

# La diagnosi di cardiopatia ischemica nella donna

Maria Grazia Modena, Giorgia Origliani, Stefania Sansoni, Vincenzo Turco, Rosario Rossi

*Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Modena*

*Key words:*  
**Women; Coronary artery disease; Diagnosis.**

**Risk stratification and therefore evaluation of pre-test probability of coronary artery disease represent an important point in order to choose the ideal noninvasive test in women. Risk evaluation may be performed in relation to the presence of so-called major (hypertension, diabetes, age > 65 years) or minor (dyslipidemia, smoking abuse) risk factors. The standard ECG exercise test represents an important step, but only if easily interpretable and feasible: a complete negative test suggest the absence of coronary artery disease; its positivity should indicate the opportunity to perform coronary angiography in the presence of moderate to severe pre-test probability. If ECG exercise test is not feasible, we would suggest a test of imaging; in the case of high pre-test probability we would recommend a test with high specificity, such as echo-stress test, whereas in the case of lower pre-test probability we would prefer a test with high sensitivity, such as myocardial scintigraphy.**

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (4): 481-487)

Ricevuto il 31 gennaio 2000; accettato il 7 febbraio 2000.

*Per la corrispondenza:*

Prof.ssa Maria Grazia Modena

*Divisione di Cardiologia  
Dipartimento di  
Medicina Interna  
Università degli Studi  
Policlinico  
Via del Pozzo, 71  
41100 Modena  
E-mail: cardio@unimo.it*

## Dimensione del problema

La cardiopatia ischemica (CI) rappresenta nelle donne la maggiore tra le cause di morte in tutti paesi occidentali<sup>1-3</sup>. Basti pensare come negli Stati Uniti ogni anno muoiano di CI 250 000 donne; 100 000 di queste prima del raggiungimento dell'età media di aspettativa di vita<sup>4</sup>. Nel 1996 la CI è stata responsabile di circa il 20% dei decessi nel mondo (circa 14 milioni di persone) e di più del 50% nei paesi industrializzati; dati diffusi dall'American Heart Association mettono inoltre in guardia sul fatto che la CI sia divenuta, negli ultimi anni, la prima causa di morte anche in paesi in via di sviluppo come Argentina, Cile, Cuba, Corea, Sri Lanka ed Uruguay<sup>5</sup>. Per quel che riguarda gli Stati Uniti i dati epidemiologici sono addirittura allarmanti quando si considerano le pazienti in post-menopausa: il rischio di una donna in post-menopausa di subire un evento CI-correlato sarebbe pari al 31% contro solo il 3% di essere colpita da un cancro della mammella o da una frattura di femore<sup>6</sup>; l'invalidità permanente correlata alla CI interesserebbe il 33% delle donne di età compresa tra 55 e 64 anni e ben il 55% delle pazienti ultrasettantenni<sup>7</sup>. Tale rischio sarebbe in parte correlato alla carenza estrogenica tipica della post-menopausa. Una coronaropatia clinicamente manifesta sarebbe diagnosticata, nel range di età tra 45 e 64 anni, in 1 donna su 9 prima

della menopausa e in 1 su 3 subito dopo<sup>8</sup>. In Italia i dati epidemiologici sono meno drammatici ma non certo rassicuranti: nel 1991 la CI e gli altri eventi cardiovascolari sono stati causa del 48% dei decessi nelle donne adulte contro il 39% degli uomini<sup>9</sup>. Nonostante tali dati, gli epidemiologi riconoscono che attualmente la patologia cerebro e cardiovascolare, come causa di morte, ha subito una battuta d'arresto: ciò sarebbe dovuto sia agli interventi di prevenzione primaria e secondaria ma soprattutto ad una riduzione della mortalità nelle prime fasi dell'infarto del miocardio<sup>10</sup>. Consistenti modificazioni riguardano il controllo dei fattori di rischio, ma soprattutto il numero di unità coronariche è passato da 1 nel 1966 ad oltre 200 nel 1986<sup>11</sup>. Alcuni dati evidenziano inoltre come il numero di coronarografie nei centri cardiologici di riferimento sia aumentato esponenzialmente nell'ultimo decennio e come, parallelamente, sia aumentata la penetranza diagnostica nei confronti della CI silente<sup>12</sup>.

