- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

Rassegne

È realizzabile una strategia operativa più efficace per la gestione in urgenza del paziente con dolore toracico acuto?

Matteo Cassin, Luigi P. Badano, Lucia Solinas, Franco Macor, Claudio Burelli, Francesco Antonini-Canterin, Piero Cappelletti*, Daniela Rubin*, Pietro Tropeano**, Luigi Deganuto**, GianLuigi Nicolosi

*Unità Operativa di Cardiologia-ARC, *Dipartimento di Medicina di Laboratorio, **Unità Operativa di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone*

Key words:
Chest pain; Cardiology.

Patients with acute chest pain are a common problem and a difficult challenge for clinicians. In the United States more than 5 million patients are examined in the Emergency Department on a yearly basis, at a cost of 6 billion dollars.

In the CHEPER registry the prevalence of patients with chest pain in the Emergency Department was 5.3%. Similarly, in 1997 at our institution the prevalence was 4.8%.

Only 50% of the patients are subsequently found to have cardiac ischemia as the cause of their symptoms and 50-60% of them showed a non-diagnostic electrocardiogram (ECG). Twenty-five-50% of chest pain patients are not appropriately admitted to the hospital and despite this conservative approach, acute myocardial infarction is misdiagnosed up to 8% of patients with acute chest pain who are released from the Emergency Department without further evaluation, accounting for approximately 20% of Emergency Department malpractice in the United States.

Important diagnostic information is covered by the patient's medical history, physical examination, and ECG, but often this approach is inadequate for a definitive diagnosis.

Creatine kinase (CK) and CK isoenzyme – cardiac muscle subunit (CK-MB) – are traditionally obtained in the Emergency Department in patients admitted for suspected acute coronary syndrome. Mass measurements of CK-MB have improved sensitivity and specificity, and to date this is the gold standard test for diagnosis of acute myocardial infarction.

CK-MB, however, is not a perfect marker because it is not totally cardiac specific and does not identify patients with unstable angina and minimal myocardial damage. There are no controlled clinical impact trials showing that these tests are effective in deciding whether to discharge or to appropriately admit the patient with suspected acute coronary syndrome.

Relevant investigative interest has recently been focused on new markers for myocardial injury, including myoglobin, cardiac troponins T and I.

Myoglobin, a sensitive but not specific marker for cardiac damage, increases earlier than CK-MB and cardiac troponins. It should be used early after symptom onset and in conjunction with a more specific marker of myocardial damage.

Cardiac troponins T and I are highly specific markers for cardiac damage, rise parallel to CK-MB and remain elevated longer, up to 5 to 9 days. They are useful for detection of less severe degrees of myocardial injury, which may occur in several patients with unstable angina who are at higher risk of cardiac events. Recent studies suggest that cardiac troponins have good diagnostic performance and prognostic value in the heterogeneous population of patients seen in the Emergency Department with acute chest pain.

Despite these promising data, several analytical and interpretative problems in the routine use of cardiac troponins must be solved.

Incremental value of echocardiography in acute chest pain patients is still uncertain. Echocardiography can be recommended as an adjunctive test if readily available during acute chest pain or prolonged pain, especially in patients without previous myocardial infarction.

Rest myocardial radionuclide imaging has been studied in the Emergency Department setting and although the overall diagnostic performance and prognostic value of sestamibi has been found to be promising, it is not suitable, in our country, for extensive clinical use.

ECG exercise stress test in the Emergency Department population has been shown to be safe and it has a good negative predictive value for cardiac events.

It should be recommended that any institution identify specific and shared protocol and strategies for management of patients with chest pain. These should include basal clinical evaluation, serial ECG and the use of specific and sensitive myocardial markers. Adjunctive tests, such as echocardiography, nuclear studies and stress tests should be employed when indicated taking into account local facilities.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 186-201)

Ricevuto il 25 novembre 1999; accettato l'8 dicembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Matteo Cassin

Unità Operativa di Cardiologia-ARC Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli" Via Montereale, 24 33170 Pordenone E-mail: mat54@iol.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

Introduzione

La gestione clinica dei pazienti con dolore toracico acuto è piuttosto complessa con notevoli implicazioni medico-legali, organizzative ed economiche. La difficoltà della valutazione, in situazioni d'urgenza, dei pazienti con dolore toracico di incerta origine è dovuta al fatto che più del 50% di coloro che si presentano in Dipartimento di Emergenza (DE) con sintomi tipici non ha una sindrome coronarica acuta (SCA)[1], e circa il 50-65% di coloro in cui sarà diagnosticato un infarto miocardico acuto non presenta alterazioni diagnostiche all'elettrocardiogramma (ECG) iniziale[2-6]. È stato, infatti, dimostrato che i dati clinici ed ECG rilevabili all'ingresso del paziente in DE hanno bassa sensibilità (18-65%) e bassa specificità (69%) per SCA[7-11].

Negli Stati Uniti, più del 40% delle visite effettuate in DE per dolore toracico di incerta origine sono seguite da ricovero ospedaliero[12,13]. Infatti, a causa dell'elevata possibilità di errore e delle relative sequele medico-legali, molti medici attuano una politica conservativa di ricovero con il risultato di un eccesso di ricoveri inappropriati (pazienti senza patologia cardiaca acuta) in terapia intensiva[14,15]. Solo in una piccola percentuale dei pazienti ricoverati sarà diagnosticata una SCA quale l'infarto miocardico acuto o l'angina instabile[16,17]. Negli Stati Uniti si stima che il 25-50% dei ricoveri potrebbero essere evitati se fosse adottata una strategia operativa più efficace per il triage del paziente con dolore toracico.

L'inadeguatezza degli attuali metodi per il triage di questi pazienti ha quindi determinato una pratica clinica ad alto costo, ma, nonostante questo, a relativamente bassa efficacia per cui nel 2-8% dei pazienti dimessi dal DE sarà successivamente riscontrato un infarto miocardico acuto[8,15,18-20]. Questo dato è ancora più eclatante tenendo conto del fatto che i pazienti dimessi dal DE con infarto miocardico acuto hanno una mortalità quasi doppia (15-20%) rispetto a quelli ricoverati[18,19]. L'erronea dimissione dei pazienti con infarto miocardico acuto rappresenta il 20% delle cause medico-legali contro i medici dei DE degli Stati Uniti[21], dove le visite nei DE per la valutazione del dolore toracico sono superiori a 5 milioni/anno. L'insieme di questi problemi giustifica la necessità di trovare modelli gestionali che migliorino il rapporto costo/efficacia di quelli attuali per il triage di questi pazienti. Tali modelli dovrebbero avere l'obiettivo di permettere la rapida e sicura diagnosi di SCA, utilizzando percorsi diagnostico-terapeutici efficaci che sfruttino al meglio le strutture operative cardiologiche e le risorse disponibili. Tali modelli gestionali dovranno necessariamente essere rapportati alla tipologia dei singoli ospedali con un protocollo di base ritenuto indispensabile (ECG, anamnesi, esame obiettivo e adeguato periodo di osservazione con determinazioni seriate dei marker di danno miocardico), comune a tutti i livelli strutturali. Ulteriori valutazioni strumentali a più alto contenuto tecnologico saranno eventualmente utilizzate su specifica indicazione[22].

In questo contesto sono stati analizzati alcuni dati della realtà italiana sulla prevalenza del dolore toracico in DE ed esaminati i punti di forza e di debolezza delle più comuni metodiche utilizzate per la diagnosi di SCA nel triage in DE del paziente con dolore toracico acuto. È stato anche delineato un possibile algoritmo operativo sulla base delle evidenze desunte dalla letteratura.

Stima della prevalenza del dolore toracico acuto in Dipartimento di Emergenza nella realtà italiana

Secondo i dati del Ministero della Sanità relativi all'anno 1996, in quell'anno in Italia sono state effettuate 37 444 dimissioni con diagnosi "dolore toracico" (DRG 143) che hanno necessitato di una degenza media di 4.2 giorni (il 43.4% dei pazienti ha avuto una degenza > 4 giorni) con una spesa stimata di Lit. 99 510 138 000.

Tuttavia i pazienti ricoverati per "dolore toracico" sono solo una parte del problema. Per valutare la prevalenza della richiesta di visite cardiologiche in DE per dolore toracico acuto, abbiamo analizzato retrospettivamente l'attività cardiologica del 1997 relativa al nostro DE (Azienda Ospedaliera di rilievo regionale dotato di 750 posti letto, con bacino d'utenza di circa 270 000 persone).

Il DE della nostra Azienda Ospedaliera è strutturato in tre settori: internistico (con 10 posti letto di Medicina d'Urgenza), chirurgico e ortopedico. La nostra Unità Operativa di Cardiologia si configura, secondo la classificazione ANMCO, come struttura di II livello essendo dotata di degenza cardiologica, Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC), laboratorio di emodinamica e cardiologia nucleare. L'organizzazione della nostra Azienda Ospedaliera non prevede turno cardiologico aggiuntivo 24/24 ore a specifica localizzazione presso il DE, ma il cardiologo di guardia in UTIC è sempre disponibile alle chiamate secondo le priorità stabilite nelle varie situazioni (coinvolgimento immediato e diretto o sollecito e diretto).

In totale, nel 1997 i colleghi del Pronto Soccorso internistico hanno eseguito 19 951 consulenze urgenti. Per la gestione clinica di questi pazienti sono state richieste 2407 consulenze cardiologiche urgenti (12% del totale delle prestazioni internistiche). Si trattava nel 60% di pazienti di sesso maschile, la cui età media era 68 anni (range 26-94 anni). Di questi 2407 pazienti, il 43.7% (1051 pazienti) è stato dimesso direttamente dal DE, 492 dei quali dopo un breve periodo di osservazione; il 24% (583 pazienti) è stato immediatamente ricoverato in UTIC per cardiopatia acuta; il 22% (532 pazienti) è stato ricoverato in Medicina d'Urgenza o reparto medico; il 10% (241 pazienti) è stato ricoverato in degenza cardiologica. I dati sono riassunti nella tabella I.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

Tabella I. Attività nel Dipartimento di Emergenza nel 1997 (Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli" di Pordenone).

Visite internistiche urgenti	19 951
Visite cardiologiche urgenti	2407 (12%)
Dimessi	1051 (48%)
- senza osservazione	559
- dopo osservazione	492
Ricovero in UTIC	583 (24%)
Ricovero in cardiologia	241 (10%)
Ricovero in medicina d'urgenza o reparto medico	532 (22%)

Tabella II. Motivi della richiesta di visita cardiologica in Dipartimento di Emergenza in 1336 pazienti consecutivi in cui la consulenza non determinò ricovero in degenza cardiologica.

Motivo della richiesta	N. pazienti
Dolore toracico	573 (43%)
Cardiopalmo (aritmie)*	381 (28%)
Scompenso cardiaco	182 (14%)
Altro	200 (15%)

* nel 70% dei casi le aritmie erano sopraventricolari, nei restanti casi si trattava di aritmie ventricolari semplici.

