

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Dolore toracico in Pronto Soccorso-Osservazione
Breve Intensiva: affidabilità dell'HEART score
come strumento prognostico**

Relatore:

Roberto Pontremoli

Correlatore:

Stefano Sartini

Candidato:

Anna Caterina Baradel

Anno accademico 2021-2022

INDICE

1.	INTRODUZIONE.....	5
1.1.	DEFINIZIONE DI DOLORE TORACICO.....	5
2.	SINDROMI CORONARICHE ACUTE.....	6
2.1	DEFINIZIONE	6
2.2	EZIOLOGIA e FISIOPATOLOGIA	6
2.3	MARKER DI DANNO CARDIACO.....	8
2.4	INFARTO MIOCARDICO ACUTO.....	10
2.5	STEMI	12
2.5.1	EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.5.2	DIAGNOSI.....	12
2.5.3	COMPLICANZE.....	15
2.5.4	TRATTAMENTO	16
2.6	NSTEMI.....	19
2.6.1	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.6.2	DIAGNOSI.....	19
2.6.3	BIOMARKER: TROPONINE AD ALTA SENSIBILITA'.....	23
2.6.4	ALGORITMO GESTIONALE.....	24
2.6.5	TRATTAMENTO NSTEMI.....	28
2.7	ANGINA INSTABILE.....	38
2.7.1	TERAPIA	39
2.8	MINOCA	40
3	GESTIONE DEL DOLORE TORACICO IN PRONTO SOCCORSO.....	44
3.1	INTRODUZIONE.....	44
3.2	INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO IN PRONTO SOCCORSO.....	46
3.3	SCORE PROGNOSTICI	51
3.4	PAZIENTI IN OSSERVAZIONE E TEST AGGIUNTIVI.....	55
3.5	ESAMI DI IMAGING.....	57
3.5.1	ECOCARDIOGRAFIA	57
3.5.2	ECOCARDIOGRAFIA CON STRESS	57
3.5.3	RISONANZA MAGNETICA CARDIACA (CMR)	58
3.5.4	SPECT.....	60
3.5.5	ANGIOGRAFIA CORONARICA CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (CCTA).....	61
4.	STUDIO CLINICO	63

4.1	BACKGROUND	63
4.2	MATERIALI E METODI.....	64
4.3	RISULTATI	68
4.4	DISCUSSIONE	78
4.5	CONCLUSIONI	82
5.	BIBLIOGRAFIA	83

1. INTRODUZIONE

La gestione del dolore toracico è una delle più grandi sfide dei dipartimenti d'emergenza in tutto il mondo.

Le cause di dolore toracico sono molteplici, con una lista di diagnosi differenziali molto estesa e con differenti livelli di severità. In molte metanalisi la causa più frequente di dolore toracico è risultata la sindrome coronarica acuta (SCA), con percentuali fino al 45%(1) , e con prevalenza media tra il 10% e il 20% (2) . Tuttavia solo il 17% di questi pazienti possiede i criteri diagnostici di SCA alla presentazione, motivo per cui in circa il 2% di essi la diagnosi di SCA viene mancata ed i pazienti sono erroneamente dimessi.(3)

Si tratta di un problema rilevante considerando che l'infarto miocardico acuto (IMA) è la causa più frequente di mortalità e morbilità nel mondo. In Italia la mortalità per cardiopatia ischemica rappresenta il 12% di tutte le morti, l'infarto acuto l'8%, nella popolazione di età compresa tra 35 e 74 anni(4).

Con l'introduzione delle troponine ad elevata sensibilità e di nuovi biomarcatori, il recepimento di nuove linee guida europee sulla SCA, l'evoluzione dei test di imaging non invasivo (a riposo e da stress) applicabili al dolore toracico, con un significativo incremento dell'accuratezza diagnostica di alcuni di essi (vedasi ad esempio l'angiogramma coronarico), la necessità di introdurre il concetto del "Chest Pain Team", secondo cui più figure professionali devono necessariamente e organicamente interagire in una condivisione di competenze, che si è riuscito ad ottimizzare la gestione di questa tipologia di pazienti, riducendo nello stesso momento la percentuale di mancate diagnosi di SCA e un'ospedalizzazione eccessivamente estensiva e dispendiosa di risorse. (5)

1.1. DEFINIZIONE DI DOLORE TORACICO

Il sintomo "dolore toracico" è inteso come qualsiasi dolore che, anteriormente, si collochi tra la base del naso e l'ombelico e, posteriormente tra la nuca e la dodicesima vertebra e che non abbia causa traumatica o chiaramente identificabile che lo sottenda(6), è motivo di accesso in Pronto Soccorso in una percentuale variabile tra il 5% e il 9% (7) e rappresenta la seconda causa di accesso negli Stati Uniti(8).

2. SINDROMI CORONARICHE ACUTE

2.1 DEFINIZIONE

La definizione di Sindrome Coronarica Acuta (SCA) è ampia ed articolata e comprende pazienti con sintomi riconducibili ad un'ischemia miocardica (carenza di ossigeno a livello del tessuto cardiaco) che hanno un IMA o sono ad elevato rischio di sviluppare necrosi cardiaca nell'immediato futuro.

L'eziopatogenesi più frequente è dovuta a una stenosi dei vasi arteriosi coronarici epicardici, causata dalla formazione di placche aterosclerotiche.

Come precedentemente accennato, il ruolo fondamentale dell'ECG12D è l'identificazione dell'ischemia/lesione miocardica, ma è noto che esso può rivelarsi normale in un quinto dei pazienti con dolore toracico da SCA(8).

Le SCA si distinguono in due grandi categorie a seconda dell'aspetto dell'ECG:

- infarto miocardico (MI) con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), causato da un'occlusione acuta e totale di un vaso coronarico con sofferenza miocardica a trasmurale
- senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) determinata da un'occlusione coronarica parziale (subendocardica) o intermittente.
- angina instabile quando è presente il sintomo tipico del dolore toracico, ma non vi è necrosi miocardica.

2.2 EZIOLOGIA e FISIOPATOLOGIA

La causa più frequente di SCA è la trombosi in un'arteria coronarica aterosclerotica.

La placca ateromasica può diventare instabile o infiammarsi, andando incontro a rottura o frammentazione ed esponendo materiale trombogeno, che attiva le piastrine e la cascata della coagulazione provocando la formazione di un trombo. L'attivazione piastrinica implica una modificazione conformazionale nei recettori delle glicoproteine di membrana (GP) IIb/IIIa, consentendo il cross-linking e quindi l'aggregazione delle piastrine. Anche ateromi che causano un'ostruzione minima possono rompersi e causare trombosi.

Nonostante la gravità della stenosi aiuti a prevedere la sintomatologia, questa non sempre è predittiva di eventi trombotici acuti. La conseguente trombosi interferisce in maniera improvvisa con il flusso in alcune parti del miocardio. Una trombolisi spontanea si verifica in circa due terzi dei pazienti e 24 h più tardi, si ritrovano ostruzioni trombotiche solo nel 30% circa dei casi. Tuttavia l'ostruzione può durare abbastanza a lungo da causare vari gradi di necrosi tissutale. La severità anatomica di una stenosi è legata al suo impatto funzionale.

Affinché una stenosi sia in grado di ridurre la riserva coronarica deve determinare una resistenza al flusso a riposo (con conseguente caduta di pressione a valle), è necessaria:

- Stenosi >80% affinché già a riposo ci sia ischemia subendocardica
- Stenosi tra 50-80% determinano una caduta di pressione a valle, compensata dalla vasodilatazione dei vasi di resistenza garantendo a riposo, ma non sotto sforzo, un flusso adeguato (Sofferenza ischemica da sforzo).
- Stenosi <50% in genere non causano ischemia

Cause più rare delle sindromi coronariche acute sono

- Embolia coronarica
- Spasmo coronarico
- Dissezione coronarica

L'embolia dell'arteria coronarica può verificarsi nella stenosi mitralica o aortica, nell'endocardite infettiva e nella fibrillazione atriale.

L'uso di cocaina e altre cause di spasmo coronarico possono causare MI, questo si può verificare sia in coronarie normali che aterosclerotiche.

La dissezione coronarica è una lesione non traumatica nell'intima coronarica con la creazione di un falso lume. Il sangue scorrendo attraverso il falso lume lo espande, riducendo così il flusso di sangue attraverso il vero lume e causando ischemia o infarto coronarico. La dissezione non aterosclerotica è più probabile nelle donne in gravidanza o dopo il parto, nei pazienti con displasia fibromuscolare o altri disturbi del tessuto connettivo.

Le conseguenze iniziali variano con le dimensioni, la localizzazione e la durata dell'ostruzione e vanno dall'ischemia transitoria all'infarto. La misurazione di nuovi marker più sensibili indica che un certo grado di necrosi cellulare probabilmente ha luogo anche nelle forme lievi. Le sequele dell'evento acuto dipendono primariamente dalla massa e dal tipo di tessuto cardiaco infartuato.

Disfunzione miocardica

Il tessuto ischemico (ma non quello infartuato) ha contrattilità ridotta e rilassamento, che si manifestano con ipocinesia o acinesia segmentaria quindi perdendo prima la funzionalità diastolica, questi segmenti possono espandersi o protrudere durante la sistole (detta motilità paradossa). La dimensione della zona affetta determina gli effetti, che vanno dall'insufficienza cardiaca lieve fino allo shock cardiogeno (classificazione di Killip), in genere, ampie parti di miocardio devono essere ischemiche per causare disfunzioni miocardiche significative. Un certo grado di insufficienza cardiaca si verifica in circa due terzi dei pazienti ospedalizzati per infarto del miocardio. L'ischemia che interessa il muscolo papillare può portare a insufficienza mitralica e il movimento disfunzionale della parete può portare alla formazione di trombi murali.

2.3 MARKER DI DANNO CARDIACO

Le troponine sono enzimi di natura proteica presenti nel muscolo scheletrico e cardiaco, a tale livello, regolano la contrazione muscolare, controllando l'interazione calcio mediata di actina e miosina. Le troponine cardiache sono isoforme specifiche del cuore e, normalmente, sono presenti nel sangue in quantità molto piccole. Quando si verifica un danno alle cellule del muscolo cardiaco, queste proteine vengono rilasciate in circolo: maggiore è il danno, più alta è la loro concentrazione ematica.