L'aspetto preoccupante che deve, a nostro parere, indurre a meditazione la classe cardiologica è il crescente numero di segnalazioni in letteratura riguardanti: la generale sottostima per quel che riguarda la diagnosi di CI nella donna<sup>13,14</sup>, la diagnosi in stadio troppo avanzato di malattia<sup>15</sup> o ancora di trattamento meno aggressivo rispetto a quello riservato al paziente maschio<sup>16,17</sup>. Preoccupante risulta ancora

un'apparente prognosi più severa nelle pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi di pari età<sup>18,19</sup>, ciò indicando chiaramente come differenze sesso-specifiche inciderebbero sostanzialmente sia sulla diagnosi che sul trattamento della CI influenzando, in ultima analisi, la prognosi. Possiamo dunque ritenere saggia la frase con la quale Pamela Douglas chiuse il suo intervento sull'argomento nell'ultimo congresso dell'American College of Cardiology di New Orleans: "accurate and timely diagnosis of ischemic heart disease is a critical step in the care of women and represents the major challenge to physicians". Esistono, a nostro avviso, due problemi principali che bisogna passare in rassegna per comprendere meglio la questione: la valutazione del dolore toracico, che pone il sospetto di coronaropatia, e la penetranza diagnostica del test non invasivo che si intende usare per avallare ovvero respingere il sospetto diagnostico stesso.

### La valutazione del dolore toracico

Il dolore toracico rappresenta la manifestazione clinica più frequente dei pazienti affetti da CI, ma nella donna la corretta valutazione di questo sintomo si presenta assai problematica, e per diversi motivi. Esiste, in particolare, un tipo di dolore toracico (che definiamo per l'appunto "tipico") che tutti i sacri testi di medicina associano ad un'insufficienza coronarica. I ricercatori dello studio Coronary Artery Surgery Study (CASS)<sup>20</sup> ne fornirono una perfetta descrizione ("substernal; characterized by a burning, heavy or squeezing feeling; precipitated by exertion or emotion; promptly relieved by rest or nitroglycerin") utilizzandola per caratterizzare quella "definite angina" (angina certa) che ci si aspettava doversi associare, sempre o quasi, a coronaropatia. In realtà analizzando i risultati del CASS, si evince come questo dato appaia non realistico nelle pazienti; infatti solo nel 62% delle donne in cui era stata posta diagnosi di angina certa si riscontrava una coronaropatia angiograficamente evidente. Questo dato pone una perplessità clinica a nostro avviso davvero importante, che si può esprimere nel concetto che quand'anche una paziente ci racconti un dolore "tipico" siamo certi, 4 volte su 10, di incorrere in un errore se diagnosticiamo una coronaropatia. Nel sesso maschile, al contrario, la presenza di un'angina certa si associava, sempre nello studio CASS, ad un riscontro di coronaropatia > 80%. Scopriamo dunque che l'angina "tipica" è più tipica nel maschio che nella femmina. È pur vero che nelle femmine è molto più frequente l'angina microvascolare, che si accompagna a sostanziale integrità delle coronarie epicardiche, ma questo fenomeno non spiega, a nostro parere, il gap diagnostico sesso-correlato. Lo studio CASS definisce molto precisamente anche quello che si intende per "dolore atipico": "located in the left chest, abdomen, back, or arm in the absence of mid-chest pain; sharp of fleeting, repeated, very prolonged,

unrelated to exercise; not relieved by rest or nitroglycerin; relieved by antacids; characterized by palpitation without chest pain". Il dolore che presenta le citate caratteristiche è significativamente più comune nel sesso femminile sia perché può rappresentare la manifestazione di una CI in questo sesso, ma anche perché alcune cause frequenti di toracoalgia (prolasso della mitrale, condrite costale, ecc.) sono effettivamente più comuni nelle femmine.