Dei 1583 pazienti la cui consulenza non determinò il ricovero in degenza cardiologica abbiamo analizzato i motivi della richiesta di consulenza cardiologica (Tab. II) e tipologia delle prestazioni cardiologiche strumentali utilizzate per la conferma o esclusione della diagnosi di cardiopatia acuta (Tab. III). I dati si riferiscono al sottogruppo di 1336 pazienti i cui dati clinici erano inseriti nel database del nostro sistema informatico.

Nella nostra realtà, il totale delle consulenze per dolore toracico (infarti miocardici, angine instabili confermate, dolori toracici di origine non chiara) è simile a quello riportato nel registro internazionale multicentrico sul dolore toracico[23] e superiore a quello rilevato nei DE di grosse Aziende Ospedaliere del Centro[24] e del Nord Italia[25] (Tab. IV).

Tabella III. Tipologia e numero di esami cardiologici strumentali utilizzati per la gestione di 1336 pazienti consecutivi giunti in Dipartimento di Emergenza per consulenza cardiologica urgente e successivamente non ricoverati in degenza cardiologica.

Tipo di esame strumentale	N. esami
Ecocardiogramma	491 (37%)
Test da sforzo	266 (20%)
ECG dinamico secondo Holter	157 (12%)
Doppler vascolare	137 (10%)
Totale	1051

Tabella IV. Richiesta di visita cardiologica per dolore toracico acuto non traumatico in Dipartimento di Emergenza (DE) nella realtà italiana del 1997.

Azienda Ospedaliera	Visite cardiologiche in DE per dolore toracico acuto (percentuale sulle visite internistiche totali)
"S. Maria degli Angeli", Pordenone	969 (4.8%)
Niguarda, Milano[25]	733 (2.6%)
S. Giovanni Addolorata, Roma*	1252 (2.4%)
S. Camillo-Forlanini, Roma[24]	765 (1.6%)

* comunicazione al Convegno "Il dolore toracico in Pronto Soccorso" (Pordenone, 6 febbraio 1999).

Revisione dei dati della letteratura relativi all'utilità delle metodiche diagnostiche nel triage in Dipartimento di Emergenza dei pazienti con dolore toracico acuto

I punti di forza ed i limiti delle principali metodiche utilizzate per il triage in DE dei pazienti con dolore toracico acuto non traumatico sono riassunti in tabella V.

Elettrocardiogramma standard. L'ECG è una metodica rapidamente utilizzabile, ampiamente disponibile, poco costosa, a bassa tecnologia, utilizzabile per lo screening di massa al fine di evidenziare la presenza di SCA nell'ampio gruppo di persone che giungono in DE lamentando dolore toracico acuto, e dotata di discreta sensibilità e specificità per distinguere, tra i pazienti con SCA, quelli a basso ed alto rischio di eventi[26]. L'accuratezza diagnostica della metodica non è ideale, essendo elevata per l'infarto miocardico acuto e piuttosto bassa per l'angina instabile[27]. La sensibilità e specificità dell'ECG dipendono dal criterio scelto per valutarne la positività. Utilizzando criteri più restrittivi (sopra o sottoslivellamento del tratto ST o alterazioni dell'onda T di nuova insorgenza) la sensibilità è circa 61% e la specificità 95%. Utilizzando criteri più estensivi (anomalie non specifiche di ST o T, oppure alterazioni ischemiche anche già presenti in precedenti tracciati) la sensibilità sale al 99% a scapito della specificità che scende al 23%[28,29]. La sensibilità dell'ECG può essere incrementata se chi interpreta il tracciato è un cardiologo piuttosto che un internista del DE, e dalla disponibilità di un precedente ECG per confronto[28,30]. La disponibilità di un ECG effettuato durante la fase preospedaliera, da confrontare con il tracciato eseguito all'arrivo in DE, aumenta la sensibilità dell'ECG per la SCA da 80 a 87% e ne riduce la specificità da 60 a 50%[31].

Un ECG normale ha un alto valore predittivo negativo per l'infarto miocardico acuto[28,29,32], ma bisogna tener presente che il 10-20% dei pazienti con dolore toracico acuto ed ECG non diagnostico può sviluppare infarto miocardico nelle ore successive[2-5]. L'ECG deve

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

Tabella V. Punti a favore e contro delle più comuni metodiche utilizzate per la diagnosi di sindrome coronarica acuta durante il triage del paziente che giunge in Dipartimento di Emergenza con dolore toracico acuto non traumatico.

Esame strumentale	Pro	Contro
Marker biochimici		
CK-MB	Sensibilità; disponibilità; basso costo	Marker indiretto di danno miocardico; non organo-specifico; tardiva comparsa nel siero
cTn	Sensibilità; specificità; valore prognostico	Tardiva comparsa nel siero; kit di analisi non standardizzati
Mioglobina	Sensibilità; rapida comparsa nel siero	Non organo-specifico
Elettrocardiogramma	Rapida comparsa delle alterazioni; definitivo se "positivo" e persistente	Bassa sensibilità; influenzato da alterazioni preesistenti o anomalie croniche della ripolarizzazione
Ecocardiogramma	Rapida comparsa delle alterazioni della cinetica regionale; diagnosi differenziale; valutazione emodinamica	Rapida scomparsa o assenza di alterazioni di cinetica in presenza di necrosi limitate; influenzato da alterazioni preesistenti; richiede operatori esperti; finestre acustiche
Scintigrafia con Tc99m	Sensibilità; valore prognostico	Costo; tempo; richiede operatori esperti
Testo da sforzo	Rileva ischemia miocardica inducibile anche in pazienti con coronaropatia stabile	Ridotta sensibilità e specificità; costo; potenzialmente pericoloso in pazienti instabili

CK = creatinchinasi; cTn = troponina cardiaca; Tc99m = tecnezio-99m.

essere ovviamente considerato come supplemento del giudizio clinico. La raccomandazione è che l'ECG continui ad essere utilizzato nella valutazione standard dei pazienti che giungono in DE lamentando un dolore toracico acuto[27,33]. La valutazione ECG dovrebbe comprendere controlli seriati nel tempo e dovrebbe essere eseguita anche nei giovani e nei casi francamente atipici.

Algoritmi clinici computerizzati. Per ottenere un più efficace triage in DE sono stati sviluppati alcuni algoritmi al fine di distinguere i pazienti con infarto miocardico acuto o angina instabile da quelli con dolore toracico ad eziologia non cardiaca[6,14,30,34]. Si tratta di strumenti, basati su modelli matematici, che elaborano i dati clinici del paziente (anamnesi, presenza e numero di fattori di rischio cardiovascolare, esame obiettivo ed ECG) rilevati dal medico all'ingresso del paziente in DE per ottenere una stima della probabilità della presenza di una reale SCA. Esperienze preliminari di utilizzo di questi algoritmi nel processo decisionale medico hanno dimostrato che il loro impiego non ha modificato il numero di ricoveri in UTIC di pazienti con SCA o il numero di pazienti inappropriatamente dimessi dal DE, mentre erano ridotti del 30% i ricoveri inappropriati di pazienti senza SCA.

Il limite maggiore di alcuni di questi programmi è che sono stati progettati per identificare i pazienti con infarto miocardico acuto escludendo quelli con angina instabile che rappresentano circa il 30% dei pazienti che arrivano in DE con dolore toracico acuto e che sono ad alto rischio di eventi[6,14,28]. Inoltre, la sicurezza e l'efficacia di questi algoritmi non è mai stata validata nella pratica clinica routinaria[27].

Marker bioumorali. I marker bioumorali di danno miocardico assumono grande importanza in quei pazienti in cui l'ECG e la storia clinica non sono dirimenti per la diagnosi. Le caratteristiche di un marker ideale di danno miocardico sono la sua presenza in alta concentrazione nel miocardio, ma non negli altri tessuti, il suo rapido rilascio dopo il danno in proporzione all'entità della lesione, la sua prolungata persistenza nel sangue che consenta una finestra diagnostica conveniente ma non troppo lunga, tale da compromettere la possibilità di diagnosticare la recidiva infartuale.

Sebbene non esista un marker bioumorale ideale, attualmente sono disponibili in clinica alcuni marker, che possono essere utilizzati nel corretto triage dei pazienti che giungono in DE con dolore toracico acuto.

Creatinchinasi e creatinchinasi-MB. Il marker da più tempo studiato è la creatinchinasi (CK) presente in tutti i tessuti muscolari e il suo isoenzima MB (CK-MB) caratteristico del muscolo striato. Il CK-MB può essere dosato come attività enzimatica (misurata in UI/l) o come massa di proteina (misurata in ng/l). Il CK-MB massa, misurato con metodica rapida, analiticamente sensibile e specifica e non dipendente dall'inibizione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

dell'attività enzimatica nel siero, è diventato il marker di scelta per la diagnosi di infarto miocardico acuto[1,35-38].

La sensibilità del CK-MB è massima tra la sesta e la decima ora.

È stata spesso sottolineata l'aspecificità di CK-MB che aumenta per attività fisica, per danni muscolari traumatici, iniezioni intramuscolari, miopatie, ipotiroidismo, tumori, *post partum* e nei neonati e bambini[39-41]. Alla relativa specificità di CK-MB, per il triage dei pazienti che si presentano in DE con dolore toracico acuto, si aggiunge anche la sua scarsa sensibilità in coloro che vi arrivano entro 6 ore dall'insorgenza del dolore e in quelli che si presentano oltre le 48-72 ore[42]. La sua determinazione inoltre non ha valore incrementale per la valutazione del rischio di eventi nei pazienti con angina instabile. La necessità di una diagnosi precoce e di marker più specifici di danno miocardico ha portato alla ricerca di nuovi marker biochimici come la mioglobina e le troponine.

Mioglobina. La mioglobina è un marker sensibile di danno miocardico. La sensibilità della determinazione della mioglobina nel siero sale dal 62% all'ingresso in DE sino al 100% dopo 3 ore, rispetto ai valori di 50 e 95%, rispettivamente, per il CK-MB[43-46].

Il problema della mioglobina, proteina presente in tutti i muscoli, è la bassa specificità come marker di danno miocardico, poiché i suoi livelli nel siero risultano aumentati sia nei traumi muscolari sia in corso di insufficienza renale[47]. Tuttavia, utilizzando il criterio del raddoppio del valore iniziale dopo 2 ore in misure seriali, la specificità può migliorare sino al 98%[48].

L'utilità del dosaggio della mioglobina nei pazienti che si presentano in DE con dolore toracico acuto è stata valutata in due studi. Il primo studio dimostrava l'elevato valore predittivo negativo per infarto miocardico acuto (83% all'ingresso e 100% dopo 2 ore) del marker mioglobina in una popolazione a basso rischio e a bassa prevalenza come è quella dei pazienti che si presentano in DE con dolore toracico acuto[49]. Il secondo, effettuato su 309 pazienti consecutivi giunti in DE con dolore toracico acuto, dimostrava che nei pazienti esaminati nelle prime ore dall'esordio dei sintomi la mioglobina era un marker migliore rispetto al CK-MB e alla troponina T (TnT) per escludere l'infarto miocardico acuto con un valore predittivo negativo massimo dell'89% tra le 3 e le 6 ore. Nelle ore seguenti il valore predittivo negativo della mioglobina si riduceva in confronto a quello del CK-MB, che saliva fino a 95% a 7 ore[50].

