic and Treatment Center for Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* (1995) doi:10.1016/S0196-0644(95)70347-0.
 47. Natsui, S. *et al.* Evaluation of Outpatient Cardiac Stress Testing After Emergency Department Encounters for Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann. Emerg. Med.* (2019) doi:10.1016/j.annemergmed.2019.01.027.

48. Roifman, I. *et al.* Clinical Effectiveness of Cardiac Noninvasive Diagnostic Testing in Patients Discharged From the Emergency Department for Chest Pain. *J. Am. Heart Assoc.* (2019) doi:10.1161/JAHA.119.013824.
49. Gordon, J., Miller, G. & Pan, Y. Ordering chest X-rays in Australian general practice. *Aust. Fam. Physician* (2015).
50. Lancellotti, P. *et al.* The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* (2015) doi:10.1093/ehjci/jeu210.
51. Parato, V. M. *et al.* Resting echocardiography for the early detection of acute coronary syndromes in chest pain unit patients. *Echocardiography* (2010) doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01166.x.
52. Kansal, M., Kessler, C. & Frazin, L. Hand-Held echocardiogram does not aid in triaging chest pain patients from the emergency department. *Echocardiography* (2009) doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00873.x.
53. Sabia, P. *et al.* Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. in *Circulation* (1991).
54. Kontos, M. C., Diercks, D. B. & Kirk, J. D. Emergency Department and office-based evaluation of patients with chest pain. in *Mayo Clinic Proceedings* (2010). doi:10.4065/mcp.2009.0560.
55. Montalescot, G. *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* (2013) doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
56. Shah, B. N. *et al.* Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: Mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ. Cardiovasc. Imaging* (2013) doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.980797.
57. Sicari, R. *et al.* Stress echocardiography expert consensus statement. in *European Journal of Echocardiography* (2008). doi:10.1093/ejechocard/jen175.

58. Gaibazzi, N., Reverberi, C. & Badano, L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise- electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am. J. Cardiol.* (2011) doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.066.
59. Bohnen, S. *et al.* Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* (2017) doi:10.1093/ehjci/jex007.
60. Patankar, G. R., Choi, J. W. & Schussler, J. M. Reverse takotsubo cardiomyopathy: Two case reports and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* (2013) doi:10.1186/1752-1947-7-84.
61. Min, J. K. & Shaw, L. J. Noninvasive diagnostic and prognostic assessment of individuals with suspected coronary artery disease: coronary computed tomographic angiography perspective. *Circulation. Cardiovascular imaging* (2008) doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.823807.
62. Douglas, P. S. *et al.* Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* (2015) doi:10.1056/NEJMoa1415516.
63. Newby, D. *et al.* CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): An open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* (2015) doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
64. Hoffmann, U. *et al.* Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N. Engl. J. Med.* (2012) doi:10.1056/NEJMoa1201161.
65. Ayaram, D. *et al.* Triple Rule-out computed tomographic angiography for chest pain: A diagnostic systematic review and meta-analysis. in *Academic Emergency Medicine* (2013). doi:10.1111/acem.12210.
66. Halpern, E. J. Triple-rule-out CT angiography for evaluation of acute chest pain and possible acute coronary syndrome. *Radiology* (2009) doi:10.1148/radiol.2522082335.
67. Hoffmann, U. *et al.* Coronary Computed Tomography Angiography for Early Triage of Patients With Acute Chest Pain. The ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction

- using Computer Assisted Tomography) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2009) doi:10.1016/j.jacc.2009.01.052.
68. Vrints, C. J. Update on the emergency department diagnosis and risk stratification of acute chest pain. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care* (2020) doi:10.1177/2048872620906939.
69. Leite, L. *et al.* Chest pain in the emergency department: Risk stratification with Manchester triage system and HEART score. *BMC Cardiovasc. Disord.* (2015) doi:10.1186/s12872-015-0049-6.
70. Schull, M. J., Vermeulen, M. J. & Stukel, T. A. The Risk of Missed Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Associated With Emergency Department Volume. *Ann. Emerg. Med.* (2006) doi:10.1016/j.annemergmed.2006.03.025.
71. Moy, E., Barrett, M., Coffey, R., Hines, A. L. & Newman-Toker, D. E. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: variation by patient and facility characteristics. *Diagnosis* (2014) doi:10.1515/dx-2014-0053.
72. D.A., K. *et al.* Emergency physicians' fear of malpractice in evaluating patients with possible acute cardiac ischemia. *Annals of Emergency Medicine* (2005).
73. Avigni, N. *et al.* Dolore toracico in Pronto Soccorso: Utilità di un modello di gestione modificato rispetto alle indicazioni ANMCO-SIMEU. *G. Ital. Cardiol.* (2011) doi:10.1714.643.7502.
74. Roche, T. *et al.* Review article: Diagnostic accuracy of risk stratification tools for patients with chest pain in the rural emergency department: A systematic review. *EMA - Emergency Medicine Australasia* (2016) doi:10.1111/1742-6723.12622.
75. Giannitsis, E., Kehayova, T., Vafaie, M. & Katus, H. A. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Chem.* (2011) doi:10.1373/clinchem.2010.161265.
76. Hachey, B. J. *et al.* Trends in Use of Biomarker Protocols for the Evaluation of Possible Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* (2017) doi:10.1161/JAHA.117.005852.