Sulle differenze tra i sessi riguardo alle manifestazioni della CI è stato speso il classico mare di inchiostro. Interessante ci sembra l'esperienza di Everts et al.<sup>21</sup>, che hanno studiato circa 1000 pazienti (provenienti da un'area omogenea della Svezia) ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica per un sospetto infarto acuto del miocardio, concretizzatosi in circa il 50% della popolazione esaminata. La localizzazione del dolore si presentava significativamente diversa: negli infartuati di sesso maschile risultava più frequente il dolore retrosternale ed alle braccia; nelle infartuate risultava prevalente il dolore al collo e al dorso, in particolare nello spazio interscapolare. Un lavoro simile, ma più recente, è stato pubblicato da Goldberg et al.<sup>22</sup>, i quali hanno esaminato poco più di 1300 soggetti provenienti dal piccolo stato del Massachusetts, ospedalizzati per infarto acuto del miocardio nell'arco di 2 anni (dal 1986 al 1988). In questa esperienza è risultata evidente una maggiore prevalenza di dolore retrosternale e diaforesi nel maschio e una percentuale più elevata di dolore al collo, al dorso, alla mandibola, associato a nausea e vomito nelle femmine. Anche un recente lavoro di Milner et al.<sup>23</sup> pone l'accento sulla maggiore prevalenza di nausea, vomito, palpitazioni e segni di indigestione nel sesso femminile quali sintomi di esordio di una CI. Questo lavoro risulta importante anche perché sottolinea la frequente comparsa dei sintomi di insufficienza cardiaca (soprattutto dispnea) nel quadro clinico di presentazione dell'infarto acuto del miocardio nel sesso femminile. Questa osservazione è confermata da Zucker et al.<sup>24</sup> che analizzarono tutti i pazienti ricoverati per infarto acuto del miocardio in 10 ospedali di varia grandezza e tipo negli Stati Uniti; i sintomi caratteristici di insufficienza cardiaca, anche in questo caso, erano significativamente associati all'infarto solo nel sesso femminile. In verità non stupisce la maggior prevalenza di dispnea nel sesso femminile, ed anzi alcuni autori mettono in relazione i segni di scompenso cardiaco ad un vera insufficienza diastolica, più frequente nel sesso femminile, per l'età di esordio più elevata della patologia coronarica e per la più frequente associazione con patologie, diabete ed ipertensione, in grado di modificare significativamente la funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro. Alcuni autori segnalano inoltre che nel sesso femminile la carenza di ossigeno miocardico si manifesterebbe, per motivi non meglio precisati, meno con dolore toracico e principalmente con equivalenti anginosi, dispnea, palpitazioni, pre-sincope<sup>25</sup>.

I dati fin qui esposti considerano le reali differenze sesso-specifiche circa la presentazione dell'evento acuto CI-correlato; è anche importante però considerare come il dolore toracico è valutato dal cardiologo quando a raccontarlo è una donna. A questo proposito è noto un bello studio di Birdwell et al.<sup>26</sup> i quali sottoponevano a tre gruppi di cardiologi una paziente sofferente per frequenti episodi di dolore anginoso tipico: in realtà la paziente era un'attrice che recitava il medesimo copione atteggiandosi a donna in carriera dinanzi al primo gruppo di cardiologi, o a donna insicura ed impacciata dinanzi all'altro gruppo; il terzo campione di medici valutava la sintomatologia in forma scritta, senza cioè essere influenzato dalle caratteristiche della paziente. Veniva messo in evidenza come le indicazioni ad approfondire il caso con l'ausilio della coronarografia risultassero sensibilmente più elevate nel primo gruppo di cardiologi e in chi leggeva l'intervista, ciò ad indicare come lo stile di presentazione del sintomo sia in grado di influenzare profondamente il medico.

La mole di dati fin qui esposta indica chiaramente che il sintomo dolore toracico, valutato da solo, risulta di scarsissimo aiuto nel discriminare le pazienti coronaropatiche dalle altre. Oltre alla valutazione del dolore toracico bisogna quindi fare qualcosa di più, bisogna considerare la paziente nel suo contesto più generale, cercare di attribuirle una probabilità di malattia, bisogna cioè operare quello che gli statistici chiamano "stratificazione del rischio". Solo in questo modo le caratteristiche del dolore ed i risultati dei test saranno giustamente interpretabili. Un interessante tentativo di stratificazione del rischio di coronaropatia è stato pubblicato da Douglas e Ginsburg<sup>27</sup> nel 1996. In questo famoso editoriale i due autori identificano tre classi di rischio (basso, moderato ed alto) in relazione alla presenza di vari fattori di rischio per coronaropatia. Tali determinanti di rischio vengono suddivisi, a loro volta, in maggiori (angina tipica, stato post-menopausale non trattato con terapia ormonale sostitutiva, diabete mellito, arteriopatia ostruttiva periferica), intermedi (ipertensione, abitudine tabagica, dislipidemia) e minori (età > 65 anni, obesità, stile di vita sedentario, storia familiare di coronaropatia). Nelle pazienti con dolore toracico e profilo di rischio basso (nessun determinante maggiore e  $\leq 1$  intermedio, o  $\leq 2$  minori) sarebbe sconsigliato qualsiasi test diagnostico, sia invasivo che non; il rischio di una risposta falsamente positiva sarebbe infatti enormemente più alto (> 90%) della probabilità di avere una coronaropatia (< 20%). Nel caso il dolore toracico si associasse a rischio moderato (1 determinante maggiore o multipli intermedi e minori) o severo ( $\geq 2$  determinanti maggiori o 1 maggiore e multipli intermedi o minori), sarebbe consigliato un test preliminare (gli autori consigliano il classico test da sforzo o, in alternativa, l'ecocardiografia da sforzo), la cui negatività dovrebbe indurre il clinico a considerare il sintomo non di pertinenza coronarica; in caso di positività, al contrario si dovrebbe avviare la paziente alla coronarogra-

fia. I test di imaging, come l'eco-stress e la scintigrafia, sarebbero destinati solo ai casi di dubbia interpretazione.