Dal punto di vista pratico, il dosaggio della mioglobina dovrebbe essere utilizzato solo nei pazienti con dolore toracico insorto da meno di 6 ore ed andrebbe associato ad un marker cardiospecifico[51,52].

Troponine. Il complesso troponinico, che regola l'interazione calcio-mediata tra actina e miosina, è localizzato sul filamento sottile dell'apparato contrattile ed è costituito da tre subunità: troponina C (TnC), TnT e troponina I (TnI). Mentre la TnC è comune al muscolo striato e a quello scheletrico, le troponine T ed I sono isoforme assolutamente cardiospecifiche e pertanto la loro presenza nel sangue è da interpretare sempre come patologica[53]. La loro origine esclusivamente miocardica spiega l'elevata specificità clinica[42,54,55].

Il tempo di rilascio delle troponine cardiache (cTn) è sovrapponibile a quello del CK-MB o leggermente più tardivo, secondo i diversi autori, ma la permanenza in circolo è più prolungata, fino a 7 giorni per la TnI e fino a 10-14 giorni per cTnT, in relazione alla localizzazione cellulare, alle modalità di rilascio e alle forme circolanti e misurabili[56,57].

Infatti, esiste un *pool* citoplasmatico di cTnI, pari a circa il 3% della cTnI totale, e di cTnT, pari al 6% della cTnT totale cardiaca. Il rilascio di questa frazione sosterrebbe il precoce incremento serico delle troponine, mentre il rilascio delle troponine derivanti dalla degradazione dell'apparato contrattile spiegherebbe la prolungata presenza nel siero per 1 settimana ed oltre.

Al protratto rilascio della TnT concorrerebbero i frammenti immunoreattivi che si formano nel sangue circolante dalla cTnT; ciò non avviene per la cTnI. Comunque la prolungata presenza nel siero consente anche la diagnosi tardiva di infarto del miocardio, ben dopo la normalizzazione di CK-MB[58].

L'incremento relativo è molto consistente (150 volte), confrontato con quello dei marcatori tradizionali (15 volte i valori basali per il CK-MB).

La sensibilità clinica va innalzandosi con il tempo dall'esordio dell'infarto miocardico: 30% a 2 ore e 100% a 6 ore[58,59].

L'utilizzo del dosaggio plasmatico delle cTn ha fatto emergere il concetto di "danno miocardico minimo" riferito alla condizione di angina instabile, in cui il solo segno di lesione miocardica è il riscontro di cTn in circolo. Studi istologici eseguiti in pazienti con angina instabile hanno dimostrato la presenza di necrosi cellulare focale nel miocardio distale alla coronaria colpevole. Tale lesione è spesso non rilevabile dalla misurazione di CK e CK-MB[17], ma può essere documentata dal dosaggio delle cTn, che possono essere rilevate nel 30-40% dei pazienti con angina instabile entro 6 ore dall'ultimo episodio di dolore[60-62]. Si ritiene che questo "danno miocardico minimo" sia dovuto all'embolizzazione periferica di trombi che si sono formati su placche aterosclerotiche instabili[47]. I livelli di cTnT nel sangue sarebbero proporzionali all'entità della formazione ed embolizzazione di tali trombi.

Il rilascio di cTnI o cTnT nei pazienti con angina instabile individua un gruppo di pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari (morte cardiaca o infarto miocardico) a breve termine, simile a quello dei pazienti con infarto miocardico acuto con riperfusione inefficace[60-65]. Il picco di cTnT durante le prime 24 ore fornisce il miglior indice prognostico, indipendentemente dal fatto che il paziente abbia angina instabile o infar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

to miocardico non Q[66]. Secondo alcuni autori[67] la combinazione di cTnT e test da sforzo pre-dimissione rappresenta un eccellente indice prognostico nelle sindromi coronariche instabili, secondo altri la miglior stratificazione del rischio si ha combinando l'ECG con i risultati del dosaggio della cTn[61,64]. Nei pazienti con ECG normale e cTn negativa il rischio di eventi cardiaci è estremamente basso[68].

Se il significato prognostico del rilascio di cTn in pazienti con SCA è sufficientemente accertato, più dibattuto rimane il problema della cTn per il triage in DE della popolazione generale che vi giunge con dolore toracico acuto. Hamm et al.[69] hanno valutato prospetticamente 773 pazienti con dolore toracico acuto insorto da meno di 12 ore, senza sopraslivellamento del tratto ST, comprensivi di pazienti con infarto miocardico acuto, angina instabile ed altro. A questi pazienti venivano eseguite almeno due determinazioni dei livelli plasmatici di cTnT e cTnI, una all'ingresso e l'altra a distanza di 4 o più ore in modo che almeno un test fosse eseguito 6 ore dopo l'esordio del dolore. Nel gruppo di pazienti con entrambi i test negativi l'incidenza di eventi cardiaci a 30 giorni era molto bassa (0.3% nei pazienti con cTnI negativa, con valore predittivo negativo di 99.7%, e 1.1% nei pazienti con cTnT negativa, con valore predittivo negativo di 98.9%). Nel sottogruppo di pazienti con ECG normale e cTnI negativa non ci fu nessun evento, mentre in quelli con ECG negativo e cTnT negativa ci fu un solo evento (0.3%). I risultati di questo studio suggeriscono la possibilità di utilizzare storia clinica, negatività dell'ECG e assenza di cTn nel siero per identificare, tra i pazienti che giungono in DE lamentando dolore toracico acuto, quelli a basso rischio di eventi. Occorre tuttavia sottolineare che nel gruppo dei pazienti con ST sottoslivellato l'incidenza di eventi era 2.8% per quelli con cTnT negativa e 1.4% per quelli con cTnI negativa.

Polanczyk et al.[70] hanno valutato il significato prognostico della cTnI in un gruppo eterogeneo di 1047 pazienti, complessivamente a più basso rischio di quelli studiati da Hamm et al.[69], giunti in DE con dolore toracico acuto di non chiara origine. Il valore predittivo positivo dei dosaggi patologici della cTnI, trattandosi di una popolazione a basso rischio complessivo, è più basso rispetto a quello riscontrato in gruppi a rischio maggiore. La sensibilità, specificità e valore predittivo positivo della cTnI per gli eventi maggiori in questa popolazione erano, rispettivamente, 47, 80, e 19%. All'analisi multivariata sono state selezionate quattro variabili correlate con gli eventi maggiori a 72 ore: 1) alterazioni ischemiche dell'ECG; 2) caratteristiche del dolore toracico; 3) pregressa angioplastica coronarica; e 4) sesso maschile. Nei pazienti senza queste variabili la positività della cTnI non era associata a rischio aumentato, ma in presenza di uno o più di queste, i pazienti con cTnI positiva avevano rischio doppio di eventi rispetto a quelli con cTnI negativa. A parità degli altri fattori, l'aumento della cTnI non era un fattore predittivo significativo nei pazienti con ECG normale, mentre, tra quelli con ECG ischemico, coloro che avevano anche dosaggi patologici di cTnI (> 0.4 ng) avevano un rischio di eventi 4.4 volte superiore rispetto a quelli con cTnI negativa. D'altro canto, la negatività della cTnI non è garanzia di prognosi buona, in quanto tra i 57 pazienti senza infarto miocardico acuto che ebbero eventi maggiori durante le 72 ore, solo il 26% aveva cTnI elevata nelle prime 24 ore. I dati suggeriscono che nel gruppo di pazienti a più basso rischio, la cTnI può essere utile nel sottogruppo con ECG ischemico, in cui identifica quelli a maggior rischio di eventi, mentre la sua utilità nei pazienti con ECG normale deve ancora essere chiarita.

È molto dibattuta in letteratura la scelta di utilizzare la cTnT o la cTnI per la valutazione di danno miocardico ischemico. Alcuni autori sostengono che la cTnT sia preferibile perché il suo picco nel siero è più precoce, più elevato e la sua positività più duratura[56,71]. Alcuni importanti studi (tra cui TRIM, GUSTO II) hanno dimostrato una maggiore capacità predittiva di eventi ischemici maggiori di cTnT rispetto a cTnI[72-74]. Tuttavia le differenze trascurabili della precocità, la maggiore disponibilità analitica di cTnI e l'equivalenza in metanalisi relative alla stratificazione del rischio in angina instabile[71,75,76] ne rendono l'utilizzo sufficientemente interscambiabile. La limitazione più importante di cTnT, relativa alla presenza in pazienti con insufficienza renale cronica, è stata superata nei test di seconda generazione dove è stato dimostrato che gli anticorpi monoclonali non riconoscono isoforme fetali riespresse. Ne consegue che i pazienti con insufficienza renale cronica e cTnT positiva sarebbero pazienti a rischio di eventi ischemici[77].

Nell'esame della letteratura e nella valutazione dei metodi va tenuto presente che esistono diverse metodiche per il dosaggio della cTnI (almeno nove) e due generazioni del metodo per la cTnT con livelli decisionali molto diversi tra loro. La mancata standardizzazione e le interferenze di proteolisi, ossidazione, fosforilazione ed altri eventi chimici, rendono ancor meno confrontabili i diversi metodi. Pertanto i livelli decisionali vanno validati localmente in relazione al metodo utilizzato e la valutazione diagnostica deve essere frutto di dosaggi seriati.

La varietà di sistemi diagnostici, la diversità nella selezione dei pazienti e della definizione di punto zero, la commistione di livelli decisionali ed intervalli di riferimento devono indurre alla massima cautela nei confronti dei livelli di cut-off riportati in letteratura.

Ecocardiogramma. Poco dopo l'insorgenza di ischemia miocardica, una delle prime alterazioni funzionali che si instaura è la riduzione della normale escursione endocardica e dell'ispessimento sistolico dei segmenti miocardici interessati. L'ecocardiografia, permettendo la visualizzazione diretta delle pareti ventricolari e della superficie endocardica, è la metodica più sensibi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

le e con il miglior rapporto costo/efficacia per la valutazione della cinetica regionale in pazienti con sospetta ischemia miocardica acuta[78-81]. Inoltre, l'ecocardiografia permette la diagnosi diretta di altre patologie cardiovascolari che possono essere causa di dolore toracico acuto e potenzialmente pericolose per la vita del paziente (dissezione aortica, embolia polmonare, stenosi aortica, pericardite)[24], o di complicanze di un eventuale infarto miocardico acuto (insufficienza mitralica o tricuspidale, disfunzione ventricolare, coinvolgimento ventricolare destro, trombosi endocavitaria, ecc.) e permette inoltre la valutazione dello stato emodinamico del paziente e della funzione globale dei ventricoli consentendo una più accurata scelta strategica e terapeutica. Queste possibilità diagnostiche, associate alla vasta diffusione della metodica ed alla sua disponibilità al letto del paziente hanno contribuito a creare grande interesse per il suo utilizzo in DE.