77. Martínez-Sellés, M. *et al.* Chest Pain in the Emergency Department: Incidence, Clinical Characteristics, and Risk Stratification. *Rev. Española Cardiol. (English Ed.)* (2008) doi:10.1016/s1885-5857(08)60256-x.
78. Christ, M. *et al.* Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department. *Am. J. Med.* (2010) doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.015.
79. Pickering, J. W. *et al.* Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin t measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* (2017) doi:10.7326/M16-2562.
80. Glavan, B., Shewakramani, S. & Hollander, J. E. Incomplete data reporting in studies of emergency department patients with potential acute coronary syndromes using troponins. *Acad. Emerg. Med.* (2003) doi:10.1197/S1069-6563(03)00312-9.
81. Mumford, A. D., Warr, K. V., Owen, S. J. & Fraser, A. G. Delays by patients in seeking treatment for acute chest pain: Implications for achieving earlier thrombolysis. *Postgrad. Med. J.* (1999) doi:10.1136/pgmj.75.880.90.
82. Wechkunanukul, K., Grantham, H. & Clark, R. A. Global review of delay time in seeking medical care for chest pain: An integrative literature review. *Australian Critical Care* (2017) doi:10.1016/j.aucc.2016.04.002.
83. Januzzi, J. L. & McCarthy, C. P. Evaluating Chest Pain in the Emergency Department: Searching for the Optimal Gatekeeper*. *Journal of the American College of Cardiology* (2018) doi:10.1016/j.jacc.2017.11.065.
84. Lyon, R., Morris, A. C., Caesar, D., Gray, S. & Gray, A. Chest pain presenting to the Emergency Department-to stratify risk with GRACE or TIMI? *Resuscitation* (2007) doi:10.1016/j.resuscitation.2006.11.023.
85. Granger, C. B. *et al.* Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.* (2003) doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
86. Kline, J. A. *et al.* Pretest probability assessment derived from attribute matching. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* (2005) doi:10.1186/1472-6947-5-26.

87. Than, M. *et al.* What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department? A clinical survey. *Int. J. Cardiol.* (2013) doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.171.
88. Poldervaart, J. M. *et al.* Effect of using the HEART score in patients with chest pain in the emergency department: A Stepped-wedge, cluster randomized trial. *Ann. Intern. Med.* (2017) doi:10.7326/M16-1600.
89. Fernando, S. M. *et al.* Prognostic Accuracy of the HEART Score for Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Patients Presenting With Chest Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine* (2019) doi:10.1111/acem.13649.
90. Ljung, L. *et al.* A Rule-Out Strategy Based on High-Sensitivity Troponin and HEART Score Reduces Hospital Admissions. *Ann. Emerg. Med.* (2019) doi:10.1016/j.annemergmed.2018.11.039.
91. Sakhnini, A. & Bisharat, N. Practice behavior of emergency department physicians caring for patients with chest pain. *American Journal of Emergency Medicine* (2019) doi:10.1016/j.ajem.2018.11.039.
92. Anderson, J. L. *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2007) doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028.
93. Chew, D. P. *et al.* A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department with High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation* (2019) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891.
94. Lindahl, B. *et al.* Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. *Eur. Heart J.* (1997) doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015341.
95. Prejean, S. P., Din, M., Reyes, E. & Hage, F. G. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the