Un approccio così ben organizzato offre l'indubbio vantaggio di una facile applicabilità, ma con almeno una grossa riserva: il fatto che le popolazioni non sono tutte assimilabili a quella americana, e dunque sono diversi i fattori di rischio cui le pazienti sono sottoposte e dunque deve essere diverso il modo di stratificare il rischio.

Il nostro gruppo ha studiato 862 donne (età media  $63 \pm 8$  anni) ricoverate presso il Policlinico di Modena per un primo dolore toracico, in un periodo di tempo di 4 anni (dal 1992 al 1996). Questa popolazione è stata suddivisa in due gruppi: uno in cui è stata dimostrata angiograficamente una coronaropatia (Gruppo I, n = 560) e l'altro in cui l'angiografia coronarica è risultata negativa per stenosi critiche (Gruppo II, n = 302). Tutte le pazienti hanno effettuato uno o più ECG a 12 derivazioni durante angor; le caratteristiche del dolore sono state attentamente valutate ed i fattori di rischio indagati attraverso un'accurata anamnesi. All'analisi univariata solo alcuni tra i presunti fattori di rischio indagati sono risultati significativamente correlati alla presenza di coronaropatia: un ECG positivo (evidenti segni di ischemia e/o lesione in almeno 2 derivazioni contigue) effettuato durante angor ( $p < 0.0001$ ); un'età > 65 anni ( $p < 0.0001$ ), la presenza di diabete ( $p < 0.001$ ); una storia di ipertensione ( $p < 0.001$ ). L'abitudine tabagica e l'ipercolesterolemia mostravano un trend deciso verso una significatività statistica, senza tuttavia raggiungerla. Non significativamente legati alla presenza di coronaropatia sono risultati: il dolore anginoso definito "tipico" secondo il CASS, la familiarità per malattie coronariche, la presenza di un'arteriopatia ostruttiva periferica. L'analisi multivariata indicava come l'ECG positivo durante angor risultasse l'unico fattore predittivo indipendente di coronaropatia. Tre fattori di rischio erano in grado di aumentare la penetranza diagnostica dell'ECG nei riguardi della coronaropatia: l'età > 65 anni ( $\times 4$ ), il diabete ( $\times 3.5$ ), l'ipertensione ( $\times 3.7$ ); tali fattori però non erano da soli sufficienti a discriminare efficacemente le pazienti coronaropatiche rispetto alle altre. Tenendo in considerazione i nostri risultati, è ragionevole quindi considerare "maggiori" quei fattori di rischio quali l'età > 65 anni (che l'esperienza americana identifica addirittura come minore), la presenza di diabete mellito e una storia di ipertensione (determinante intermedio nell'opinione della Douglas). Non possiamo, al contrario, dare troppa importanza all'arteriopatia ostruttiva periferica (che viene considerato determinante "maggior" dagli autori d'oltreoceano) né l'abitudine tabagica e l'ipercolesterolemia (considerati determinanti intermedi)<sup>28</sup>. Alcune esperienze americane, in verità, suffragano i nostri dati: Seltzer<sup>29</sup> non dimostra un'associazione significativa tra fumo ed angina non complicata nella popolazione femminile di Framingham, ed i pochi studi in cui sono state arruolate an-

che le donne<sup>30,31</sup> dimostrano come l'ipercolesterolemia non sia così importante come nel sesso maschile, ed inoltre come la terapia con ipolipemizzanti non si dimostri particolarmente efficace nella riduzione degli eventi coronarici nel sesso femminile.