Sasaki et al.[82], in 46 pazienti senza pregressi infarti miocardici, valvulopatie o cardiomiopatie, giunti in DE per dolore toracico, ECG non diagnostico e CK normali, hanno documentato che l'ecocardiogramma eseguito durante dolore presentava una sensibilità dell'86% e una specificità dell'82% per l'infarto miocardico; in assenza di dolore toracico in atto la sensibilità era 100% e la specificità era 90%. Simili risultati sono stati ottenuti da Peels et al.[83] che in pazienti selezionati (senza pregresso infarto, coronaropatia nota, pregressa rivascolarizzazione miocardica, e con finestra acustica adeguata) hanno documentato che l'ecocardiogramma, eseguito in DE prima della cessazione del dolore, mostrava una sensibilità dell'88% e una specificità del 53% per SCA, e una sensibilità del 92% e una specificità del 53% per infarto miocardico acuto.

Partendo da questi presupposti, Sabia et al.[84] hanno studiato il valore incrementale dell'ecocardiogramma in 202 consulenze consecutive in DE per dolore toracico o dispnea. La fattibilità dell'ecocardiogramma fu 94%. Il 4% dei pazienti con ecocardiogrammi normali svilupparono un infarto miocardico. Il 31% dei pazienti con alterazioni della cinetica regionale svilupparono un infarto miocardico acuto, 27/29 pazienti con infarto miocardico acuto mostravano alterazioni della cinetica regionale all'ecocardiogramma eseguito in DE entro 4 ore dall'insorgenza dei sintomi, 9/13 pazienti con infarto miocardico ed ECG normale mostravano alterazioni della cinetica regionale all'ecocardiogramma. Se l'ecocardiogramma fosse stato utilizzato per il triage dei pazienti valutati da Sabia et al. vi sarebbe stata una riduzione del 23% delle degenze ospedaliere e del 24% dei costi (includendo il costo dell'esame).

Il valore incrementale dell'ecocardiogramma, rispetto alla clinica ed all'ECG, nella valutazione dei pazienti che giungono in DE con dolore toracico è stato documentato da Kontos et al.[85]. Questi autori hanno valutato il valore prognostico di un ecocardiogramma, eseguito entro 4 ore dalla presentazione in DE, in 260 pazienti con dolore toracico e sospetta cardiopatia ischemica. Durante il follow-up furono registrati 45 eventi cardiaci (23 infarti miocardici, 19 angioplastiche coronariche, e 3 bypass aortocoronarici). La sensibilità del riscontro ecocardiografico di alterazioni della cinetica regionale per questi eventi fu 91% (intervallo di confidenza-IC 95% 79-97%), significativamente superiore a quella dell'ECG = 40% (IC 95% 27-55%), mentre la specificità dell'ecocardiogramma = 75% (IC 95% 69-81%) era significativamente inferiore a quella dell'ECG = 94% (IC 95% 90-97%). L'aggiunta delle informazioni ottenibili con l'ecocardiografia a quelle cliniche ed ECG, portò un significativo ($p < 0.001$) incremento dell'accuratezza diagnostica. All'analisi multivariata, il sesso maschile (odds ratio 2.4, $p < 0.03$) e la presenza di alterazioni della cinetica regionale all'ecocardiogramma (odds ratio 24, $p < 0.0001$) furono le uniche variabili indipendenti significativamente correlate agli eventi cardiaci. Infine, l'esclusione dall'analisi dei pazienti con alterazioni ECG suggestive di ischemia miocardica acuta non riduceva significativamente la sensibilità (85%) e la specificità (74%) dell'ecocardiogramma.

Relativamente al valore incrementale dell'ecocardiogramma rispetto ai marker bioumorali, nel 1996 Levitt et al.[86] hanno confrontato il valore incrementale di dosaggio di CK e mioglobina all'ingresso e dopo 3 ore, e dell'ecocardiogramma eseguito entro 12 ore dall'ingresso in 190 pazienti con età > 18 anni giunti in DE per dolore toracico sospetto per infarto miocardico acuto. Essi non hanno dimostrato differenze nell'indice di cinesi parietale tra i pazienti con infarto miocardico confermato e quelli senza infarto. Tuttavia, lo studio presentava grossi limiti per quanto riguarda la valutazione dell'utilità dell'ecocardiogramma. Il gruppo di pazienti con infarto miocardico non confermato aveva maggiore prevalenza di pregressa necrosi miocardica (8 volte) e coronaropatia accertata (2.5 volte) rispetto a quello con infarto accertato. Inoltre, l'ecocardiogramma veniva eseguito entro 12 ore dall'ingresso e non durante o subito dopo la cessazione del dolore toracico, situazioni in cui si ottiene la sua maggior utilità diagnostica. Più opportunamente, Mohler et al.[87] hanno eseguito l'ecocardiogramma all'ingresso (insieme al primo dosaggio degli enzimi cardiaci) in 92/100 pazienti consecutivi giunti in DE con dolore toracico sospetto per infarto miocardico acuto. Dei 100 pazienti, 21 svilupparono un infarto miocardico acuto, in 41 fu diagnosticata angina instabile, in 6 angina stabile e in 32 dolore non cardiaco; 15 dei 18 (83%) pazienti con infarto miocardico che eseguirono un ecocardiogramma mostrarono nuove alterazioni della cinetica regionale e cTnT positiva, in 3 l'ecocardiogramma era normale, ma la cTnT era patologica; 17 dei 37 pazienti con angina instabile che eseguirono un ecocardiogramma, mostrarono nuove alterazioni della cinetica regionale. In sostanza, ci fu concordanza tra escludere o confermare la SCA tra cTnT ed ecocardiografia in 78 pazienti. In 14 pazienti i due test furono discordanti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

Sia la cTnT che la presenza di alterazioni della cinetica regionale furono predittive di eventi (angina instabile, infarto miocardico, rivascolarizzazione miocardica, insufficienza cardiaca o morte) sia intra che extraospedalieri (follow-up di 1 anno) nei pazienti con angina instabile. Il valore predittivo positivo della cTnT fu 86%, il valore predittivo negativo era 69%. Per l'ecocardiografia, i rispettivi valori furono 62 e 63%. La combinazione di cTnT ed ecocardiografia dava un valore predittivo positivo dell'84% e negativo del 90%.

Tuttavia, nonostante i risultati incoraggianti degli studi citati, pochi sono stati i protocolli che hanno inserito l'ecocardiogramma in DE per il triage dei pazienti con dolore toracico e rimane pertanto dubbio se le ampie possibilità diagnostiche della metodica abbiano o meno un significativo valore incrementale nell'utilizzo routinario per la diagnosi in DE. Uno dei possibili motivi dello scarso utilizzo dell'ecocardiogramma in DE, nonostante le ampie possibilità diagnostiche, sta nei suoi limiti. Il primo, importante, limite della metodica è la sua estrema operatore-dipendenza tanto nell'acquisizione delle immagini, quanto nella loro interpretazione[88]. Il secondo limite è che, da una parte, l'ecocardiogramma non riesce a distinguere con sicurezza tra anomalie della cinetica regionale dovute a pregresse necrosi miocardiche ed anomalie di nuova insorgenza e, dall'altro, le anomalie della cinetica regionale non dovute a necrosi miocardica (ad esempio quelle presenti durante ischemia transmurale transitoria) persistono per poco tempo dopo la risoluzione dell'ischemia miocardica.

I citati limiti della metodica ecocardiografica potranno essere superati con il miglioramento tecnologico delle apparecchiature e con le nuove possibilità diagnostiche della metodica. Lo sviluppo dell'algoritmo di acquisizione delle immagini con la seconda armonica e di modalità oggettive della valutazione della funzione sistolica dei vari segmenti miocardici (variazioni cicliche del *backscatter*, misura delle velocità miocardiche con Doppler tissutale, ecc.) hanno migliorato nettamente la visualizzazione dell'endocardio, e dovrebbero ridurre significativamente la soggettività dell'interpretazione delle immagini[89]. Inoltre, la possibilità di digitalizzare le immagini ecocardiografiche rende possibile la loro trasmissione a distanza via modem per la lettura sullo schermo di un comune personal computer rendendo non indispensabile la presenza di un ecocardiografista esperto in DE[90]. Relativamente al problema della transitorietà delle alterazioni della cinetica regionale in pazienti con SCA, è stata dimostrata la fattibilità, sicurezza e accuratezza diagnostica dell'induzione di ischemia in pazienti giunti in DE con dolore toracico, enzimi ed ECG inconclusivi per SCA, mediante infusione di dobutamina sotto monitoraggio ecocardiografico[90,91], ed infine, è stata riportata la possibilità di valutare in questi pazienti la perfusione miocardica con ecocontrastografia[92].

In conclusione, a tutt'oggi il valore incrementale dell'esame ecocardiografico in pazienti con dolore toracico a media probabilità per SCA è ancora incerto. Sembra ragionevole proporre questo esame in pazienti con dolore toracico in atto o di breve durata cessato da pochi minuti, o di durata > 30 min[93], ECG normale o non diagnostico, senza pregresse necrosi miocardiche (o in pazienti con pregresse necrosi miocardiche in cui vi sia un ecocardiogramma di confronto) tenendo presente che: 1) in questi pazienti rilevare nuove anomalie della cinetica regionale del ventricolo sinistro all'ecocardiografia è predittivo della presenza di infarto miocardico acuto o di coronaropatia significativa e di eventi cardiovascolari durante il follow-up; 2) un ecocardiogramma normale, allorché il dolore è cessato, risulta falso negativo per cardiopatia ischemica in un numero significativo di pazienti; e 3) un ecocardiogramma normale durante dolore toracico non esclude al 100% la possibilità della presenza di infarto miocardico. Tuttavia, il ruolo dell'ecocardiografia nel triage del paziente che giunge in DE con dolore toracico sembra destinato ad aumentare nel prossimo futuro.

Scintigrafia miocardica. Il tallio-201 è un eccellente tracciante di perfusione che può essere utilizzato per identificare i pazienti con ischemia miocardica spontanea o provocata dallo sforzo o da stress farmacologico. La captazione miocardica del tallio-201 dipende dall'entità del flusso coronarico regionale e dall'integrità della membrana cellulare. Per cui, se il flusso viene ripristinato dopo l'occlusione coronarica, il radioisotopo non verrà comunque accumulato nel tessuto miocardico necrotico (difetti di perfusione irreversibili), mentre si accumulerà rapidamente (fenomeno della "ridistribuzione") nelle zone precedentemente ischemiche che non hanno subito danno della membrana cellulare (difetti di perfusione reversibili indicativi di miocardio ischemico). Pertanto, poiché la distribuzione del tallio-201 nel miocardio varia nel tempo, la rilevazione delle immagini deve iniziare 15-20 min dopo l'iniezione.

Nonostante la scintigrafia miocardica con tallio-201 a riposo abbia dimostrato buona accuratezza diagnostica nell'escludere i difetti di perfusione nel contesto dei pazienti che giungono in DE con dolore toracico acuto, non traumatico, dubbio per SCA[94-97], questo radioisotopo non ha caratteristiche ideali per essere utilizzato nel paziente con dolore toracico acuto nel contesto dell'urgenza per la limitata disponibilità (per produrre il tallio-201 è necessario il ciclotrone, disponibile solo in pochi centri), la non ottimale qualità delle immagini rispetto a quelle ottenibili con tecnezio-99m (Tc99m), e soprattutto per la necessità di acquisizione delle immagini immediatamente dopo l'iniezione.