- management of acute coronary syndromes in patients presenting without persiste. *Journal of Nuclear Cardiology* (2018) doi:10.1007/s12350-017-1137-z.
96. Thiruganasambandamoorthy, V. *et al.* Use of conventional cardiac troponin assay for diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction: ‘The Ottawa Troponin Pathway’. *PLoS One* (2020) doi:10.1371/journal.pone.0226892.
 97. Hsia, R. Y., Hale, Z. & Tabas, J. A. A national study of the prevalence of life-threatening diagnoses in patients with chest pain. *JAMA Internal Medicine* (2016) doi:10.1001/jamainternmed.2016.2498.
 98. Wertli, M. M. *et al.* Non-cardiac chest pain patients in the emergency department: Do physicians have a plan how to diagnose and treat them? A retrospective study. *PLoS One* (2019) doi:10.1371/journal.pone.0211615.
 99. Pedersen, C. K. *et al.* Chest pain in the ambulance; Prevalence, causes and outcome- a retrospective cohort study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* (2019) doi:10.1186/s13049-019-0659-6.
 100. Kwok, C. S. *et al.* Non-specific chest pain and subsequent serious cardiovascular readmissions. *Int. J. Cardiol.* (2019) doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.001.
 101. Hickam, D. H., Sox, H. C. & Sox, C. H. Systematic bias in recording the history in patients with chest pain. *J. Chronic Dis.* (1985) doi:10.1016/0021-9681(85)90012-8.
 102. Lau, J. *et al.* Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: A systematic review of the accuracy and clinical effect of current technologies. *Ann. Emerg. Med.* (2001) doi:10.1067/mem.2001.114903.
 103. Shamim, S., McCrary, J., Wayne, L., Gratton, M. & Bogart, D. B. Electrocardiographic findings resulting in inappropriate cardiac catheterization laboratory activation for ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* (2014) doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.05.01.
 104. Hollander, J. E., Than, M. & Mueller, C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting with Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation* (2016) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021886.
 105. Thygesen, K. *et al.* How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac

- care. *European Heart Journal* (2012) doi:10.1093/eurheartj/ehs154.
106. Haaf, P. *et al.* High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* (2012) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100867.
 107. Gimenez, M. R. *et al.* Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin i vs. T for the early diagnosis of acutemyocardial infarction. *Eur. Heart J.* (2014) doi:10.1093/eurheartj/ehu188.
 108. Hermann, L. K., Weingart, S. D., Duvall, W. L. & Henzlova, M. J. The Limited Utility of Routine Cardiac Stress Testing in Emergency Department Chest Pain Patients Younger Than 40 Years. *Ann. Emerg. Med.* (2009) doi:10.1016/j.annemergmed.2009.01.006.
 109. Hermann, L. K. *et al.* Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern. Med.* (2013) doi:10.1001/jamainternmed.2013.850.
 110. Wnorowski, A. M. & Halpern, E. J. Diagnostic yield of triple-rule-out CT in an emergency setting. *Am. J. Roentgenol.* (2016) doi:10.2214/AJR.15.15717.
 111. Burris, A. C., Boura, J. A., Raff, G. L. & Chinnaiyan, K. M. Triple Rule Out Versus Coronary CT Angiography in Patients with Acute Chest Pain Results from the ACIC Consortium. *JACC Cardiovasc. Imaging* (2015) doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.023.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il relatore di questa tesi, il professor Gianluca Moroncini, per la disponibilità e la cortesia dimostrate durante la stesura del lavoro.

Colgo l'occasione per manifestare profonda gratitudine al dottor Aldo Salvi e alla dottoressa Cinzia Nitti per la professionalità, l'attenzione e l'aiuto fornitomi, senza i quali questo progetto non avrebbe preso vita.

Un sentito ringraziamento va a Francesca per il suo indispensabile aiuto in ogni singolo momento di progettazione e stesura del lavoro e per la sua gentilezza e disponibilità, oltre che per i suoi preziosi consigli.

Non posso fare a meno di ringraziare i miei genitori che, nonostante le inevitabili incomprensioni, mi sono sempre stati accanto e non mi hanno fatto mai mancare il loro sostegno durante tutti questi anni.

Un grazie speciale a mio fratello Simone, il mio punto di riferimento, per il supporto, l'incoraggiamento e la sua costante presenza.

Un pensiero alla fine di questo percorso va certamente a Betta, Sofia, Lucia, Beatrice e Silvia, con cui ho condiviso le risate, l'entusiasmo, ma anche le fatiche che questo corsi di studi richiedeva.

Un ringraziamento particolare va a Michela, la persona su cui, durante questi anni, ho sempre saputo di poter contare.

Dedico, infine, questo lavoro a mia Nonna Elsa, forse una delle mie più grandi sostenitrici in questi sei anni di università.