Le troponine ad alta sensibilità (hs-cTn) sono i biomarcatori attualmente di riferimento per la diagnosi di IMA. Tuttavia è possibile osservare un loro incremento in condizioni diversi dalla malattia coronarica ostruttiva.

Esempi di rialzo delle troponine:

Cardiovascolari: Tachiaritmie, Scompenso cardiaco acuto, Crisi ipertensive, Mio-pericardite, Dissezione aortica, Malattie infilltrative/da accumulo, Embolia polmonare, Episodi neurologici acuti (ictus o emorragia subaracnoidea), Contusione/trauma cardiaco/toracico

Procedure cardiache: CVE, ablazione, BE

Sistemiche: Distress respiratorio/broncopolmonite, Disidratazione/cachessia, Malattie sistemiche (febbre/sepsi/shock/ustioni), Ipo- ed ipertiroidismo Postoperatorio, Anemia severa/sanguinamenti gastrointestinali, Uso di farmaci cardiotossici, Insufficienza renale, Sport di resistenza prolungati e Rabdomiolisi

Analitiche: Scarsa performance della piattaforma analitica, Errori di calibrazione-problemi di diluizione

Limitazioni legate al prelievo: anticorpi eterofili, Sostanze interferenti (fibrina)

Criteri per la Definizione danno miocardico: Aumento della troponina cardiaca (cTn) al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento. Il danno è considerato acuto se è presente un aumento e/o un calo dei valori di cTn. Viene considerato cronico se i valori si mantengono stabilmente alti (con oscillazioni entro il 20%).

2.4 INFARTO MIOCARDICO ACUTO

L'infarto miocardico acuto (IMA) definisce la necrosi dei cardiomiociti in un contesto clinico coerente con l'ischemia miocardica acuta.(9) Una combinazione di criteri è necessaria per soddisfare la diagnosi di IMA, vale a dire il rilevamento di un aumento e/o una diminuzione di un biomarcatore cardiaco, preferibilmente la troponina cardiaca ad alta sensibilità (hs-cTn) T o I, con almeno un valore superiore al 99° percentile del limite superiore di riferimento e almeno uno dei seguenti:

1. Sintomi di ischemia miocardica.
2. Nuovi cambiamenti ECG ischemici.
3. Sviluppo di onde Q patologiche sull'ECG.
4. Evidenza all'imaging di perdita di miocardio vitale o nuova anomalia regionale di movimento della parete in un modello coerente con un'eziologia ischemica.
5. Trombo intracoronarico rilevato su angiografia o autopsia.

La terza definizione universale dell'MI(10) ha previsto 5 tipologie di quadri clinico-patologici.

L'infarto di **tipo 1** è caratterizzato da rottura, ulcerazione, fissurazione o dissezione di una placca aterosclerotica inducente la formazione di un trombo più o meno occludente in una o più coronarie con il risultato di una riduzione significativa del flusso intraluminale o di un'embolizzazione periferica con conseguente necrosi miocardica; il paziente solitamente è affetto da coronaropatia severamente ostruttiva o anche non ostruttiva (5-20% dei casi).

Il **tipo 2** è caratterizzato dalla presenza di condizioni diverse dalla coronaropatia aterosclerotica, che interferiscono negativamente sul bilancio richiesta/offerta di ossigeno al miocardio. Tali condizioni includono l'anemia, tachi o bradiaritmie, la disfunzione endoteliale e lo spasmo coronarico, l'insufficienza respiratoria, l'ipotensione o la severa ipertensione. Anche agenti farmacologici (es. anestetici) o tossine possono provocare questa tipologia di MI.

Il **tipo 3** definisce la morte cardiaca improvvisa: con sintomi suggestivi di ischemia precedenti la morte improvvisa, accompagnati da alterazioni ECG o fibrillazione

ventricolare, ma il decesso avviene prima che possano essere fatti i biomarker. Oppure con MI rilevato all'autopsia.

Il **tipo 4** prevede i casi di necrosi post-procedura di rivascolarizzazione percutanea (PCI) Post procedurale: correlato al posizionamento di stent durante rivascolarizzazione percutanea. Gli stent stessi possono provocare un danno a seguito a embolizzazione di placca oppure per chiusura di rami laterali. L'infarto periprocedurale è relativamente benigno, non ha lo stesso impatto dell'infarto spontaneo. Sono presenti altri sottotipi di infarto tipo 4:

- 4a: Post angioplastica: caratterizzato da aumento della Troponina >99%
- 4b: Trombosi dello stent: evento acuto
- 4c: Ristenosi intrastent: crescita intimale relativamente lenta all'interno dello stent

Mentre il **tipo 5** è riferito a casi di necrosi miocardica post-bypass aortocoronarico (BPAC).

2.5 STEMI

L'IM con sopraslivellamento del tratto ST di solito si verifica dopo la rottura di un ateroma in un'arteria coronaria, complicato da trombosi. Ciò genera un'occlusione dell'arteria e un'interruzione totale o parziale del flusso coronarico con comparsa di danno e, successivamente, necrosi miocardica.

Nonostante il fatto che la maggior parte dei pazienti con STEMI siano classificati come IMA di tipo 1 (con evidenza di un trombo coronarico), alcuni STEMI rientrano in altri tipi di IMA.(11) Un IMA, anche presentandosi come STEMI, può verificarsi anche in assenza di coronaropatia ostruttiva (CAD) all'angiografia.(12)

2.5.1 EPIDEMIOLOGIA

Probabilmente il registro europeo dello STEMI più completo si trova in Svezia, dove il tasso di incidenza dello STEMI era di 58 per 100 000 all'anno nel 2015.(13) In altri paesi europei, il tasso di incidenza variava da 43 a 144 per 100 000 all'anno.(14) Esiste un modello coerente per cui lo STEMI è relativamente più comune nei giovani che negli anziani, e più comune negli uomini che nelle donne.(13) La sindrome coronarica acuta (ACS) si verifica da tre a quattro volte più spesso negli uomini che nelle donne al di sotto dei 60 anni, ma dopo i 75 anni, le donne rappresentano la maggioranza dei pazienti, presentandosi, più spesso rispetto agli uomini, con sintomi atipici.(15)(16)

2.5.2 DIAGNOSI

La diagnosi è basata su sintomi coerenti con l'ischemia miocardica, cioè dolore toracico persistente, e segni, cioè elettrocardiogramma a 12 derivazioni.

PRESENTAZIONE CLINICA

Il primo sintomo d'infarto acuto del miocardio è definito come “dolore tipico”, in genere caratterizzato come un dolore viscerale profondo, retrosternale, descritto come costrittivo o oppressivo, spesso con irradiazione al dorso, alla mandibola, al braccio sinistro, al braccio destro, alle spalle o a tutte queste aree. Il dolore di solito ha una durata superiore ai 30-40 minuti. Alcuni pazienti presentano sintomi meno tipici come respiro corto, nausea/vomito, affaticamento, palpitazioni o sincope,(17) dispnea o

debolezza sono dovute solitamente a insufficienza ventricolo sinistro, edema polmonare, shock o un'aritmia significativa . E' sollevato poco o solo temporaneamente dal riposo o dalla nitroglicerina. Una riduzione del dolore toracico dopo la somministrazione di nitroglicerina può essere fuorviante e non è raccomandata come manovra diagnostica. (18) Nei casi di sollievo dei sintomi dopo la somministrazione di nitroglicerina, è necessario ottenere un altro ECG a 12 derivazioni. Una completa normalizzazione dell'innalzamento del segmento ST dopo la somministrazione di nitroglicerina, insieme al completo sollievo dei sintomi, è suggestivo di spasmo coronarico, con o senza MI associato. Circa il 20% degli infarti del miocardio è silente(soprattutto negli anziani), non di rado i pazienti interpretano i loro disturbi come indigestione, in particolare perché un miglioramento spontaneo può essere falsamente attribuito all'eruttazione o all'assunzione di antiacidi.

ESAME OBIETTIVO

La cute può essere pallida, fredda e sudata. Può manifestarsi cianosi periferica o centrale. Il polso può essere filiforme e la pressione arteriosa è variabile, anche se la maggior parte dei pazienti presenta inizialmente un certo grado di ipertensione durante la crisi dolorosa.

I toni cardiaci sono spesso un po' attutiti, è quasi sempre presente un 4° tono. Può essere apprezzabile un soffio sistolico apicale dolce (espressione di disfunzione del muscolo papillare). Il rilievo di sfregamenti o soffi più marcati alla valutazione iniziale suggerisce una cardiopatia preesistente o un'altra diagnosi. La comparsa di uno sfregamento nelle primissime ore dopo l'insorgenza dei sintomi di infarto del miocardio suggerisce la diagnosi di pericardite acuta piuttosto che di MI. Tuttavia, uno sfregamento pericardico, generalmente evanescente, è comune al secondo o terzo giorno dopo un infarto transmurale. La parete toracica è dolente alla palpazione in circa 15% dei pazienti.

Nell'infarto del ventricolo destro, i segni clinici comprendono un'elevata pressione di riempimento del ventricolo destro, turgore giugulare spesso col segno di Kussmaul, suoni chiari polmonari e ipotensione.

ELETTROCARDIOGRAMMA

Si raccomanda di iniziare il monitoraggio ECG il più presto possibile in tutti i pazienti con sospetto STEMI al fine di rilevare aritmie pericolose per la vita e consentire una pronta defibrillazione se indicato. Quando si sospetta uno STEMI, un ECG a 12 derivazioni deve essere acquisito e interpretato il prima possibile al momento della FMC per facilitare la diagnosi precoce dello STEMI e il triage.(19)

Nel contesto clinico appropriato, l'elevazione del segmento ST (misurata al punto J) è considerata suggestiva di un'occlusione coronarica acuta in corso nei seguenti casi:

- la comparsa di nuovo sopraslivellamento del tratto ST al punto J in due derivazioni contigue di ≥ 0.1 mV (1.0 mm) in tutte le derivazioni, eccetto V2-V3 dove il sopraslivellamento dovrà essere ≥ 0.25 mV (2.5 mm) nei maschi 40 anni, ≥ 0.15 mV (1.5 mm) nelle donne, in assenza di blocco di branca sinistra e di segni di ipertrofia ventricolare sinistra(20,21).
- Sarà indicativa della presenza di SCA tipo STEMI anche la comparsa de novo di blocco di branca sinistra, motivo per cui sarà necessario avviare la comparazione con precedenti tracciati(21).