### Penetranza dei test diagnostici non invasivi

È noto come da sempre nel sesso femminile i test diagnostici non invasivi siano provvisti di un'accuratezza inferiore rispetto al sesso maschile. Anche il semplice ECG registrato durante ischemia miocardica mostra delle importanti differenze: Dellborg et al.<sup>32</sup> hanno eseguito uno studio su 259 pazienti (83 donne) ricoverati per sospetto infarto del miocardio o sottoposti ad angioplastica. In questa casistica l'entità dello slivellamento del tratto ST durante ischemia spontanea o indotta dal gonfiaggio del pallone è risultata significativamente più pronunciata nei pazienti di sesso maschile rispetto alle femmine. Gli autori di questo studio hanno inoltre messo in evidenza che alcune procedure come la coronarografia d'urgenza o terapie aggressive come la fibrinolisi, poiché dipendenti anche dalle modificazioni dell'ECG, venivano effettuate in minor numero nel sesso femminile. Anche il classico test da sforzo al cicloergometro o al tappeto rotante è gravato da una scarsissima accuratezza nel sesso femminile. Ogni buon clinico sa come sia fallace fidarsi di un test positivo in una donna, specialmente se ipertesa; alcuni autori hanno addirittura rilevato delle differenti risposte dell'ECG sotto sforzo nelle medesime pazienti in relazione alle varie fasi del ciclo mestruale. Ciononostante il test da sforzo continua a rimanere il miglior test cui sottoporre le pazienti ad elevato rischio; in questo caso infatti la percentuale di falsi positivi è estremamente scarsa ed inoltre la negatività del test indica l'assenza di una coronaropatia (elevato potere predittivo negativo)<sup>27</sup>. Ovviamente l'ECG deve essere correttamente interpretabile ed il test deve essere massimale o comunque > 90% della frequenza teorica massimale per l'età. Uno studio di Chae et al.<sup>33</sup> ha dimostrato che quando si eliminano gli ECG non correttamente interpretabili (per alterazioni non specifiche della fase terminale) e si scelgono quelli privi di grossi elementi di dubbio, il classico test da sforzo risulta avere un'accuratezza simile alla scintigrafia con tallio. L'accuratezza diagnostica tende inoltre a lievitare quando oltre al dolore ed alle modificazioni dell'ECG si considerano, come criteri adiuvanti, alcune caratteristiche: un tempo di esercizio < 5 min; l'incapacità a raggiungere la frequenza target e, in caso di alterazioni dell'ECG, un tempo di recupero dell'ST ≥ 6 min. La presenza di questi parametri rende molto più probabile la presenza di una malattia coronarica<sup>34</sup>.

Recenti lavori indicano come l'aggiunta ad un test da sforzo di una metodica di imaging migliori enormemente la sensibilità e la specificità del test stesso. I tipi

di imaging che oggi vengono comunemente usati nella diagnostica della CI sono rappresentati dall'ecocardiografia e dalle indagini scintigrafiche, che utilizzano il tallio ed il tecnezio-99m sestamibi come marcatori di perfusione miocardica. A questi si associano poi, variamente, degli stressor fisici o farmacologici. Oggi la gran parte degli studi suggeriscono come l'ecocardiografia ed i test nucleari abbiano un'equivalente accuratezza<sup>35</sup>, generalmente superiore a quella del classico test da sforzo<sup>36</sup>. In particolare, secondo alcuni autori, l'elevato costo (in termini sia di uomini che di mezzi) dovrebbe limitarne l'uso ai casi in cui il test da sforzo stesso risulti dubbio in una popolazione a rischio intermedio o elevato di malattia<sup>27</sup>. Nel sesso femminile l'ecocardiografia effettuata dopo esercizio fisico rappresenterebbe, secondo molti autori, la metodica ideale, in termini di costo-efficacia, per la diagnosi di coronaropatia<sup>37</sup>. Il gruppo della Cleveland Clinic propone questo test nelle pazienti che presentano un rischio di coronaropatia intermedio (la maggioranza)<sup>38</sup>.

In realtà ciò non si verifica quasi mai nella pratica clinica; quasi sempre infatti la singola scuola acquista dimestichezza con un test diagnostico e questo puntualmente diventa di riferimento in quella realtà. Citiamo, ad esempio, la nostra esperienza su 200 soggetti (100 maschi e 100 femmine) ricoverati consecutivamente per un primo episodio di dolore toracico nel nostro Istituto. Abbiamo in particolare valutato e confrontato i tre principali test diagnostici non invasivi: il classico test da sforzo, l'eco-dobutamina e la scintigrafia miocardica con tallio; l'end-point era rappresentato dall'individuazione della malattia coronarica multivasale. Confrontando le due popolazioni, la sensibilità e la specificità dei tre test è risultata, in generale, significativamente superiore nei maschi rispetto alle femmine. L'eco-dobutamina ha mostrato, nella nostra esperienza, una sensibilità ed una specificità statisticamente superiore rispetto agli altri due in ambedue le sottopopolazioni, anche se i livelli di sensibilità (compresi tra il 65% del test da sforzo e il 67% dell'eco-dobutamina) e di specificità (compresi tra il 58% del test da sforzo ed il 72% dell'eco-dobutamina) si sono rilevati, in generale, inadeguati per porre una corretta diagnosi di malattia coronarica multivasale nel sesso femminile; ciononostante l'eco-dobutamina (che nel nostro ambulatorio rappresenta il test di riferimento) ha dimostrato sensibilità e specificità sempre significativamente superiori sia al test da sforzo che alla stessa scintigrafia<sup>39</sup>.