Anche la captazione miocardica di Tc99m sestamibi è proporzionale al flusso ematico regionale e dipende dall'integrità della membrana cellulare e mitocondriale. Il Tc99m sestamibi ha caratteristiche più favo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

revoli nelle situazioni d'urgenza per la miglior qualità delle immagini, la facile disponibilità, e l'assenza di ridistribuzione, per cui le immagini possono essere rilevate a distanza di ore dall'iniezione.

Alcuni studi prospettici hanno valutato il suo utilizzo nel contesto dei pazienti con dolore toracico acuto nel DE. Varetto et al.[98] hanno testato la metodica a riposo, con iniezione del radionuclide a distanza dalla cessazione del dolore, in 64 pazienti ricoverati in Unità Coronarica per dolore toracico di sospetta origine cardiaca ed ECG non diagnostico. I risultati della scintigrafia mostrarono sensibilità del 100%, specificità del 92%, valore predittivo negativo del 100%, valore predittivo positivo del 90% in relazione alla diagnosi finale di coronaropatia. Al follow-up a 18 mesi ci furono 6 eventi maggiori nel gruppo con difetti di perfusione ed in nessuno di quelli con perfusione normale. La scintigrafia forniva quindi, non solo informazioni diagnostiche, ma anche prognostiche. Un altro elemento di rilievo era che i difetti di perfusione persistevano, nei pazienti con angina, fino a 8 ore dopo la remissione dei sintomi. Quest'ultimo dato è stato confermato anche da Bilodeau et al.[99] e Kontos et al.[100]. Questi ultimi autori hanno valutato con Tc99m 532 pazienti giunti in DE con dolore toracico acuto ed inizialmente definiti a probabilità media e bassa di SCA. La sensibilità del Tc99m per infarto miocardico acuto fu del 93%, con valore predittivo negativo di 99%. Anche nello studio di Kontos et al.[100], la sensibilità della metodica non differì significativamente tra i pazienti in cui l'esame era stato effettuato in corso di dolore e nei pazienti in cui il sintomo era regredito. Tuttavia due terzi dei pazienti con test negativo e successivamente rivascolarizzati furono iniettati in assenza di sintomi. Ne deriva che, per escludere la cardiopatia ischemica stabile, è comunque opportuno, nei pazienti con normale perfusione miocardica a riposo, far seguire uno studio durante stress fisico o farmacologico.

Hilton e al.[101] hanno studiato 102 pazienti non consecutivi, giunti con dolore toracico tipico ed ECG non diagnostico, mediante iniezione di Tc99m sestamibi in presenza del sintomo. Nessuno dei pazienti dimessi sulla base dei risultati della scintigrafia miocardica a riposo, ebbe eventi o nuovi ricoveri nei successivi 90 giorni. Dei 70 pazienti con perfusione normale, solo uno andò incontro ad eventi, in confronto ai 15 (13%) pazienti con scintigrafia dubbia, e ai 17 (71%) pazienti con scintigrafia patologica. Sommando i pazienti con scintigrafia patologica o dubbia, la sensibilità del Tc99m fu 94% e la specificità fu 83% nel predire eventi, con sensibilità del 100% e specificità dell'83% nel predire l'infarto miocardico acuto. L'analisi multivariata identificò il difetto di perfusione come il solo fattore predittivo indipendente di eventi cardiaci.

I risultati di questi studi indicano che la scintigrafia miocardica a riposo è quindi in grado di distinguere i pazienti in gruppi a rischio molto basso (< 1%) e a rischio elevato (> 70%) evitando l'inappropriata dimissione o ricovero in terapia intensiva.

Il problema costo/efficacia della scintigrafia miocardica con Tc99m sestamibi con tecnica SPECT è stato affrontato da Weissman et al.[102] studiando 50 pazienti con dolore toracico di incerta origine nel DE. In quello studio furono valutati l'impatto della conoscenza del risultato della scintigrafia sulla gestione clinica del paziente (confronto pre e post) e i costi di tale strategia confrontandola con i costi sostenuti per gestire senza l'ausilio della scintigrafia una casistica analoga arruolata nei 6 mesi precedenti lo studio. La sicurezza dei medici nella loro diagnosi clinica aumentò significativamente con l'utilizzo della scintigrafia, con variazione della gestione clinica in 34 dei 50 pazienti. Di questi 34, 29 furono dimessi; senza scintigrafia solo il 10% di questo gruppo sarebbe stato dimesso. Nessuno dei pazienti con scintigrafia normale andò incontro ad eventi nei 2 mesi successivi alla dimissione. La riduzione stimata dei costi, includendo anche i costi aggiuntivi della scintigrafia, fu di 786 dollari per paziente.

Recentemente Heller et al.[103] in uno studio multicentrico hanno valutato il valore aggiuntivo della documentazione scintigrafica di ischemia miocardica acuta e analizzato i costi dell'utilizzo della scintigrafia miocardica a riposo, tecnica SPECT, con Tc99m tetrofosmin in 357 pazienti non consecutivi, in cui il radiofarmaco veniva iniettato durante o entro 6 ore dalla cessazione del dolore toracico, in presenza di ECG non diagnostico. La scintigrafia risultò normale in 204 pazienti (57%) e patologica in 153 (43%). Durante la degenza si verificarono 20 infarti miocardici e nessun decesso. Dei 20 pazienti con infarto miocardico acuto, la scintigrafia risultò patologica in 18 (sensibilità 90%). Dei 337 pazienti senza infarto miocardico acuto la scintigrafia risultò patologica in 135 (specificità 59.5%). Il valore predittivo positivo fu 12% e quello negativo 99%. L'analisi multivariata evidenziò che la presenza di un difetto di perfusione miocardica era il miglior indicatore predittivo di infarto miocardico acuto, significativamente migliore dei dati clinici. Utilizzando la scintigrafia miocardica normale come criterio di dimissione dei pazienti vi fu una riduzione del 57% dei ricoveri ospedalieri con un risparmio medio per paziente di 4258 dollari. Anche considerando uno scenario in cui venivano ricoverati tutti i pazienti con scintigrafia positiva e anche il 20% di quelli con scintigrafia negativa, ma che secondo giudizio del medico avevano alta probabilità a priori di cardiopatia ischemica, si otteneva una riduzione dei costi. Questi risultati sono stati confermati anche da recenti studi osservazionali[104,105].

Se l'utilità clinica della scintigrafia miocardica a riposo, in termini di diagnosi, prognosi e costo/beneficio sembra evidente, allo stato attuale non è risolto il problema organizzativo della praticabilità di questa metodica nell'ampio spettro dei pazienti che giungono in DE con dolore toracico nell'arco delle 24 ore, in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

considerazione anche della scarsa disponibilità dei laboratori di medicina nucleare negli ospedali italiani e della necessità di apposito personale per eseguire gli esami.

Test da sforzo. Lo scopo del test da sforzo nel paziente con dolore toracico di dubbia eziologia è duplice: valutare la presenza di ischemia inducibile e stratificare la prognosi. In questi pazienti, in assenza di controindicazioni cardiache o extracardiache al test, e di alterazioni morfologiche nell'ECG basale, un test da sforzo negativo per ischemia inducibile può evitare ricoveri inappropriati e consentire la dimissione del paziente direttamente dal DE con pianificazione di una gestione ambulatoriale[27].

Un problema, relativamente all'utilità del test da sforzo, è costituito dal fatto che l'accuratezza diagnostica del test dipende dalla prevalenza della cardiopatia ischemica nella popolazione sottoposta al test in base al teorema di Bayes. L'ottimale efficacia del test da sforzo si ha in quei pazienti in cui la probabilità pretest di cardiopatia ischemica è compresa tra il 10-25%. In questo gruppo di pazienti sia la sensibilità che la specificità del test sono discretamente elevate, 68 e 77%, rispettivamente[106]. In popolazioni con prevalenza di malattia < 10%, la sensibilità e la specificità del test saranno significativamente minori. D'altro canto, nei pazienti ad elevata probabilità di cardiopatia ischemica, il test da sforzo precoce può essere potenzialmente pericoloso. Sembra pertanto ragionevole proporre questo esame in quei pazienti a probabilità intermedia di cardiopatia ischemica nei quali non si sia giunti ad una diagnosi di certezza dopo un periodo di osservazione di almeno 12 ore[16].

Al momento non vi sono studi clinici controllati, prospettici e multicentrici sufficientemente ampi che certifichino definitivamente la sensibilità, specificità e valore predittivo del test da sforzo nella popolazione generale dei pazienti con dolore toracico in DE[27]. Vari studi hanno però valutato la sicurezza ed efficacia del test da sforzo in pazienti giunti in DE con sospetta SCA e definiti a probabilità media o bassa di SCA dopo il triage iniziale ed un periodo di osservazione di durata variabile tra 6 e 48 ore[107-109].

Gibler et al.[17] eseguirono il test da sforzo in 791 pazienti non consecutivi giunti in DE con dolore toracico acuto che rimanevano asintomatici dopo un periodo di osservazione di 9 ore, con ECG, ecocardiogramma, e CK-MB non diagnostici. Nessuno dei pazienti ebbe complicanze durante il test da sforzo. Il 98.9% dei pazienti ebbe test da sforzo negativo o non diagnostico, il valore predittivo positivo del test per la coronaropatia fu del 44% (4/9 pazienti). Lewis e Amsterdam[110] valutarono la sicurezza e l'efficacia del test da sforzo eseguito entro 1 ora dall'ingresso in DE in 93 pazienti non consecutivi con dolore toracico acuto, considerati a basso rischio sulla base di caratteristiche cliniche ed ECG (anamnesi negativa per precedente coronaropatia, CK iniziale normale, ECG normale o con alterazioni non specifiche ed atipicità del dolore). In 12/93 pazienti il test da sforzo fu positivo per ischemia inducibile (6/12 mostrarono coronaropatia significativa), mentre 81/93 risultarono negativi o non diagnostici. Non ci furono complicazioni durante il test, ci furono due morti non cardiache nei pazienti con test negativo o non diagnostico e un infarto miocardico acuto a distanza nei pazienti con test positivo (alla coronarografia, eseguita durante l'iniziale valutazione, era presente coronaropatia non significativa). Gli autori concludono che il sottogruppo di pazienti che giungono in DE con dolore toracico acuto e con caratteristiche clinico-strumentali di basso rischio, possono essere valutati con efficacia mediante test da sforzo precoce individuando quelli che possono essere dimessi con sicurezza.