Nei pazienti con IMA inferiore, si raccomanda di registrare le derivazioni precordiali destre (V3R e V4R) alla ricerca di elevazione del segmento ST, per identificare un concomitante infarto del ventricolo destro.(22) Allo stesso modo, la depressione del segmento ST nelle derivazioni V1-V3 suggerisce un'ischemia miocardica, soprattutto quando l'onda T terminale è positiva (equivalente all'elevazione del segmento ST), e la conferma con un concomitante innalzamento del segmento ST $\geq 0,5$ mm registrato nelle derivazioni V7-V9 dovrebbe essere considerato un mezzo per identificare il MI posteriore.(22) La presenza di un'onda Q sull'ECG non dovrebbe necessariamente cambiare la decisione sulla strategia di riperfusione.

Fase acuta di uno STEMI

- Onde T iperacuta: onde T a tenda, ampie e asimmetriche. È la prima alterazione dell'elettrocardiogramma durante uno STEMI ed è raramente registrata.

- Sopraslivellamento del segmento ST: l'alterazione più importante dell'infarto acuto, appare in pochi minuti e si osserva nelle derivazioni più vicini al danno miocardico.

Fase evolutiva di uno STEMI

- Onde Q patologiche: appare tra 6 e 9 ore di occlusione, nelle derivazioni porta alla la sopraslivellamento del tratto ST. È un segno elettrocardiografico della necrosi miocardica transmurale.
- Inversione delle onde T e normalizzazione del tratto ST: dopo che appare l'onda Q, l'onda T viene appiattita e successivamente invertita. Il tratto ST inizia a scendere e ritorna alla normalità dopo diversi giorni, sebbene in alcuni pazienti possano avere un'elevazione residua.
- Perdita dell'onda R: si verifica 12 ore dopo l'infarto acuto. Si verifica nelle stesse derivazioni degli eventi precedenti.

La diagnosi ECG può essere più difficile in alcuni casi, che tuttavia meritano una gestione e un triage tempestivi.

Tra questi: presenza di un blocco di branca sinistro, presenza di una stimolazione ventricolare (pacing), infarto posteriore isolato, presenza di un'ECG non diagnostico

MARKER CARDIACI

Secondo le linee guida la ricerca dei marker cardiaci, quali le troponine ad alta sensibilità devono essere richieste il prima possibile in fase acuta di riscontro all'ECG di uno STEMI, ma non devono ritardare le manovre di riperfusione.

2.5.3 COMPLICANZE

Numerose complicanze possono verificarsi a seguito di uno STEMI e aumentare la morbilità e la mortalità. Le complicanze possono essere classificate in

- Disfunzioni elettriche (disturbo di conduzione, aritmie)
- Disfunzione meccanica (scompenso cardiaco, aneurisma o rottura del miocardio, disfunzioni dei muscoli papillari)

- Complicanze trombotiche (ischemia coronarica ricorrente, trombosi murale)
- Complicanze infiammatorie (sindrome di Dressler)

2.5.4 TRATTAMENTO

Il trattamento di uno STEMI è dato dalla rivascolarizzazione che potrà essere effettuata tramite angioplastica o bypass.

La gestione di un paziente con STEMI si avvale di un protocollo pre-trattamento sul territorio con somministrazione di:

-Lisina acetilsalicilato (Flectadol ev)

-eparina non frazionata

-inibitore del recettore P2Y12 (Prasugrel e Ticagrelor da preferire al Clopidogrel nello STEMI)

-Morfina

-Ossigeno, indicato in pazienti con edema polmonare e/o $\text{SatO}_2 < 90\%$ al fine di mantenere $\text{SatO}_2 > 95\%$

Dopodichè, o se il paziente si presenta autonomamente in pronto soccorso, bisogna effettuare un trasporto diretto in sala emodinamica per una coronografia in urgenza e rivascolarizzazione attraverso il posizionamento di uno stent o tramite intervento chirurgico di bypass.

Nel caso invece che il tempo atteso alla riperfusione/angioplastica sia superiore alle 2 ore è possibile somministrare trombolitico anche in ambulanza e trasferire il paziente in un ospedale dove potrà essere portato direttamente in sala emodinamica o, se è stato riperfuso solo con trombolitico, si potrà attendere 24h.(23)

Ciò che mi guida è l'indice di riperfusione, ovvero di quanto scende il tratto ST, una sua diminuzione rispetto al riscontro di massima alterazione del 70% indica riperfusione.

ANGIOPLASTICA CORONARICA PERCUTANEA

Secondo le linee guida la riperfusione è indicata in tutti i pazienti con tempo dall'insorgenza dei sintomi sotto le 12 ore e con ST-sopra persistentemente elevato.

Il paziente deve andare in sala emodinamica anche senza la sicurezza che abbia uno STEMI (quindi anche se l'ECG non è chiarissimo) in queste condizioni:

- instabilità emodinamica o shock cardiogeno, dovrà andare in sala emodinamica per la valutazione dell'anatomia coronarica;
- paziente che ha dolore refrattario o che ricorre;
- paziente che ha aritmie o arresto cardiaco.

Sull'arresto cardiaco si può discutere perchè in realtà nuovi dati dicono che se c'è un arresto cardiaco shockabile, ma quando il paziente viene scioccato l'ST non è chiaramente indicativo di un ST-sopra, allora il paziente rientra di più in una tempistica NON STEMI più che in una tempistica STEMI → cioè deve fare la una coronarografia entro 24 ore ma può non farla immediatamente.

- Altra indicazione nello STEMI anche tardivo è se il paziente ha complicazioni meccaniche dell'infarto: rottura di un papillare, difetto del setto interventricolare (DIV), NO rottura di parete libera, oppure un ECG dinamico che varia.
- Se il tempo di presentazione è superiore a 12 ma inferiore a 48 ore ho una raccomandazione di tipo IIa.(24)

La terapia di mantenimento in seguito alla riperfusione deve tenere in considerazione il rischio di sanguinamento, in caso di rischio alto si avvale di una doppia antiaggregazione (DAPT) composta da Aspirina (da non interrompere più) più un inibitore del recettore P2Y12: Prasugrel o Ticagrelor per 6 mesi, in caso in cui il rischio di sanguinamento sia basso si prosegue la terapia con DAPT per 12 mesi e se ben tollerata anche fino a 2 anni.(24)

Associati a questi vengono somministrati farmaci quali: un'inibitore di pompa, un beta-bloccante, ACE-inibitore, un'anticoagulante e una statina.

BYPASS AORTO-CORONARICO

Un intervento urgente di bypass aorto-coronarico (CABG) dovrebbe essere preso in considerazione per i pazienti con coronaria correlata all'infarto pervia, ma con un'anatomia non adatta all'angioplastica e con un'ampia area miocardica a rischio o con uno shock cardiogeno.(25)

Nei pazienti con complicazioni meccaniche legate all'IMA che richiedono una rivascularizzazione coronarica, si raccomanda un bypass al momento della riparazione. Nei pazienti con STEMI con angioplastica fallita o con occlusione coronarica non suscettibile ad essa, il bypass d'urgenza non viene eseguito di frequente perché i benefici della rivascularizzazione chirurgica in questo contesto sono incerti.(24)

2.6 NSTEMI

2.6.1 EPIDEMIOLOGIA

La proporzione di pazienti con NSTEMI nelle indagini sull'IMA è aumentata da un terzo nel 1995 a più della metà nel 2015, principalmente a causa di un perfezionamento della diagnosi operativa di NSTEMI(26). A differenza dello STEMI, non si osservano cambiamenti significativi nelle caratteristiche di base della popolazione NSTEMI per quanto riguarda l'età e il fumo, mentre il diabete, l'ipertensione e l'obesità sono aumentati notevolmente. L'uso dell'angiografia precoce (≤ 72 h dal ricovero) è aumentato dal 9% nel 1995 al 60% nel 2015 [odds ratio (OR) aggiustato 16,4, 95% intervallo di confidenza (CI) 12,0-22,4, $P < 0,001$] e la riperfusione coronarica percutanea durante la degenza iniziale è aumentata dal 12,5% al 67%. Le principali conseguenze di questi cambiamenti sono una riduzione della mortalità a 6 mesi dal 17,2% al 6,3% e l'hazard ratio (HR) aggiustato è sceso a 0,40 (95% CI 0,30-0,54) nel 2010, rimanendo stabile a 0,40 (0,30-0,52) nel 2015.(26)

2.6.2 DIAGNOSI

PRESENTAZIONE CLINICA

I pazienti con sindrome coronarica acuta NSTEMI possono avere le seguenti presentazioni:

- Discomfort toracico > 20 min a riposo.
- Angina di nuova insorgenza (de novo) (< 3 mesi)
- Destabilizzazione recente di un'angina precedentemente stabile con almeno caratteristiche dell'angina di classe III della Società Cardiovascolare Canadese (angina in crescendo).
- Angina post-MI.

Il discomfort toracico tipico è caratterizzato da una sensazione retrosternale di dolore, pressione o pesantezza che si irradia al braccio sinistro, entrambe le braccia, il braccio

destro, il collo o la mascella, che può essere intermittente o persistente.(27) Possono essere presenti sintomi aggiuntivi come sudorazione, nausea, dolore epigastrico, dispnea e sincope. Le presentazioni atipiche includono dolore epigastrico isolato, sintomi simili all'indigestione e dispnea o affaticamento isolati.

I sintomi atipici sono più spesso osservati nel paziente anziano, nelle donne e nei pazienti con diabete, malattia renale cronica o demenza.(28) L'esacerbazione dei sintomi con lo sforzo fisico e il loro sollievo a riposo aumentano la probabilità di ischemia miocardica. Il sollievo dei sintomi dopo la somministrazione di nitrato aumenta la probabilità di NSTEMI, ma questo non è diagnostico in quanto è riportato anche in altre cause di dolore toracico acuto.(29) Età avanzata, sesso maschile, storia familiare di coronaropatia, diabete, iperlipidemia, fumo, ipertensione, disfunzione renale, precedente manifestazione di coronaropatia, e la malattia dell'arteria periferica o carotidea aumentano la probabilità di NSTEMI.(30) Le condizioni che possono esacerbare o precipitare NSTEMI includono anemia, infezione, infiammazione, febbre, picco ipertensivo, rabbia, stress emotivo, e metabolico o disturbi endocrini (in particolare della tiroide).