Va sottolineato inoltre come le donne siano da sempre sottorappresentate negli studi che utilizzano gli stress test con imaging. Dispersione fotonica e fenomeno dell'attenuazione sono eventi che rendono poco sensibili gli studi nucleari nelle donne, anche se gli ultimi traccianti sembrano meno inclini a produrre questi effetti sfavorevoli. Non si discute invece sull'elevata sensibilità degli studi nucleari anche nel sesso femminile<sup>27,33</sup>. Oltre all'ecocardiografia da sforzo, lo stress test

oggi particolarmente studiato nel sesso femminile è rappresentato dall'eco-dobutamina. Uno studio recente di Elhendy et al.<sup>40</sup> ne sottolinea la sicurezza e la fattibilità nelle donne con sospetto di coronaropatia; il dato sorprendente di questo studio è però che, forse per la prima volta nella storia dell'eco-stress, è segnalata una maggiore sensibilità (76 vs 73%), specificità (94 vs 77%) ed accuratezza (82 vs 74%) proprio nel sesso femminile. Questo dato lascia francamente stupiti gli stessi autori, i quali si sforzano (con scarso successo, a nostro parere) di trovare argomentazioni per supportare i loro dati. Anche i ricercatori del progetto WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) confermano i dati esaltanti dell'eco-dobutamina nella diagnosi di CI nel sesso femminile, rilevando, su 92 pazienti di età media 57.5 anni, una sensibilità pari ad 81.5% ed una specificità pari ad 80.6%. Tali dati sono stati però raggiunti considerando come end-point la coronaropatia multivasale e scremando i test in cui non veniva raggiunta un'adeguata frequenza cardiaca. Gli autori segnalano inoltre l'assoluta inadeguatezza dell'eco-dobutamina nella diagnosi di coronaropatia monovasale<sup>41</sup>.

Un aspetto sicuramente importante da segnalare è rappresentato dall'implicazione prognostica di un test di imaging. Questo tema è stato oggetto di numerose esperienze cliniche negli ultimi anni. Il gruppo del Thoraxcentre ha studiato, nel 1996, le implicazioni prognostiche di un test nucleare: la scintigrafia con tecnezio-99m sestamibi sotto doppio stimolo dobutamina + atropina. È risultato che le pazienti nelle quali il test aveva dato esito negativo godevano di un'eccellente prognosi nel tempo; anche coloro le quali presentavano un ri-

schio pre-test di coronaropatia particolarmente alto: dopo 32 ± 13 mesi, infatti, nessun evento avverso si è registrato in queste pazienti<sup>42</sup>. Il dato sembra non confermato quando si usa, come metodica di imaging, l'ecocardiogramma: le pazienti con eco-dobutamina negativo, infatti, presentavano una prognosi eccellente quando la probabilità pre-test di malattia risultava bassa o intermedia. Le pazienti con fattori di rischio multipli per CI sembravano, al contrario, presentare una prognosi cattiva nonostante eco-dobutamina negativo<sup>43</sup>. Tale dato non sembra avvalorato da autori italiani: Cortigiani et al.<sup>44</sup>, che presentano dati su una casistica di 456 donne seguite per 32 ± 19 mesi, dimostrano come un eco-stress positivo sia correlato, come fattore indipendente, negativamente alla prognosi (odds ratio 23.9, intervallo di confidenza 95% 8.6-66.8, p < 0.00001) quando si considerino come end-point la morte cardiovascolare e l'infarto del miocardio.

### Conclusioni

In base alla nostra esperienza, anche considerando le evidenti differenze nei risultati dei vari studi su specifici test, riteniamo che la stratificazione del rischio e dunque il vaglio della probabilità pre-test di malattia sia più importante dello stesso test che si intende utilizzare (Fig. 1). L'eccezione a questa regola è rappresentata dall'ECG: un ECG obiettivamente positivo durante angor, indipendentemente da altri riscontri, indirizza verso uno studio coronarografico.