Il progetto ROMIO (Rapid Rule-Out of Myocardial Ischemia Observation) è uno studio prospettico randomizzato intrapreso per confrontare la sicurezza e il costo/beneficio di una strategia per la rapida esclusione dell'ischemia miocardica in confronto con la strategia del ricovero routinario nel gruppo di pazienti che si presentano in DE con dolore toracico acuto e definiti a basso rischio in base a criteri clinici, ECG e bioumorali[111]. Sono stati studiati 100 pazienti con sospetta ischemia miocardica (tale da richiedere l'ospedalizzazione per escludere l'infarto miocardico acuto o l'angina instabile), ma con modalità di presentazione suggestiva per bassa (< 10%) probabilità di infarto miocardico acuto in base all'algoritmo di Goldman et al.[33]. I pazienti assegnati al protocollo rapido venivano posti in osservazione in una unità dedicata, con monitoraggio ECG, controllo seriato di CK, CK-MB e in un sottogruppo veniva eseguito un ecocardiogramma, durante o subito dopo il dolore, per valutare l'eventuale valore incrementale della metodica. Nei pazienti con osservazione negativa veniva eseguito test da sforzo limitato dai sintomi. Durante il periodo di osservazione si osservarono 6% di casi di infarto miocardico acuto o angina instabile, senza significative differenze nei due gruppi. La durata della permanenza in ospedale fu più breve (-50%) e con minor costo (-40%) nel gruppo con protocollo rapido rispetto a quello con trattamento ospedaliero routinario. Nel gruppo con protocollo rapido il 96% dei pazienti eseguì un test provocativo di qualche tipo (nel 90% dei casi test da sforzo), mentre la valutazione diagnostica nel gruppo con ricovero ordinario fu più variegata, con maggior utilizzo di metodiche più costose (solo il 30% dei pazienti venne sottoposto a test da sforzo come prima valutazione). Non vi fu nessun evento durante un follow-up di 30 giorni nei pazienti con protocollo rapido e dimessi. Una limitazione di questo studio è il numero relativamente piccolo di pazienti arruolati, insufficiente per valutare differenze significative di incidenza di eventi tra le due popolazioni.

Polanczyk et al.[112] hanno studiato il significato pro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

gnostico del test da sforzo (in particolare il significato di un test da sforzo negativo) eseguito entro 48 ore dalla presentazione in DE in 276 pazienti non consecutivi con dolore toracico acuto sospetto per SCA ed a basso rischio di eventi.

In tutti i pazienti veniva eseguito un controllo seriato, per 24 ore, dei marker bioumorali di danno miocardico (CK, CK-MB, mioglobina, cTnI). Il test da sforzo veniva eseguito entro 48 ore, in assenza di positività dei marker e secondo la disponibilità del laboratorio. Non ci furono complicanze durante l'esecuzione del test. Il risultato fu negativo nel 71% dei pazienti, positivo o non diagnostico nel 29%. Al follow-up a 6 mesi, i pazienti con test da sforzo negativo ebbero un minor numero di visite aggiuntive in DE (17 vs 21%) e minori ricoveri (12 vs 17%) rispetto a quelli con test da sforzo positivo o non diagnostico. Nessun paziente con test da sforzo negativo morì e solo il 2% andò incontro ad eventi (infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione miocardica), in confronto al 15% di quelli con test da sforzo positivo. La sensibilità e la specificità per eventi cardiaci a 6 mesi del test da sforzo positivo o non diagnostico furono, rispettivamente, 73 e 74%. I pazienti con test da sforzo negativo avevano una probabilità del 98% di non avere eventi a 6 mesi.

Pur non essendoci dati conclusivi, dall'insieme dei risultati di questi ed altri studi[105,113] si può ritenere che il test da sforzo eseguito nei pazienti che si presentano in DE con dolore toracico acuto è una procedura sicura nel sottogruppo a basso rischio e che la negatività del test in questa popolazione indica una buona prognosi a distanza. Invece i pazienti senza una chiara dimostrazione di negatività del test sono ad aumentato rischio e dovrebbero essere rivalutati con altri test durante la degenza o a breve distanza dalla dimissione.

Proposta di un algoritmo per la diagnosi e gestione dei pazienti con dolore toracico acuto

Il primo obiettivo del medico che opera nei DE è quello di identificare i pazienti con dolore toracico ed ST sopraslivellato o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza all'ECG, per i noti benefici prognostici derivanti dalla pronta riperfusione miocardica (farmacologica o meccanica) in questo sottogruppo di pazienti. Il sopraslivellamento del tratto ST è diagnostico di infarto miocardico acuto con una specificità del 99.7%. Il secondo obiettivo è identificare, tra i rimanenti pazienti con dolore toracico, coloro in cui tale sintomatologia è la manifestazione clinica della cardiopatia ischemica acuta e stratificarne il rischio di eventi maggiori (infarto miocardico o morte) a breve termine e, tra questi, identificare coloro che trarranno il maggior beneficio dal ricovero in UTIC e dal relativo trattamento intensivo. Tra gli elementi più importanti in questa prospettiva si deve porre attenzione alle caratteristiche del dolore toracico e alla presenza di indicatori clinici di aumentato rischio di eventi: durata del dolore > 15 min, verosimilmente perché in relazione alla rottura di placca; dolore toracico associato a sottoslivellamento del tratto ST o inversione profonda dell'onda T, in quanto suggestivo di coronaropatia e ampia area ischemica a rischio; dolore toracico associato a insufficienza mitralica transitoria, ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg), elevata frequenza cardiaca o scompenso cardiaco, indicativo di estesa area miocardica a rischio; presenza di livelli patologici di cTn nel siero. I pazienti che presentano uno o più di questi indicatori dovrebbero essere ricoverati in UTIC, in quanto la prevalenza di eventi maggiori a breve termine è elevata[33]. Il CK-MB è attualmente il *gold standard*, tra i marker bioumorali, per la diagnosi di infarto miocardico acuto. Tuttavia, utilizzando solo CK e CK-MB non vengono riconosciuti circa un terzo dei pazienti con danno miocardico minimo che sarebbero identificabili dosando le cTn nel siero.

Una volta selezionati i pazienti con infarto miocardico acuto ed ECG tipico, ed i pazienti con angina instabile ad alto rischio, rimane la maggioranza dei pazienti con dolore toracico in cui la storia clinica, l'obiettività e l'ECG standard non sono dirimenti. Visto il numero di questi pazienti che giungono in DE, negli ultimi anni sono state proposte varie strategie per migliorarne la gestione clinica. Tali strategie possono andare dalla semplice osservazione clinica prolungata almeno a 12 ore[17] con esecuzione di ECG e determinazioni seriate dei marker di danno miocardico ogni 4 ore[52], all'esecuzione di vari esami strumentali che studino uno o più dei fenomeni fisiopatologici che avvengono nell'ischemia miocardica acuta fino alla creazione di unità operative specifiche, le cosiddette *Chest Pain Units*, unità di degenza breve annesse ai DE finalizzate alla gestione di questo tipo di pazienti.

A titolo di esempio viene proposto alla discussione un possibile algoritmo per la gestione dei pazienti con dolore toracico acuto in DE che tenga conto della pratica clinica quotidiana nelle diverse realtà locali (Fig. 1)[16,17,114-116].

Sono ormai molte le evidenze scientifiche dell'utilità pratica, in termini di efficienza ed economicità, dell'adozione di specifici protocolli diagnostici per la gestione del paziente che giunge in DE con dolore toracico acuto[12,17,19,33,104,105,107,111,117-119].

Poiché le metodiche diagnostiche utilizzabili in questi pazienti sono molte, e non tutte disponibili in tutti i Pronto Soccorsi o DE, si deve tener presente che, ovviamente, non tutte le metodiche citate sono necessarie, non tutte hanno valore aggiuntivo alle altre; e che alcune non possono essere sostituite con altre. Sulla base di queste considerazioni e dell'esame della bibliografia presentata nelle pagine precedenti, e riassunta in tabella V, ogni istituzione potrà estrapolare da quello proposto il proprio algoritmo (e testarlo prospetticamente) sulla base delle proprie disponibilità organizza-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

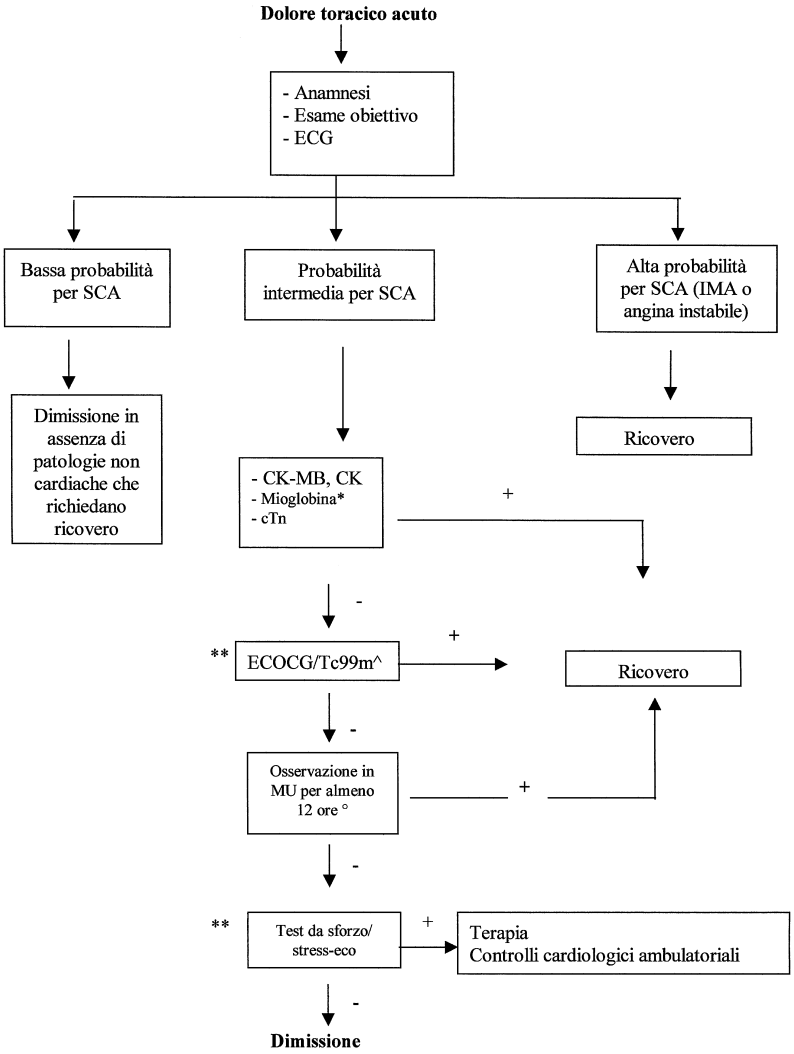

Figura 1. *Algoritmo di gestione clinico-strumentale dei pazienti che giungono in Dipartimento di Emergenza con dolore toracico acuto. CK-MB = creatinchinasi-MB; cTn = troponina cardiaca (T o I); ECOCG = ecocardiogramma; IMA = infarto miocardico acuto; MU = Medicina d'Urgenza; SCA = sindrome coronarica acuta; Tc99m = scintigrafia miocardica con tecnezio-99m sestamibi. * dosaggio della mioglobina ristretto ai pazienti che si presentano entro 2-3 ore dall'insorgenza del dolore senza traumi muscolari o recenti iniezioni (anche e.v.). Vista l'elevata sensibilità della mioglobina, ma la sua bassa specificità è utile associare sempre un marker molto specifico come la cTn anche se di più tardiva positivizzazione; ** indicazioni specifiche (non routine); ^ ecocardiogramma a riposo per i pazienti che giungono in Dipartimento di Emergenza con dolore in atto o cessato da pochi minuti ed ECG non diagnostico o per quelli in cui il dolore era durato più di 30 min senza modifiche ECG. Scintigrafia con Tc99m sestamibi per i pazienti inesplorabili all'eco o nei quali il dolore è cessato da oltre 30 min. L'ecocardiogramma può inoltre essere utilizzato per escludere altre cause, non ischemiche, di dolore toracico cardiogeno; ° a meno che il paziente non abbia recidiva di dolore durante l'osservazione; l'osservazione di 12 ore con esecuzione di prelievo per marker bioumorali e di ECG a 4, 8 e 12 ore dovrebbe essere sufficiente. Il protocollo di 12 ore è supportato dalla letteratura*[16,17,114-116].

tive e logistiche ed esperienza con le varie metodiche, nonché delle particolari realtà socio-economiche locali, tenendo presente che la valutazione clinica, l'esecuzione seriata dell'ECG e il dosaggio ripetuto dei marker di danno miocardico più sensibili e specifici dovrebbero essere un approccio minimale applicabile in tutte le realtà ospedaliere italiane.