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo è spesso irrilevante nei pazienti con sospetta NSTEMI.(27) I segni di insufficienza cardiaca, di instabilità emodinamica o elettrica richiedono una diagnosi e un trattamento rapidi. L'auscultazione cardiaca può rivelare un murmure sistolico dovuto a rigurgito mitralico ischemico associato a prognosi sfavorevole o stenosi aortica (che imita le SCA)(31). Raramente, un soffio sistolico può indicare una complicazione meccanica (cioè rottura del muscolo papillare o DIV) di un IMA subacuto e possibilmente non rilevato.

ELETTROCARDIOGRAMMA

Elementi ECG suggestivi saranno:

- la comparsa di un nuovo sottoslivellamento orizzontale o discendente ≥ 0.05 mV (0.5 mm) in due derivazioni contigue e/o inversione dell'onda T ≥ 0.1 mV (1 mm) in due derivazioni contigue con R alta o rapporto R/S > 1 , in assenza di blocco di branca sinistra o segni di ipertrofia ventricolare sinistra.(32)

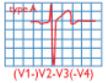
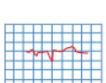
	ECG pattern	Criteria	Signifying	Figure
a	Normal ECG		No clue	 every lead
b	Isolated T-wave inversion	T-wave inversion > 1 mm in ≥ 5 leads considering I, II, aVL, and V2-V6	Only mildly impaired prognosis	 I, II, aVL, or V2 to V6
c	ST-segment depression	J point depressed by ≥ 0.05 mm in leads V2 and V3 or ≥ 1 mm in all other leads followed by a horizontal or downsloping ST-segment for ≥ 0.08 s in ≥ 1 leads (except aVR)	More severe ischaemia	 every lead  every lead
d	Transient ST-segment elevation	ST-segment elevation in ≥ 2 continuous leads of ≥ 0.25 mV in men < 40 years, ≥ 2 mm in men ≥ 40 years, or ≥ 0.15 mV in women in leads V2 through V3 and/or ≥ 0.1 mV in other leads lasting < 20 min	Only mildly impaired prognosis	 every lead
e	De Winter ST-T	1-3 mm upsloping ST-segment depression at the J point in leads V1-V6 that continue into tall, positive, and symmetrical T waves	Proximal LAD occlusion/severe stenosis	 V1-V6
f	Wellens sign	isoelectric or minimally elevated J point (< 1 mm) + biphasic T wave in leads V2 and V3 (type A) or symmetric and deeply inverted T waves in leads V2 and V3, occasionally in leads V1, V4, V5, and V6 (type B)	Proximal LAD occlusion/severe stenosis	 Type A (V1)-V2-V3(-V4)  Type B (V1)-V2-V3(-V4)
h	Resting U wave inversion	discrete negative deflection in the T-P segment (negative in comparison to the following P-R segment) no initial positive U wave deflection not obscured by fusion with terminal T wave or following P wave in I, aVL, and V4 through V6	Occlusion or severe stenosis of the left main artery or LAD	 I, aVL, V4-V6
i	Low QRS voltage	peak to peak QRS complex voltage < 0.5 mV in all limb leads and < 1.0 mV in all precordial leads	High risk for in-hospital mortality	 every lead

Figura 1 Esempi alterazioni ECG (immagine tratta dalle linee guida ESC 2020)

Per derivazioni contigue si intendono gruppi di derivazioni come quelle anteriori (V1-V6), inferiori (II-III-aVF) o laterali/ apicali (I-aVL); derivazioni supplementari come V7-V9 e V3R- V4R riflettono rispettivamente la parete postero-laterale del ventricolo sinistro e la parete libera del ventricolo destro.

Nei pazienti con NSTEMI il danno ischemico interessa la superficie subendocardica della parete muscolare. Non osserveremo mai sopralivellamento del tratto ST ma possono essere presenti onde T alte, simmetriche, tratto ST sottoslivellato, inversione di polarità delle onde T nella sede di ischemia, riduzione dell'ampiezza dell'onda R per almeno il 40%.(33)

Ma ricordiamo che la NSTEMI può anche decorrere in assenza di alterazioni ECG. (5)

Un'inversione isolata dell'onda T non si associa a prognosi peggiore rispetto a un ECG normale, ma consente una diagnosi e un trattamento più precoce.(27)

Solo l'aumento dei marker biochimici di necrosi miocardica distinguerà in questi casi un NSTEMI dall'angina instabile. (33)

Se le derivazioni standard sono inconcludenti e il paziente ha segni o sintomi suggestivi di un'ischemia miocardica in corso, devono essere registrate ulteriori derivazioni; l'occlusione dell'arteria circonflessa sinistra può essere rilevata solo in V7-V9 o l'MI ventricolare destro solo in V3R e V4R.(9)

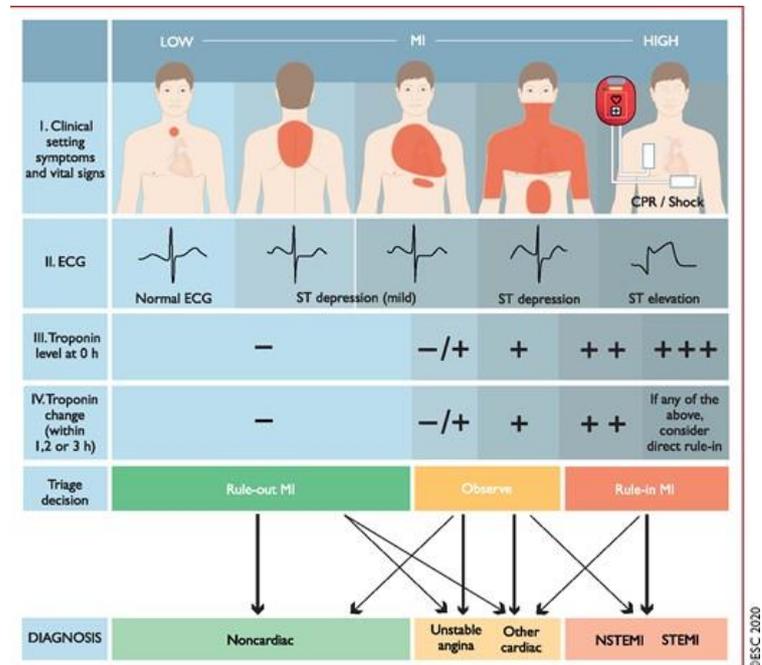


Figura 2 Algoritmo diagnostico SCA (immagine tratta dalle linee guida ESC 2020)

Il confronto con i tracciati

precedenti è prezioso, soprattutto nei pazienti con anomalie ECG preesistenti. Si raccomanda di ottenere ulteriori ECG a 12 derivazioni in caso di sintomi persistenti o ricorrenti o di incertezza diagnostica. Nei pazienti con blocco di branca sinistra (LBBB), criteri ECG specifici (criteri di Sgarbossa) possono aiutare a individuare i candidati per un'angiografia coronarica immediata.(34) (35)

Criteri di Sgarbossa modificati da Smith:

- sopraslivellamento del tratto ST concordante al complesso QRS positivo (ovvero nella stessa direzione del complesso QRS) di 1 mm o più = 5 punti;
- 2. sottoslivellamento di 1 mm o più nelle derivazioni V1, V2 o V3 (ovvero concordante con la polarità del QRS) = 3 punti;

- ST discordante proporzionalmente eccessivo in ≥ 1 derivazione ovunque con $ST \geq 1$ mm, definito da $\geq 25\%$ della profondità dell'onda S precedente

I pazienti con un elevato sospetto clinico di ischemia miocardica in corso e LBBB devono essere gestiti in modo simile ai pazienti con STEMI, indipendentemente dal fatto che il LBBB sia precedentemente noto.(24) Al contrario, i pazienti emodinamicamente stabili che presentano dolore toracico e LBBB hanno solo un rischio leggermente superiore di avere un rispetto ai pazienti senza LBBB. Pertanto, il risultato della misurazione dell'hs-cTn T/I alla presentazione dovrebbe essere integrato nella decisione relativa all'angiografia coronarica immediata.(34)

Nei pazienti con blocco del fascio destro (RBBB), l'elevazione ST è indicativa di STEMI mentre la depressione del segmento ST nella derivazione I, aVL e V5-6 è indicativa di NSTEMI.(36) Nei pazienti con battiti ventricolari stimolati, l'ECG spesso non è di aiuto per la diagnosi di NSTEMI.

È importante sottolineare che più del 50% dei pazienti che si presentano con dolore toracico acuto e LBBB al dipartimento di emergenza o all'unità per il dolore toracico alla fine avranno una diagnosi diversa dal MI.(34). Analogamente, più del 50% dei pazienti che si presentano con dolore toracico acuto e RBBB al dipartimento di emergenza alla fine avranno una diagnosi diversa dall'MI e dovrebbero, quindi, attendere anche il risultato della misurazione dell'hs-cTn alla presentazione.(36)

2.6.3 BIOMARKER: TROPONINE AD ALTA SENSIBILITA'

I biomarcatori integrano la valutazione clinica e l'ECG a 12 derivazioni nella diagnosi, nella stratificazione del rischio e nel trattamento dei pazienti con sospetta NSTEMI. La misurazione di un biomarcatore di danno cardiomiocitario, preferibilmente hs-cTn, è obbligatoria in tutti i pazienti con sospetta NSTEMI.(27) (9) (37) (38)

Le troponine cardiache sono marcatori più sensibili e specifici di danno cardiomiocitario rispetto alla creatina chinasi (CK), al suo isoenzima della banda miocardica (CK-MB) e alla mioglobina.(27) (9) (39) (39) (40). Se la presentazione clinica è compatibile con

l'ischemia miocardica, allora un aumento dinamico della troponina cardiaca al di sopra del 99° percentile degli individui sani indica MI. Nei pazienti con MI, i livelli di troponina cardiaca aumentano rapidamente (cioè di solito entro 1 ora dall'inizio dei sintomi se si utilizzano test ad alta sensibilità) dopo l'inizio dei sintomi e rimangono elevati per un periodo di tempo variabile, anche diversi giorni. I dati provenienti da grandi studi multicentrici hanno costantemente dimostrato che i test hs-cTn aumentano l'accuratezza diagnostica per l'MI al momento della presentazione rispetto ai test convenzionali, soprattutto nei pazienti che si presentano presto dopo l'inizio del dolore toracico, e consentono un più rapido "rule-in" e "rule-out". (27) (9) (39) (39) (40) (41) (30)

I livelli iniziali di troponina aggiungono informazioni prognostiche in termini di mortalità a breve e a lungo termine alle variabili cliniche e all'ECG. Più alti sono i livelli di hs-cTn, maggiore è il rischio di morte. Anche la creatinina sierica e l'eGFR dovrebbero essere misurati in tutti i pazienti con NSTEMI.