La possibilità pre-test di malattia può essere evinta dalla presenza dei vari determinanti di rischio che pos-

Probabilità pre-test di malattia	Fattori di rischio	TEST
BASSA	NESSUNO	NESSUNO

  

Probabilità pre-test di malattia	ALTA													
Fattori di rischio	Più di un fattore di rischio maggiore e presenza di 1 o 2 fattori minori													
TEST	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>ECG interpretabile, sforzo fattibile   Test da sforzo classico \</p> <p>ECG non interpretabile, sforzo fattibile   Eco da sforzo \</p> <p>ECG non interpretabile, sforzo non fattibile   Eco-stress con dobutamina</p> </td> <td style="vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> <table border="0"> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>positivo \ coronarografia</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>negativo \ osservazione</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>dubbio \ eco-stress con dobutamina</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>positivo \ coronarografia</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>negativo \ osservazione</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>		<p>ECG interpretabile, sforzo fattibile   Test da sforzo classico \</p> <p>ECG non interpretabile, sforzo fattibile   Eco da sforzo \</p> <p>ECG non interpretabile, sforzo non fattibile   Eco-stress con dobutamina</p>	<table border="0"> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>positivo \ coronarografia</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>negativo \ osservazione</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>dubbio \ eco-stress con dobutamina</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>positivo \ coronarografia</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>negativo \ osservazione</td> </tr> </table>	}	positivo \ coronarografia	}	negativo \ osservazione	}	dubbio \ eco-stress con dobutamina	}	positivo \ coronarografia	}	negativo \ osservazione
<p>ECG interpretabile, sforzo fattibile   Test da sforzo classico \</p> <p>ECG non interpretabile, sforzo fattibile   Eco da sforzo \</p> <p>ECG non interpretabile, sforzo non fattibile   Eco-stress con dobutamina</p>	<table border="0"> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>positivo \ coronarografia</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>negativo \ osservazione</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>dubbio \ eco-stress con dobutamina</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>positivo \ coronarografia</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 2em;">}</td> <td>negativo \ osservazione</td> </tr> </table>	}	positivo \ coronarografia	}	negativo \ osservazione	}	dubbio \ eco-stress con dobutamina	}	positivo \ coronarografia	}	negativo \ osservazione			
}	positivo \ coronarografia													
}	negativo \ osservazione													
}	dubbio \ eco-stress con dobutamina													
}	positivo \ coronarografia													
}	negativo \ osservazione													

  

Probabilità pre-test di malattia	Fattori di rischio	TEST
INTERMEDIA	Max 1 fattore di rischio maggiore Assenza o max 1 fattore minore	Come sopra: si può sostituire la scintigrafia miocardica all'eco-dobutamina

Figura 1. Proposta operativa per la diagnosi di coronaropatia nella donna.

siamo dividere, in base alla nostra esperienza, in maggiori e minori. I primi sono rappresentati dalla presenza di diabete, da una storia di ipertensione e dall'età > 65 anni; consideriamo minori l'ipercolesterolemia e l'abitudine tabagica.

Grande importanza viene data al test da sforzo classico, a patto che questo risulti facilmente interpretabile, cioè senza grossi elementi di dubbio e massimale o submassimale: la negatività di un test di questo tipo orienta per una genesi non coronarica dei disturbi; la positività verso la coronarografia se la probabilità pre-test è moderata o elevata. Se il test da sforzo non è eseguibile per impedimento fisico (fenomeno molto frequente nella popolazione femminile di una certa età) o l'ECG non ben interpretabile, c'è bisogno di un test di imaging; anche in questo caso è conveniente effettuare un'ulteriore stratificazione: se vi è una probabilità pre-test elevata, è opportuno orientarsi verso un test ad elevata specificità, per esempio l'eco-stress; mentre se la probabilità pre-test è più bassa è conveniente prediligere, al contrario, un test a più elevata sensibilità, come la scintigrafia miocardica.

## Riassunto

La stratificazione del rischio e dunque la stima della probabilità pre-test di malattia è importante nel decidere quale test diagnostico non invasivo sia opportuno scegliere per una diagnosi ottimale di coronaropatia nel sesso femminile. La valutazione del rischio è effettuabile sulla presenza dei determinanti di rischio, suddivisibili in maggiori (ipertensione, diabete ed età > 65 anni) e minori (ipercolesterolemia ed abitudine tabagica). Grande importanza viene data al test da sforzo classico, a patto che questo risulti facilmente interpretabile: la negatività di un test di questo tipo orienta per una genesi non coronarica dei disturbi, la positività verso la coronarografia se la probabilità pre-test è moderata o elevata. Se il test da sforzo non è eseguibile per impedimento fisico o l'ECG non ben interpretabile, c'è bisogno di un test di imaging; se vi è una probabilità pre-test elevata, è opportuno orientarsi verso un test ad elevata specificità, per esempio l'eco-stress; mentre se la probabilità pre-test è più bassa è conveniente prediligere un test a più elevata sensibilità, come la scintigrafia miocardica.