Riassunto

La gestione dei pazienti con dolore toracico acuto è un problema sicuramente non risolto. Negli Stati Uniti più di 5 milioni di persone vengono visitate ogni anno nei Dipartimenti di Emergenza per dolore toracico acuto, con un costo superiore a 6 bilioni di dollari.

Dai dati del CHEPER si evince che nella realtà americana la prevalenza dei pazienti con dolore toracico acuto è il 5.3% del totale della popolazione dei Dipartimenti di Emergenza. Dati analoghi sono stati rilevati nell'analisi epidemiologica condotta nel nostro Dipartimento di Emergenza nel 1997 (prevalenza dei pazienti con dolore toracico 4.8%).

Di questi pazienti più della metà non ha una sindrome coronarica acuta e nel 50-60% dei casi l'elettrocardiogramma (ECG) non è diagnostico. Si stima che il 25-50% dei pazienti con dolore toracico acuto ha un ricovero non appropriato, mentre le dimissioni inappropriate arrivano sino all'8% dei casi. L'erronea dimissione dei pazienti con infarto miocardico acuto rappresenta

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

il 20% delle cause medico-legali contro i medici dei Dipartimenti di Emergenza americani.

Ne è derivata la ricerca di modelli gestionali più efficienti di quelli tradizionali, basati sui dati della storia clinica, esame obiettivo ed ECG.

Grande enfasi è stata posta sui marker di danno miocardico. Il CK-MB massa è attualmente ancora il *gold standard* per la diagnosi di infarto miocardico acuto ma la sua scarsa precocità, la relativa aspecificità e l'incapacità di rilevare un danno miocardico minimo ha portato alla ricerca di nuovi marker biochimici. La mioglobina, marker sensibile, precoce ma non specifico di danno miocardico dovrebbe essere utilizzato solo in caso di dolore toracico insorto da meno di 6 ore ed andrebbe associato ad un marker cardiospecifico. Le troponine T e I, di origine esclusivamente miocardica con conseguente elevata specificità clinica, sono in grado di rilevare un danno miocardico minimo. Il rilascio di troponina cardiaca nei pazienti con angina instabile individua un gruppo di pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari a breve termine. Se il significato prognostico della troponina cardiaca in pazienti con sindrome coronarica acuta è certo, più dibattuto rimane il problema del suo utilizzo nella gestione dei pazienti con dolore toracico nella popolazione generale del Dipartimento di Emergenza.

Nonostante i promettenti risultati di vari studi che hanno documentato il valore predittivo della troponina cardiaca per gli eventi cardiaci anche nei pazienti che si presentano con dolore toracico, restano aperti alcuni problemi come l'esistenza di diverse metodiche per il dosaggio della troponina I e T (con livelli decisionali molto diversi tra loro), la mancanza di standardizzazione, l'interferenza di eventi chimici ed altro che possono creare confusione nei medici che operano nella routine clinica.

Il valore incrementale dell'ecocardiogramma nella diagnostica dei pazienti con dolore toracico acuto è ancora incerto e gravato da importanti limitazioni organizzative. La maggior utilità viene riscontrata nei pazienti con dolore toracico in atto o cessato da pochi minuti, o di durata prolungata, senza pregresse necrosi, a meno che non si disponga di un precedente esame di confronto.

Nonostante dai dati della letteratura emerga l'evidenza dell'utilità clinica della scintigrafia miocardica a riposo, sia in termini di diagnosi, prognosi e costo/beneficio, resta irrisolto il problema organizzativo della praticabilità di questa metodica nell'ampio spettro dei pazienti che giungono in Dipartimento di Emergenza con dolore toracico.

Il test da sforzo eseguito in questa popolazione si è dimostrato procedura sicura e la negatività del test identifica una buona prognosi a distanza.

Dall'analisi della letteratura sono molte le evidenze scientifiche sull'utilità pratica, in termini di efficienza ed economicità, dell'adozione di specifici protocolli diagnostici per la gestione del paziente che giunge in Dipartimento di Emergenza con dolore toracico acuto, tenendo presente che la valutazione clinica, l'esecuzione seriata dell'ECG e il dosaggio ripetuto dei marker di danno miocardico più sensibili e specifici dovrebbero essere l'approccio minimale applicabile e standardizzabile in tutti i Dipartimenti di Emergenza.

Parole chiave: Dolore toracico; Cardiologia.

Bibliografia

1. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and non-diagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. Ann Emerg Med 1990; 9: 1359-66.
2. Baxt WG, Skora J. Prospective validation of artificial neural network trained to identify acute myocardial infarction. Lancet 1996; 347: 12-5.
3. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, Harrell FEJ, Pryor DB, Califf RM. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. Am J Cardiol 1987; 60: 766-70.
4. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiogram. Am J Cardiol 1989; 64: 1087-92.
5. Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patients with acute chest pain. J Gen Intern Med 1990; 5: 381-8.
6. Goldman L, Cook EF, Brand DA, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. N Engl J Med 1988; 318: 797-803.
7. Behar S, Schor S, Kaviv I, Barell V, Modon B. Evaluation of the electrocardiogram in the emergency room as a decision making tool. Chest 1994; 71: 486-91.
8. Zarling EJ, Sexton H, Milnor PJ, et al. Failure to diagnose acute myocardial infarction: the clinicopathologic experience at a large community hospital. JAMA 1983; 250: 1177-81.
9. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. Ann Intern Med 1987; 106: 181-6.
10. Villanueva FS, Sabia PJ, Afroukeh A, Pollock SG, Hwang LJ, Kaul S. Value and limitations of current methods of evaluating patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms for determining long-term prognosis. Am J Cardiol 1992; 69: 746-50.
11. Brush JE, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 312: 1137-41.
12. Gibler WB, Young GP, Hedges JR, et al. Acute myocardial infarction in chest pain patients with non-diagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. Ann Emerg Med 1992; 21: 505-12.
13. Selker HP. Coronary care unit triage decision aids: how do we know they work? Am J Med 1989; 87: 491-2.
14. Tierney WM, Fitzgerald J, McHenry R, et al. Physicians' estimates of the probability of myocardial infarction in emergency room patients with chest pain. Med Decis Mak-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

ing 1986; 6: 12-7.
15. Rouan GW, Hedges JR, Toltzis R, Goldstein-Wayne B, Brand DA, Goldman L. A chest pain clinic to improve the follow-up of patients released from an urban university teaching hospital emergency department. Ann Emerg Med 1987; 16: 1145-50.
16. Lee TH, Juarez G, Cook EF, et al. Ruling out myocardial infarction. A prospective multicenter validation of a 12-hour strategy for patients at low risk. N Engl J Med 1991; 324: 1239-46.
17. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. Ann Emerg Med 1995; 25: 1-8.
18. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. Am J Cardiol 1987; 60: 219-24.
19. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. Ann Emerg Med 1993; 22: 579-82.
20. Tierney WM, Roth BJ, Psaty B, et al. Predictors of myocardial infarction in emergency room patients. Crit Care Med 1985; 13: 526-31.
21. Rusnak RA, Stair TO, Hansen K. Litigation against the emergency physician: common features in case of missed myocardial infarction. Ann Emerg Med 1989; 18: 1029-34.
22. ANMCO. Struttura ed organizzazione funzionale della Cardiologia. Bollettino ANMCO 1996; Suppl al n 101: 14-23.
23. Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) study. Am J Cardiol 1997; 80: 563-8.
24. Salvini P, Boccanelli A. Ruolo del Pronto Soccorso cardiologico in un Dipartimento di Emergenza di II livello. G Ital Cardiol 1998; 28: 579-85.
25. Mantero A, Dabalà A, De Chiara F. L'entità del problema "dolore toracico" in Pronto Soccorso. In: Atti del Convegno Cardiologia 1998. Milano, 1998: 273-83.
26. Herr CH. The diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. Part 1. J Emerg Med 1992; 10: 455-61.
27. Selker HP, Zalenski RJ, Antman E, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a national heart attack alert program working group. Ann Emerg Med 1997; 29: 13-87.
28. Goldman L, Weinberg M, Weisberg MC, et al. A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain. N Engl J Med 1982; 307: 588-96.
29. Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L. Candidates for thrombolysis among emergency department patients with acute chest pain: the Multicenter Chest Pain Study experience. Ann Intern Med 1989; 110: 957-62.
30. Aase O, Jonsbu J, Liestol K, Rollag A, Erikssen J. Decision support by computer analysis of selected case history variables in the emergency room among patients with acute chest pain. Eur Heart J 1993; 14: 433-40.
31. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, et al. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 17-27.
32. Lee TH, Weisberg MC, Cook EF, Daley K, Goldman L. Evaluation of creatine kinase and creatine kinase-MB for diagnosing myocardial infarction: clinical impact in the emergency room. Arch Intern Med 1985; 145: 65-9.
33. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. N Engl J Med 1996; 334: 1498-504.
34. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytowski PA, Hood WBJ. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. N Engl J Med 1984; 310: 1273-8.
35. Hoekstra JW, Hedges JR, Gibler WB, Rubinson RM, Christensen RA. Emergency department CK-MB: a predictor of ischemic complications. Acad Emerg Med 1994; 1: 17-27.
36. Dorogy ME, Hooks GS, Cameron RW, Davis RC. Clinical and angiographic correlates of normal creatine-kinase with increased MB isoenzymes in possible acute myocardial infarction. Am Heart J 1995; 130: 211-7.
37. Hong RA, Licht JD, Wei TY, et al. Elevated CK-MB with normal total creatine-kinase in suspected myocardial infarction: associated clinical findings and early prognosis. Am Heart J 1986; 111: 1041-6.
38. Stone PH, Thompson B, Anderson V, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: the TIMI III registry. JAMA 1996; 275: 1104-12.
39. Karlsberg RP, Roberts R. Effect of altered thyroid function on plasma creatine-kinase clearance in the dog. Am J Physiol 1978; 235: E614-E618.
40. Hoag GN, Franks CR, DeCoteau WE. Creatine kinase isoenzymes in serum of patients with cancer of various organs. (letter) Clin Chem 1978; 24: 1654.
41. Young GP, Hedges JR, Gibler WB, Green TR, Swanson JR. Do CK-MB results affect chest pain decision making in the emergency department? Ann Emerg Med 1991; 20: 1220-8.
42. Keffer JH. Myocardial markers of injury. Evolution and insights. Am J Clin Pathol 1996; 105: 305-20.
43. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenkler E, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1987; 16: 851-6.
44. Brogan GX Jr, Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. Ann Emerg Med 1994; 24: 665-71.
45. Hoberg E, Katus HA, Diederich KW, Kubler W. Myoglobin, creatine kinase-MB isoenzyme, and myosin light chain release in patients with unstable angina pectoris. Eur Heart J 1987; 8: 989-94.
46. Lee HS, Cross SJ, Garthwaite P, et al. Comparison of the value of novel rapid measurement of myoglobin, creatine kinase, and creatine kinase-MB with the electrocardiogram for the diagnosis of acute myocardial infarction. Br Heart J 1994; 71: 311-5.
47. Hartmann F, Kampmann M, Frey N, Muller Bardorff M, Katus HA. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. Eur Heart J 1998; 19: N2-N7.
48. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, et al. Value of serial myoglobin levels in the early diagnosis of patients admitted for acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1994; 24: 704-8.
49. Montague C, Kirker T. Myoglobin in the early evaluation of acute chest pain. Am J Clin Pathol 1995; 104: 472-6.
50. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. Circulation 1995; 92: 3401-7.
51. D'Costa M, Fleming E, Patterson MC. Cardiac troponin I