2.6.4 ALGORITMO GESTIONALE

Per prima cosa quindi in un paziente che si presenta in PS con dolore toracico deve essere sottoposto ad ECG entro 10 minuti e prelievo ematico con misurazione delle hs-cTn al tempo 0.

Grazie alla maggiore sensibilità e accuratezza diagnostica per il riscontro di IMA al momento della presentazione, l'intervallo di tempo per la seconda valutazione della troponina cardiaca può essere ridotto con l'uso dei test hs-cTn. Questo sembra ridurre in modo sostanziale il ritardo nella diagnosi, traducendosi in degenze più brevi nel dipartimento di emergenza e costi inferiori. (42) (43)(44)(45)(46).

Le soglie ottimali per l'esclusione sono state selezionate per consentire una sensibilità minima e un valore predittivo negativo (VPN) del 99%. Le soglie ottimali per il rule-in sono state selezionate per consentire un valore predittivo positivo (PPV) minimo del 70%. Gli algoritmi sono stati sviluppati in ampie coorti di derivazione e poi validati in ampie coorti di validazione indipendenti. Tuttavia, tre recenti studi diagnostici di grandi dimensioni hanno suggerito che l'algoritmo ESC 0 h/3 h sembra bilanciare meno bene

l'efficacia e la sicurezza rispetto a protocolli più rapidi che utilizzano concentrazioni di rule-out più basse, tra cui l'algoritmo ESC 0 h/1 h.(47). Inoltre, l'elevata sicurezza e l'alta efficacia dell'applicazione dell'algoritmo ESC 0 h/1 h sono state recentemente confermate in tre studi di implementazione nella vita reale, tra cui uno studio randomizzato controllato (RCT) .(48) (49),(50)

Perciò nel sospetto di NSTEMI:

- Valori molto bassi di hs-cTn a tempo zero o un delta non significativo a 1 o 2 h permettono di escludere l'origine cardiaca del dolore.

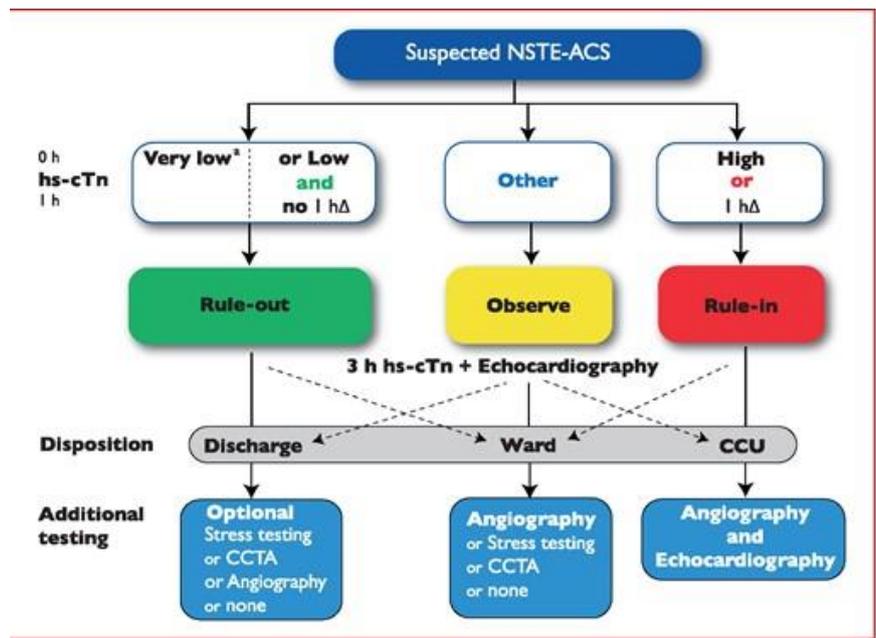


Figura 3 Algoritmo di rule-in e rule-out in pazienti con sospetta NSTEMI (immagine tratta dalle linee guida ESC 2020)

- Viceversa valori marcatamente elevati a tempo 0 (intesi come un rialzo dei valori di oltre 5 volte il limite superiore di normalità) o un delta incrementato significativamente sono sufficienti per il rule in e successivo trattamento.
- I pazienti che non si qualificano per il "rule-out" o il "rule-in" sono assegnati all'osservazione. Rappresentano un gruppo eterogeneo che di solito richiede una terza misurazione della troponina cardiaca a 3 ore e l'ecocardiografia.(51) L'angiografia coronarica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti per i quali c'è un alto grado di sospetto clinico di NSTEMI (ad esempio, un rilevante aumento della troponina cardiaca dalla presentazione a 3 ore), mentre nei pazienti con probabilità da bassa a intermedia di questa condizione in base al giudizio clinico, la diagnostica per immagini non invasiva mediante angio-TC o test da sforzo, tomografia a emissione di positroni, tomografia a emissione di fotoni

singoli (SPECT) o la risonanza magnetica cardiaca (CMR) per l'individuazione delle caratteristiche della SCA (edema, aumento tardivo del gadolinio, difetto di perfusione, ecc.) dovrebbe essere presa in considerazione dopo la dimissione dal dipartimento d'emergenza al reparto di degenza. Non sono indicati ulteriori test diagnostici quando sono state identificate condizioni alternative, come la rapida risposta della frequenza ventricolare alla fibrillazione di prova (FA) o l'emergenza ipertensiva.(33)

PUNTEGGI CLINICI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Sono stati sviluppati diversi modelli prognostici che mirano a stimare il rischio futuro di mortalità per tutte le cause o il rischio combinato di mortalità. Questi modelli sono stati formulati in punteggi di rischio clinico e, tra questi, il punteggio di rischio GRACE offre le migliori prestazioni discriminative.(52,53) È importante riconoscere, tuttavia, che esistono diversi punteggi di rischio GRACE e ciascuno di essi si riferisce a gruppi di pazienti diversi e predice esiti diversi.

Il GRACE risk score viene dunque utilizzato per suddividere i pazienti in classi di rischio, dal quale cambieranno i tipi e le tempistiche di intervento.

Altri score di rischio comprendono l'HEART score, che tratteremo in seguito, e il TIMI score.

RISCHIO TROMBOTICO ED EMORRAGICO

Gli eventi emorragici maggiori sono associati a un aumento della mortalità nei pazienti con NSTEMI(54), per questo motivo prima di effettuare il trattamento antiaggregante e anticoagulante bisogna valutare il rischio emorragico del paziente e bilanciarlo con il rischio trombotico.

Per stimare il rischio di emorragia in questo contesto, usiamo punteggi come il CRUSADE score. CRUSADE però, date alcune sue limitazioni, viene utilizzato solo nei pazienti sottoposti ad angiografia coronarica per quantificare il rischio di sanguinamento. Gli eventi emorragici maggiori incidono sulla prognosi in modo simile alle complicanze ischemiche spontanee.(55,56) Dato il compromesso tra rischio ischemico e rischio emorragico per qualsiasi regime antitrombotico, l'uso di punteggi è utile per

personalizzare la durata e il dosaggio dell'antitrombotico, per massimizzare la protezione ischemica e minimizzare il rischio emorragico nel singolo paziente.

Sono stati sviluppati punteggi di rischio specifici come il DAPT che è una stima del rischio emorragico da calcolare a 1 anno dall'evento ischemico, mentre il PRECISE-DAPT score si calcola alla dimissione del paziente.

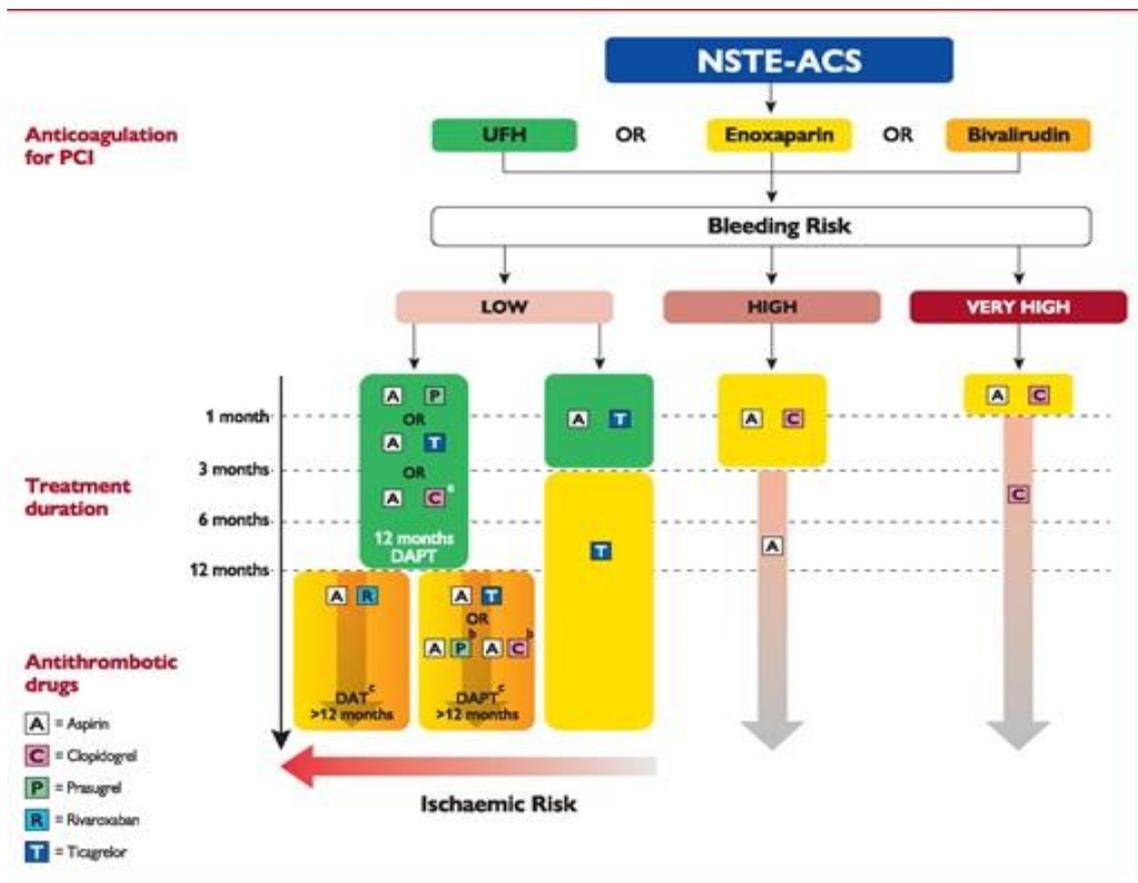


Figura 4 Algoritmo per la terapia antitrombotica nei pazienti NSTEMI senza FA candidati al trattamento di riperfusione percutanea (tratta dalle linee guida ESC 2020)