*Parole chiave:* Donne; Cardiopatia ischemica; Diagnosi.

## Bibliografia

1. Wenger NK. Coronary heart disease: an older woman's major health risk. *BMJ* 1997; 315: 1085-90.
2. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.
3. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
4. Statistical Abstract of the United States. 112th edition. Washington, DC: US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, Bureau of the Census, 1992.
5. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, et al. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2468-82.
6. Wenger NK. Coronary risk reduction in the menopausal woman. *Rev Port Cardiol* 1999; 18: 39-47.
7. Pinsky JL, Jette AM, Branch LG, Kannel WB, Feinleib M. The Framingham Disability Study: relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. *Am J Public Health* 1990; 80: 1363-8.
8. National Center for Health Statistics. Health: United States, 1994; DHSS Publication no. (PHS) 95-1232. Hyattsville, 1995.
9. Capoccia R. La mortalità in Italia nell'anno 1991. Rapporto ISTISAN 95/34. Roma, 1995.
10. Achilli F, Valagussa L, Valagussa F, et al. Mutamenti nel trattamento dell'emergenza cardiologica e loro influenza sulla letalità. Dati del Progetto MONICA Area Brianza. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 790-802.
11. ANMCO. Progetto SACI Studio Assetto della Cardiologia in Italia. La distribuzione territoriale dei presidi. Vol I. Firenze: ECO Ed, 1986.
12. DeStefano F, Merritt RK, Anda RF, et al. Trends in nonfatal coronary heart disease in the United States, 1980 through 1989. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2489-94.
13. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, et al. Sex bias in considering coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1987; 107: 19-25.
14. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, et al. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 559-66.
15. Khan SS, Nessim S, Gray R, et al. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med* 1990; 112: 561-7.
16. Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS, Pasternak RC. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for a gender bias? *Ann Intern Med* 1992; 116: 785-90.
17. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-82.
18. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-91.
19. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-25.
20. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Exercise stress testing: correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301: 230-5.
21. Everts B, Karlson BW, Wahrborg P, et al. Localization of pain in suspected acute myocardial infarction in relation to final diagnosis, age and sex, and site and type of infarction. *Heart Lung* 1996; 25: 430-7.

22. Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzebski J, et al. Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J* 1998; 136: 189-95.
23. Milner KA, Funk M, Richards S, et al. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1999; 84: 396-9.
24. Zucker DR, Griffith JL, Beshansky JR, et al. Presentations of acute myocardial infarction in men and women. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 79-87.
25. Chiamvimonvat V, Sternberg L. Coronary artery disease in women. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2709-17.
26. Birdwell BG, Herbers JE, Kroenke K. Evaluating chest pain: the patient's presentation style alters the physician's diagnostic approach. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1991-5.
27. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1311-5.
28. Modena MG, Origliani G, Rossi R, et al. Le indicazioni alla coronarografia nella donna alla luce di nuove acquisizioni. *Cardiologia* 1996; 41: 239-44.
29. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 871-6.
30. Dorr AE, Gunderson K, Schneider JC, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients: effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1987; 31: 5-14.
31. Frantz ID, Dawson EA, Ashman PL, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 129-35.
32. Dellborg M, Herlitz J, Emanuelsson H, et al. ECG changes during myocardial ischemia. Differences between men and women. *J Electrocardiol* 1994; 27: 42-5.
33. Chae SC, Heo J, Iskandrian AS, et al. Identification of extensive coronary artery disease in women by exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1305-11.
34. Pratt CM, Francis MJ, Divine GW, et al. Exercise testing in women with chest pain. Are there additional exercise characteristics that predict true positive test results? *Chest* 1989; 95: 139-44.
35. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985; 71: 535-42.
36. Douglas PS. Heart disease in women. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th edition. New York, NY: WB Saunders, 2000: in press.
37. Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS, et al. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1440-7.
38. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, et al. Exercise echocardiography is an accurate cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 335-41.
39. Modena MG, Rossi R, Muia N, et al. Sex differences in noninvasive diagnosis of multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 164-5.
40. Elhendy A, Geleijnse ML, Van Domburg RT, et al. Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1414-8.
41. Lewis JF, Lin L, McGorray S, et al. Dobutamine stress echocardiography in women with chest pain. Pilot Phase data from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1462-8.
42. Geleijnse ML, Elhendy A, Van Domburg RT, et al. Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1057-61.
43. Geleijnse ML, Elhendy A, Van Domburg RT, et al. Prognostic implications of a normal dobutamine-atropine stress echocardiogram in patients with chest pain. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 606-11.
44. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1975-81.