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

for the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department. Am J Clin Pathol 1997; 108: 550-5.
52. Chang CC, Ip MPC, Hsu RM, Vrobel T. Evaluation of a proposed panel of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction in patients with atraumatic chest pain. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 320-4.
53. Solymoss BC, Bourassa MG, Wesolowska E, et al. The role of cardiac troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest pain syndromes. Clin Cardiol 1997; 20: 934-42.
54. Adams JEI, Bodor JS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993; 88: 101-6.
55. Baum H, Braun S, Gerhardt W, et al. Multicenter evaluation of a second generation assay for troponin T. Clin Chem 1997; 43: 1877-84.
56. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. Am J Cardiol 1991; 67: 1360-7.
57. Sylven C, Lindhal S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. Am Heart J 1998; 135: 677-83.
58. Goldmann BU, Heeschen C, Moller RH, et al. A comparative study of troponin I and troponin T release in acute myocardial infarction. (abstr) J Am Coll Cardiol 1997; 29 (Suppl A): 272.
59. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. Clin Biochem 1996; 29: 587-94.
60. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992; 327: 146-50.
61. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996; 93: 1651-7.
62. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997; 95: 2053-9.
63. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. Lancet 1997; 349: 1429-35.
64. Antman E, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-9.
65. Mockel M, Stork T, Heller G, et al. Troponin T in patients with low grade or atypical angina. Identification of a high risk group for short- and long-term cardiovascular events. Eur Heart J 1998; 19: 1802-7.
66. Wu AH, Lane PL. Meta-analysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart disease. Clin Chem 1995; 41: 1228-33.
67. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, et al. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determination and predischarge exercise tests. Eur Heart J 1997; 18: 762-70.
68. Thygesen K. Do new biochemical markers of myocardial damage change the concept of unstable angina pectoris? Eur Heart J 1998; 19: 1749-50.
69. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997; 337: 1648-53.
70. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 8-14.
71. Wu AH, Feng YI. Biochemical differences between cTn T e cTn I and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. Eur Heart J 1998; 19: N25-N29.
72. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. Circulation 1997; 96: 2578-85.
73. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T level for risk stratification in acute myocardial ischemia. N Engl J Med 1996; 335: 1333-41.
74. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Comparison of troponin T and troponin I for prediction of mortality in unstable coronary artery disease. (abstr) Eur Heart J 1997; 18: 123.
75. Panteghini M, Bonora R, Pagani F, Buffoli F, Cuccia C. Rapid, highly sensitive immunoassay for determination of cardiac troponin I in patients with myocardial cell damage. Clin Chem 1997; 43: 1464-5.
76. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YI, Waters D. Prognostic role of troponin T versus I in unstable angina for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. Am J Cardiol 1998; 81: 1405-11.
77. Apple FS, Ricchiuti V, Voss EM, Anderson PAW, Ney A, Odland M. Expression of cardiac troponin isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false positive serum results by second generation cardiac troponin T assay. Eur Heart J 1998; 19: 30-3.
78. Hauser G, Gangadharan V, Ramos R, et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 193-7.
79. White RD, Cassidy MM, Sheitlin MD, et al. Segmental evaluation of left ventricular wall motion after myocardial infarction: magnetic resonance imaging versus echocardiography. Am Heart J 1988; 115: 166-75.
80. Lundgren C, Bourdillon PD, Dillon JC, Feigenbaum H. Comparison of contrast angiography and two-dimensional echocardiography for the evaluation of left ventricular regional wall motion abnormalities after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 1071-7.
81. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: H17-H22.
82. Sasaki H, Charuzi Y, Beeder C, et al. Utility of echocardiography for the early assessment of patients with non diagnostic chest pain. Am Heart J 1986; 112: 494-7.
83. Peels CH, Visser CA, Funke-Kupper AJ, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. Am J Cardiol 1990; 65: 687-91.
84. Sabia PJ, Afroukeh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two-dimensional echocardiography. Circulation 1991; 84: I85-I92.
85. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, Nixon JV. Early echocardiography can predict cardiac events in emergency department patients with chest pain. Ann Emerg Med 1998; 31: 550-7.
86. Levitt MA, Promes SB, Bullock S, et al. Combined cardiac marker approach with adjunct two-dimensional echocardiography to diagnose acute myocardial infarction in the emergency department. Ann Emerg Med 1996; 27: 1-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.138.35.217 Sat, 12 Oct 2024, 09:12:09

87. Mohler ER III, Ryan T, Segar DS, et al. Clinical utility of troponin T levels and echocardiography in the emergency department. Am Heart J 1998; 135: 253-60.
88. Badano L, Clavario P, Magaja O, Bertoli D, Copello F. A multicenter study on interobserver reproducibility of left ventricular wall motion analysis by 2D echo. (abstr) Eur Heart J 1997; 18: 531.
89. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. Am J Cardiol 1998; 81: 49G-57G.
90. Trippi JA, Kopp G, Lee KS, et al. The feasibility of dobutamine stress echocardiography in the emergency department with telemedicine interpretation. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 113-8.
91. Colon PJ III, Mobarek SK, Milani RV. Prognostic value of stress echocardiography in the evaluation of atypical chest pain patients without known coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 81: 545-51.
92. Moraes A, Mesquita E, Morcerf F, Carrinho M, Bassan R, Dohmann H. Myocardial contrast echocardiography perfusion imaging for the evaluation of chest pain in the Emergency Department. (abstr) J Am Coll Cardiol 1999; 33 (Suppl A): 466A.
93. Jeraudi MO, Cheinf J, Habib G, et al. Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. Am Heart J 1994; 127: 1241-50.
94. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al. Potential value of thallium-201 scintigraphy as a means of selecting patients for the coronary care unit. Br Heart J 1979; 41: 111-7.
95. van der Wieken LR, Kan G, Belfer AJ, et al. Thallium-201 scanning to decide CCU admission in patients with non-diagnostic electrocardiograms. Int J Cardiol 1983; 4: 285-99.
96. Brown K, Okada RD, Boucher CA, et al. Serial thallium-201 imaging at rest in patients with unstable and stable angina pectoris: relationship of myocardial perfusion at rest to presenting clinical syndrome. Am Heart J 1983; 106: 70-6.
97. Mace SE. Thallium myocardial scanning in the emergency department evaluation of chest pain. Am J Emerg Med 1989; 7: 321-8.
98. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with non-diagnostic electrocardiograms. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1804-8.
99. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, Gagnon D, Arsenault A. Technetium 99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlation with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1684-91.
100. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 976-82.
101. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, Saylors R, Fulner H, Stowers RA. Technetium-99m sestamibi perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1016-22.
102. Weissman IA, Dickinson CZ, Dworkin HJ, O'Neill WW, Juni JE. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging with SPECT in the emergency department evaluation of patients with unexplained chest pain. Radiology 1996; 199: 353-7.
103. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and non-diagnostic electrocardiograms. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1011-7.
104. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. Ann Emerg Med 1997; 29: 116-25.
105. Zalenski RJ, McCarren M, Roberts R, et al. An evaluation of a chest pain diagnostic protocol to exclude acute cardiac ischemia in the emergency department. Arch Intern Med 1997; 157: 1085-91.
106. Patterson RE, Horowitz SF. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostic tests: a simplified approach using examples from coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 1653-65.
107. Nichol G, Walls R, Goldman L, et al. A critical pathway for management of patients with acute chest pain who are at low risk for myocardial ischemia: recommendations and potential impact. Ann Intern Med 1997; 127: 996-1005.
108. Kerns JR, Shaub TF, Fontanarosa PB. Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain. Ann Emerg Med 1993; 22: 794-8.
109. Tsakonis JS, Shesser R, Rosenthal R, Bittar GD, Smith R, Wasserman AG. Safety of immediate treadmill testing in selected emergency department patients with acute chest pain. Am J Emerg Med 1991; 9: 557-9.
110. Lewis WR, Amsterdam EA. Utility and safety of immediate exercise testing of low-risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1994; 74: 987-90.
111. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO). J Am Coll Cardiol 1996; 28: 25-33.
112. Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. Am J Cardiol 1998; 81: 288-92.
113. Kirk JD, Turnipseed S, Lewis WR, et al. Evaluation of chest pain in low-risk patients presenting to the emergency department: the role of immediate exercise testing. Ann Emerg Med 1998; 32: 1-7.
114. Guest TG, Jaffe AS. Rapid diagnosis of acute myocardial infarction. Cardiol Clin 1995; 13: 283-94.
115. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, et al. Early diagnosis and exclusion of acute myocardial infarction using biochemical monitoring. Coron Artery Dis 1995; 6: 321-8.
116. Mair J, Smidt J, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. A decision tree for the early diagnosis of acute myocardial infarction in non-traumatic chest pain patients at hospital admission. Chest 1995; 108: 1502-9.
117. Collinson PO, Ramhamadamy EM, Stubbs PJ, et al. Rapid enzyme diagnosis of patients with acute chest pain reduces patient stay in the coronary care unit. Ann Clin Biochem 1993; 30: 17-22.
118. Hedges JR, Gibler WB, Young GP, et al. Multicenter study of creatine-kinase MB use: effect on chest pain clinical decision making. Acad Emerg Med 1996; 3: 7-15.
119. Hedges JR. Cardiac enzyme availability and hospital length of stay. Clin Chem 1997; 43: 249-50.