2.6.5 TRATTAMENTO NSTEMI

TERAPIA IN FASE ACUTA

Nei pazienti con NSTEMI-SCA è essenziale alleviare il dolore toracico anche per ridurre l'attivazione simpatica. Gli oppioidi (ad es. morfina per via endovenosa(e.v)) sono gli analgesici più comunemente utilizzati in questo contesto. Tuttavia, bisogna tenere presente che l'uso della morfina è associato a un assorbimento più lento e a un'insorgenza ritardata dell'azione antiaggregante, che può portare a un fallimento precoce del trattamento nei soggetti predisposti. (57)

La somministrazione di ossigeno è indicata nei pazienti ipossici con saturazione dell'ossigeno <90% o in pazienti con distress respiratorio. È interessante notare che studi precedenti hanno suggerito che l'iperossia può essere dannosa in alcuni pazienti, presumibilmente a causa di un maggiore danno al miocardio.(58) Pertanto, la somministrazione di routine di ossigeno non è raccomandata in caso di saturazione di ossigeno >90%.

L'ansia è una risposta naturale risposta al dolore toracico e un blando tranquillante (di solito una benzodiazepina) dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti ansiosi. (33)

NITRATI E BETA-BLOCCANTI

I nitrati e.v. sono più efficaci di quelli per via sublinguale nell'indurre sollievo dai sintomi e la risoluzione del sottoslivellamento all'ECG. Durante il monitoraggio della pressione arteriosa, la dose deve essere titolata verso l'alto fino al sollievo dei sintomi e nei pazienti ipertesi fino alla normalizzazione della pressione, a meno che non si verificano effetti collaterali come cefalea o ipotensione. Al di là del controllo dei sintomi, non vi sono indicazioni per il trattamento con nitrati. Nei pazienti che hanno assunto un inibitore della fosfodiesterasi 5 entro 24 ore per il sildenafil o il vardenafil e 48 ore per il tadalafil, i nitrati non devono essere somministrati a causa del rischio di grave ipotensione.

I beta-bloccanti riducono il consumo di ossigeno del miocardio abbassando la frequenza cardiaca, la pressione e la contrattilità miocardica.

I nitrati sublinguali o e.v. e l'inizio precoce del trattamento con betabloccanti sono raccomandati nei pazienti con sintomi ischemici in atto e senza controindicazioni alla rispettiva classe di farmaci.

Si raccomanda di continuare la terapia cronica con beta-bloccanti a meno che il paziente non sia in classe Killip III o superiore (sistema di stratificazione di danno e mortalità post IMA). Solo una piccola minoranza di pazienti inclusi in studi RCT sul trattamento precoce con trattamento con beta-bloccanti ha avuto un NSTEMI,(59) pertanto non è possibile trarre conclusioni dagli studi randomizzati.

La somministrazione precoce di beta-bloccanti tuttavia dovrebbe essere evitata nei pazienti a rischio di sviluppare shock cardiogeno (CS) (cioè almeno due caratteristiche di età >70 anni, frequenza cardiaca >110 battiti/min, e/o SBP <120 mmHg), soprattutto se la funzione ventricolare è sconosciuta per un riscontro di maggiore rischio di shock o morte.

I beta-bloccanti non devono essere somministrati in pazienti con sintomi che potrebbero essere correlati al vasospasmo coronarico o all'uso di cocaina, perché potrebbero favorire lo spasmo lasciando che la vasocostrizione alfa-mediata non venga contrastata dalla vasodilatazione beta-mediata. (33)

PRETRATTAMENTO

ANTIAGGREGANTI

Il pre-trattamento definisce una strategia secondo la quale i farmaci antiaggreganti, di solito un inibitore del recettore P2Y₁₂, vengono somministrati prima dell'angiografia coronarica e quando l'anatomia coronarica è sconosciuta. (60)

L'attivazione delle piastrine del sangue e la cascata della coagulazione giocano un ruolo chiave nella fase iniziale e nell'evoluzione della NSTEMI. Quindi, una sufficiente inibizione piastrinica e anticoagulazione (temporanea) è essenziale nei pazienti NSTEMI, soprattutto in quelli sottoposti a rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica percutanea. L'aspirina è considerata il caposaldo del trattamento per l'inibizione della generazione di trombossano A₂, che è normalmente completa con una dose ≥ 75 mg/d. Il trattamento con aspirina viene iniziato con una dose di carico seguita da un trattamento

di mantenimento. L'evidenza attuale supporta una dose di mantenimento di 75-100 mg una volta al giorno. (61)

Sulla base dei risultati della fase III PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) e TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with PrasugrelThrombolysis In Myocardial Infrarction 38 (TRITON-TIMI 38),(62,63) DAPT con aspirina e un potente inibitore del recettore P2Y12 (ticagrelor o prasugrel) è il trattamento standard raccomandato per i pazienti NSTEMI.

Il clopidogrel, caratterizzato da un'inibizione piastrinica meno potente e variabile,(64,65)dovrebbe essere usato solo quando il prasugrel o il ticagrelor sono controindicati, non disponibili, o non possono essere tollerati a causa di un alto rischio di sanguinamento inaccettabile. Gli inibitori del recettore P2Y12 differiscono per quanto riguarda le loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Fortunatamente, il trattamento standard raccomandato con potenti inibitori del recettore P2Y12 (ticagrelor o prasugrel) presenta una rapida insorgenza dell'azione, permettendo così la somministrazione di una dose di carico dopo angiografia coronarica diagnostica e direttamente prima della angioplastica. Da notare che una strategia pre-trattamento di routine può essere deleteria per una proporzione rilevante di pazienti con diagnosi diverse dalla NSTEMI (ad es. dissezione aortica o complicazioni emorragiche, compresa l'emorragia intracranica) e può aumentare il rischio di sanguinamento o ritardare le procedure in pazienti programmati per un bypass dopo l'angiografia diagnostica.(33)

ANTICOAGULANTI

Il trattamento peri-interventistico dei pazienti con NSTEMI consiste nell'anticoagulazione per inibire la generazione e l'attività della trombina. L'anticoagulazione è raccomandata per tutti i pazienti in aggiunta alla terapia antiaggregante durante la gestione invasiva del NSTEMI. (66)

L'eparina non frazionata (UFH) è lo standard di cura per i pazienti con NSTEMI grazie al suo profilo rischio-beneficio favorevole. In generale, si deve evitare un crossover tra anticoagulanti, in particolare tra UFH ed eparina a basso peso molecolare, con l'eccezione dell'aggiunta di UFH a fondaparinux quando un paziente procede all'angioplastica dopo il trattamento con fondaparinux. (67,68)

In ordine di preferenza abbiamo:

- - EPARINA NON FRAZIONATA: raccomandata nei pazienti che fanno angioplastica
- - FONDAPARINUX: raccomandata nei pazienti che non vanno direttamente in sala per l'angioplastica, seguita poi da un bolo di eparina non frazionata al tempo dell'angioplastica
- - ENOXAPARINA ev: deve essere considerata solo nei pz che hanno fatto enoxaparina sottocute, che però non è raccomandata dalle Linee Guida
- - BIVALIRUDINA

I rispettivi farmaci devono essere sospesi immediatamente dopo la angioplastica, tranne che in contesti clinici specifici, come la presenza confermata di aneurisma del ventricolo sinistro con formazione di trombi o fibrillazione atriale che richiede l'anticoagulazione, che di solito viene effettuata con UFH in regime acuto.

TRATTAMENTO RIPERFUSIVO

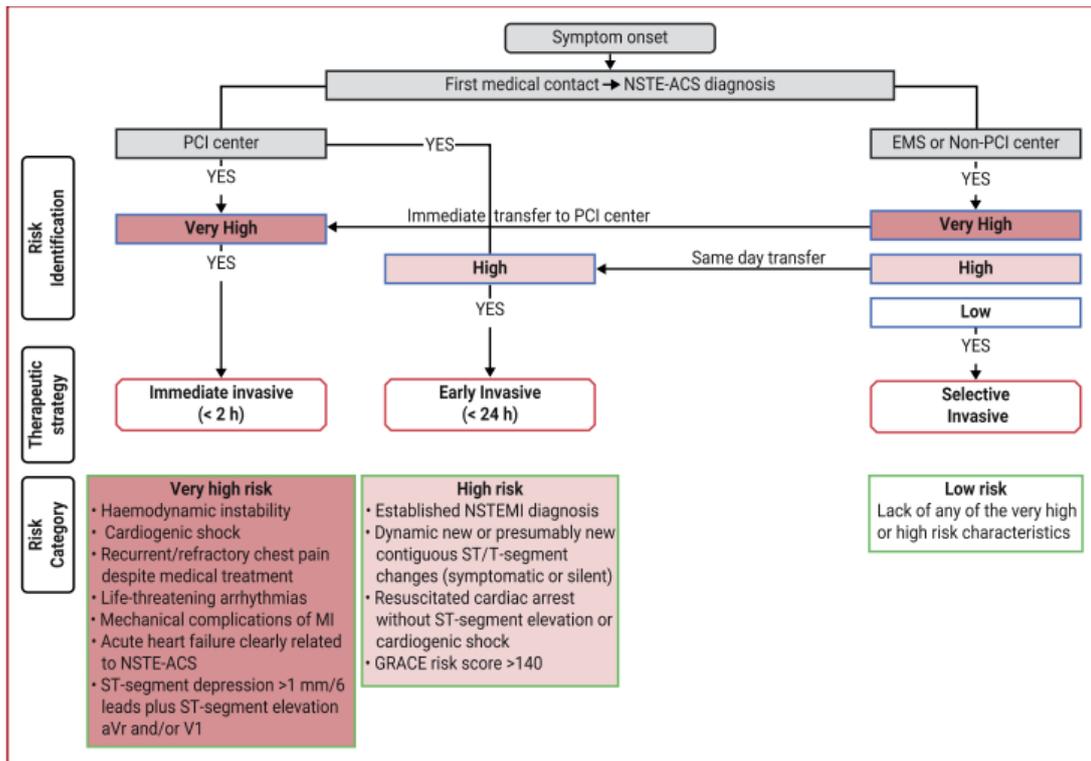


Figura 5 Scelta e timing del trattamento in pazienti NSTEMI in base alla stratificazione del rischio (immagine tratta dalle linee guida ESC 2020)

La tempestività del trattamento ripervasivo in presenza di NSTEMI dipende dalle condizioni cliniche dei pazienti, i quali possiamo stratificare in:

Raccomandazioni per rivascolarizzazione coronarica (Linee guida ESC 2020)(33):

Tempistiche della strategia invasiva

Altissimo rischio:

Nei pazienti NSTEMI si rientra nelle tempistiche dello STEMI, cioè bisogna andare in sala entro 2h solo in alcune situazioni:

- instabilità emodinamica
- dolore toracico refrattario alla terapia
- aritmie “life threatening”
- complicanze meccaniche dell’infarto
- insufficienza cardiaca chiaramente correlata all’NSTEMI

- ST elevato in aVR anche poco, ma associato a sottoslivellamento in più derivazioni è indicativo di un'ischemia circonfrenziale che è una delle situazioni a più alto rischio. Bisogna ricordare che ST elevato in questa derivazione è un campanello d'allarme perché aVR è normalmente tutta negativa (è anche chiamata "la derivazione di Leopardi") quindi quando vedo qualcosa di positivo, mi allarmo.

Alto rischio:

In sala entro 24h in caso di:

- Stabilità diagnosi di NSTEMI
- Modificazioni dinamiche del tratto ST
- GRACE score >140
- Se un paziente ha avuto un arresto cardiaco sul territorio, viene successivamente defibrillato, è stabile e non ha ST sopraelevato.

Aspetti tecnici: prediligere l'accesso radiale e mettere DES (drug eluting stent).

A differenza dello STEMI, il NSTEMI richiede l'Heart Team cioè la valutazione combinata di cardiologo, cardiocirurgo e cardioanestesista perché nel contesto dello STEMI indicazioni alla chirurgia praticamente non ci sono, ma nel NSTEMI potrebbe esserci indicazione alla chirurgia e quindi la rivascolarizzazione e la strategia deve essere basata su: stato clinico, comorbidità e score "SYNTAX", che rappresenta la severità anatomica.

Altra raccomandazione forte: preferire la rivascolarizzazione completa, sia per l'angioplastica che per il bypass.

Una peculiarità sono i pazienti che hanno sia la fibrillazione atriale che un evento NSTEMI e che quindi avrebbero indicazione a fare sia terapia anticoagulante a lungo termine sia doppia antiaggregante: le linee guida consigliano di accorciare il più possibile la terapia antiaggregante.(33)

BYPASS AORTO-CORONARICO

Circa il 5-10% dei pazienti affetti da NSTEMI-SCA richiede un bypass (69), questi rappresentano un sottogruppo impegnativo, date le loro caratteristiche di alto rischio rispetto ai pazienti sottoposti a bypass elettivo. In assenza di dati randomizzati, la tempistica ottimale per il bypass non d'urgenza nei pazienti con NSTEMI deve essere determinato individualmente.(70)

Il rischio di eventi ischemici, eventualmente correlati a una terapia antiaggregante subottimale in attesa dell'intervento chirurgico, è inferiore allo 0,1%, mentre le complicanze emorragiche perioperatorie associate agli inibitori piastrinici sono maggiori del 10%.(71)

Nei pazienti con ischemia in atto o instabilità emodinamica e con indicazione al bypass, l'intervento d'urgenza dovrebbe essere eseguito e non rimandato come conseguenza dell'esposizione al trattamento antiaggregante.

Se deve essere eseguito un bypass, si deve fare il possibile per ridurre al minimo la manipolazione dell'aorta, lavorare off-pump se c'è un'aorta calcificata o se il paziente è ad alto rischio, ottenere una rivascolarizzazione completa e utilizzare la misurazione del flusso dell'innesto.(33)

STRATEGIA INVASIVA SELETTIVA

I pazienti senza recidiva dei sintomi e senza nessuno dei criteri di rischio molto alto o alto per quanto riguarda la tempistica della strategia invasiva devono essere considerati a basso rischio di eventi ischemici acuti a breve termine.

Questi pazienti dovrebbero essere gestiti secondo le linee guida ESC 2019 per la diagnosi e la gestione delle sindromi coronariche croniche. (23) In questo contesto, l'ecocardiografia da sforzo o la CMR da sforzo possono essere preferite rispetto ai test anatomici non invasivi. (72) Con l'uso routinario della hs-cTn e gli algoritmi diagnostici consolidati per la valutazione della NSTEMI, è possibile identificare il danno miocardico in corso anche a basso livello. Pertanto, i pazienti precedentemente considerati a rischio intermedio (ad esempio quelli con una storia di rivascolarizzazione o diabete mellito), ma esclusi in base a un algoritmo diagnostico che utilizza la hs-cTn, dovrebbero essere considerati a basso rischio e seguire una strategia invasiva selettiva.(33)

TRATTAMENTO POST-INTERVENTO E DI MANTENIMENTO

Dopo l'angioplastica per NSTEMI, la DAPT è generalmente raccomandata per 12 mesi, indipendentemente dal tipo di stent, a meno che non vi siano controindicazioni. (62,63,73)

In specifici scenari clinici, la durata della DAPT può essere accorciata (<12 mesi), estesa (>12 mesi) o modificata (cambio di DAPT, de-escalation della DAPT) e queste decisioni dipendono dal giudizio clinico individuale che è guidato dal rischio ischemico e di sanguinamento del paziente, dal verificarsi di eventi avversi, dalla presenza di comorbidità e dal rischio di emorragia. Nei pazienti con NSTEMI e impianto di stent che sono ad alto rischio di sanguinamento (es. PRECISE-DAPT \geq 25), la sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y12 dopo 36 mesi deve essere considerata. (74)

Si valuta il rischio di sanguinamento e in base a questo, le Linee Guida suggeriscono che:
Nel paziente ad **altissimo rischio** di sanguinamento definito come un recente episodio emorragico nell'ultimo mese o un intervento chirurgico pianificato e non differibile nel prossimo futuro:

- - ASPIRINA + CLOPIDOGREL per 1 mese
- - poi CLOPIDOGREL a lungo termine

Nel paziente ad **alto rischio** di sanguinamento:

- - ASPIRINA + CLOPIDOGREL per 3 mesi
- - poi ASPIRINA a lungo termine

Nel pz a **basso rischio** di sanguinamento:

- - ASPIRINA + TICAGRELOR per 3 mesi, poi TICAGRELOR a lungo termine oppure
- - ASPIRINA + PRASUGREL o CLOPIDOGREL o TICAGRELOR per 12 mesi, poi **PROLUNGAMENTO** della DAPT oltre i 12 mesi oppure **PROLUNGAMENTO DELLA DAT** con ASPIRINA e RIVAROXABAN 2,5 mg (anticoagulante orale) a lungo termine.

Il preferito è il prasugrel nella scelta tra prasugrel, clopidogrel e ticagrelor. Clopidogrel e ticagrelor possono essere usati nei pazienti che hanno NSTEMI ma che non

fanno angioplastica; se il malato fa angioplastica bisogna preferire il prasugrel(33). In seconda battuta bisogna anche tener presente il rischio ischemico.

Recentemente, i dati su una nuova strategia di doppia terapia antitrombotica (DAT) che consiste nell'inibizione del fattore-Xa con una dose molto bassa di rivaroxaban (2,5 mg 2v/die.) più aspirina sono emersi, e tale regime dovrebbe essere considerato come un'opzione terapeutica per il trattamento di mantenimento oltre i 12 mesi successivi all'angioplastica. Maggiori riduzioni del rischio assoluto sono state osservate in pazienti ad alto rischio, compresi quelli con diabete malattia polivascolare (coronaropatia più arteriopatia periferica). Pertanto, rivaroxaban (2,5 mg 2v/die) dovrebbe essere considerato, in aggiunta all'aspirina 75 - 100 mg/d in pazienti ad alto rischio trombotico e senza un aumentato rischio di emorragia maggiore o pericolosa per la vita, e può essere considerato in pazienti con rischio trombotico moderatamente elevato.(33)

TERAPIA FARMACOLOGICA A LUNGO TERMINE OLTRE AL TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO

Le linee guida 2020 (33) suggeriscono di aggiungere al trattamento antitrombotico:

- Le statine sono raccomandate in tutti i pazienti con NSTEMI-ACS. L'obiettivo è ridurre l'LDL-C di $>_50\%$ rispetto al basale e raggiungere un LDL-C $<1,4$ mmol/L (<55 mg/dL) (livello di evidenza IA)
- Gli ACE-inibitori (o gli ARB in caso di intolleranza agli ACE-inibitori) sono raccomandati nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezioneV(FE) ridotta ($<40\%$), diabete o CDK a meno che non siano controindicati, al fine di ridurre la mortalità per tutte le cause e la morbilità cardiovascolare (livello di evidenza IA)
- I beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti con disfunzione sistolica o insufficienza cardiaca con FE ridotta ($<40\%$). (livello di evidenza IA)
- Gli MRA (antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi) sono raccomandati nei pazienti con insufficienza cardiaca con FE ridotta ($<40\%$) al fine di ridurre la mortalità e la morbilità per tutte le cause e cardiovascolare (livello di evidenza IA)
- L'uso concomitante di un inibitore di pompa protonica (PPI) è raccomandato nei pazienti in monoterapia con aspirina, DAPT, DAT, Tripla terapia antitrombotica (TAT) o anticoagulanti orali che sono ad alto rischio di emorragia

gastrointestinale, al fine di ridurre il rischio di emorragie gastriche. (livello di evidenza IA)

PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

Se il paziente è affetto anche da fibrillazione atriale, viene raccomandata una triplice terapia per massimo una settimana con:

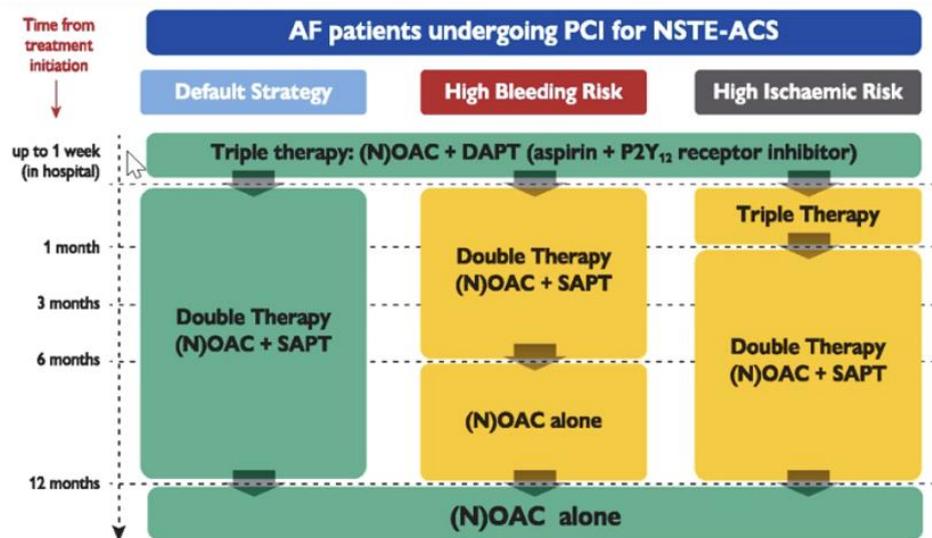


Figura 6 Algoritmo per il trattamento antitrombotico nei pazienti con NSTEMI e FA candidati al trattamento riperfusivo coronarico (immagine tratta dalle linee guida ESC 2020)

- - Anticoagulanti orali
- - Aspirina
- - Antagonisti di P2Y-12

Poi si prosegue per 12 mesi con:

- - NOAC
- Singolo antiplastrinico (preferendo l'antagonista di P2Y-12 ad aspirina).(33)

2.7 ANGINA INSTABILE

L'angina instabile è definita come un'ischemia miocardica a riposo o sotto sforzo minimo in assenza di lesioni acute dei cardiomiociti.

Si caratterizza per una recente variazione del quadro clinico anginoso. I parametri su cui si basa sono:

- aumento della frequenza o della durata dei sintomi
- Riduzione della soglia anginosa (in crescendo)
- Minore sensibilità ai nitrati sublinguali
- De novo (ultimi 2 mesi)
- Post-infartuale

Tra i pazienti non selezionati che si presentano al dipartimento di emergenza con sospetta NSTEMI, l'introduzione delle misurazioni hs-cTn al posto dei test standard della troponina ha portato a un aumento della diagnosi di MI (4% assoluto e 20% relativo) e una diminuzione reciproca nella diagnosi di angina instabile.(37) (42)

Rispetto ai pazienti NSTEMI, gli individui con angina instabile non vanno incontro a lesioni/necrosi acute dei cardiomiociti, hanno un rischio di morte sostanzialmente inferiore e sembrano trarre meno beneficio da una terapia antiaggregante intensificata, nonché da una strategia invasiva entro 72 h.(27) (37) (75)

Viene classificata tramite la classificazione di Braunwald:



Classificazione di Braunwald dell'angina instabile

Gravità	Circostanze cliniche		
	A.Sviluppo in presenza di condizioni extracardiache che intensificano l'ischemia miocardica (angina instabile secondaria)	B.Sviluppo in assenza di condizioni extracardiache (angina instabile primaria)	C.Sviluppo nelle due settimane successive a IM acuto (angina instabile postinfartuale)
I. Nuova insorgenza di angina grave o incremento dell'angina; non angina a riposo	IA	IB	IC
II.Angina a riposo negli ultimi due mesi, ma non nelle precedenti 48 ore (angina a riposo subacuta)	IIA	IIB	IIC
III.Angina a riposo nelle ultime 48 ore (angina a riposo, acuta)	IIIA	IIIB	IIIC

IM= infarto miocardico

2.7.1 TERAPIA

L'ischemia significa uno sbilancio dell'apporto tra offerta e domanda di O₂.

I farmaci che si utilizzano possono lavorare sul bilancio domanda/offerta di O₂ oppure possono lavorare a valle riducendo il sovraccarico di Ca²⁺ sodio-indotto associato all'ischemia (come la Ranolazina).

Secondo le linee guida del 2019(23):

-I nitrati a breve durata d'azione sono raccomandati per l'immediato trattamento dell'angina da sforzo;

-Beta-bloccanti e/o Calcio antagonisti diidropiridinici (spesso in combinazione) trattamenti di prima linea per controllare heart rate e sintomi se usati in combinazione, l'evidenza è di classe IIA;

-Trattamento di combinazione (Beta-bloccante + Calcio antagonista diidropiridinico) si può considerare anche in prima linea;

-Nitrati a lunga durata d'azione come seconda linea, quando la combinazione beta-bloccante + calcio antagonista non diidropiridinico è controindicata. Intervallo libero da nitrati: ciò è importante quando diamo i cerotti di nitrati. Se l'angina viene prevalentemente la sera, il cerotto va messo la sera. Bisogna considerare almeno 8 h in cui il pz non lo porta (non va tenuto in maniera continuativa!)

-Nicorandil, Ranolazina, Ivabradina o Trimetazidina (Farmaci cosiddetti "metabolici") sono da considerarsi di seconda linea per ridurre la frequenza anginosa e migliorare la tolleranza all'esercizio in pazienti che non possono tollerare/hanno controindicazioni/i sintomi non sono controllati con Calcio antagonisti, beta-bloccanti e nitrati a lunga durata d'azione.

-Ranolazina o Trimetazidina possono esser considerati farmaci di prima linea in pz con bassa pressione e bassa frequenza cardiaca, gli altri farmaci non sarebbero tollerati (c'è da dire, tuttavia, che la classe di questa affermazione IIB e il livello è C;

-Combinazione beta-bloccante/Calcio antagonista + farmaco di II linea in pz selezionati può esser considerato di I linea.

2.8 MINOCA

Per MINOCA si intende “Infarto miocardico in assenza di ostruzione delle arterie coronarie”.

Il verificarsi di un IMA senza ostruzione coronarica significativa è stato scoperto quasi 80 anni fa e gli esiti sono stati definitivamente descritti 13 anni fa, ma il termine MINOCA è stato utilizzato solo di recente per descrivere questi pazienti. (22)

Di conseguenza, la MINOCA venne inizialmente considerata al momento dell'angiografia come una diagnosi di lavoro, fino a quando un'ulteriore valutazione non fosse capace di escludere altre possibili cause di rialzo della troponina. Questo comprende un gruppo eterogeneo di cause sottostanti che possono coinvolgere condizioni patologiche sia coronariche che non coronariche, con queste ultime che includono sia disturbi cardiaci che extracardiaci. (76)

Rispetto ai pazienti con malattia coronarica ostruttiva, pazienti con NSTEMI diagnosticati con MINOCA hanno maggiori probabilità di essere più giovani e di sesso femminile, e con meno probabilità di essere diabetici, ipertesi o dislipidemic. (77,78) suggerendo un ruolo predominante di eziologie non correlate all'aterosclerosi e di fattori di rischio insoliti o abituali come aspetti psicosociali, insulino-resistenza e infiammazione. (79) Sebbene associati ad una prognosi migliore rispetto ai pazienti con SCA con malattia coronarica ostruttiva, i pazienti con MINOCA hanno un tasso di sopravvivenza inferiore a quella di individui sani con una corrispondenza di età e sesso. (77,78,80,81)

La più recente dichiarazione scientifica dell'American Heart Association (AHA) fornisce una definizione formale e aggiornata per il termine MINOCA che incorpora la Quarta Definizione Universale di Infarto Miocardico. (82)

I criteri attuali per la definizione di MINOCA, che per consenso ora esclude la miocardite e la sindrome di Takotsubo dalla diagnosi finale di MINOCA, (82), sono:

1. IMA secondo i criteri della “Quarta Definizione Universale di Infarto Miocardico”

- Riscoperto di un aumento o di una diminuzione della troponina cardiaca con almeno un valore superiore al 99° percentile del limite superiore di riferimento

- evidenza clinica corroborante di infarto, come dimostrato da almeno uno dei seguenti elementi:

a. sintomi di ischemia miocardica

b. Nuove alterazioni elettrocardiografiche ischemiche

c. Sviluppo di onde Q patologiche

d. Evidenza di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di una nuova anomalia del movimento di parete regionale in un modello coerente con una causa ischemica

e. Identificazione di un trombo coronarico mediante angiografia o autopsia.

2. Coronarie non ostruite all'esame

- Definita come assenza di malattia ostruttiva all'angiografia (cioè nessuna stenosi coronarica $\geq 50\%$) in uno dei principali vasi epicardici.

Sono inclusi i pazienti con:

- arterie coronarie normali (nessuna stenosi angiografica)

- Irregolarità luminali lievi (stenosi angiografiche $<30\%$)

- Lesioni coronariche aterosclerotiche moderate (stenosi $>30\%$ ma $<50\%$)

3. Nessuna diagnosi alternativa specifica per la presentazione clinica. Le diagnosi alternative includono, ma non sono limitate a, cause non ischemiche come sepsi, embolia polmonare e miocardite.

In alcuni pazienti, la sindrome di Takotsubo può essere scatenata da un NSTEMI o da uno STEMI.(83)

Sulla base della diagnosi iniziale di lavoro, è necessario eseguire tempestivamente una corretta valutazione iniziale del movimento della parete ventricolare sinistra, questa dovrebbe essere prontamente eseguita in acuto utilizzando l'angiografia, a seconda della funzione renale, o l'ecocardiografia. Le anomalie regionali del movimento della parete possono indicare una causa epicardica di MINOCA o altre cause specifiche, che possono portare all'esclusione della MINOCA. La CMR è uno degli strumenti diagnostici chiave in questo algoritmo per la diagnosi differenziale della sindrome di Takotsubo, miocardite,

o MI vero e proprio.(84–87) La CMR è in grado di identificare la causa in ben l'87% dei pazienti con MINOCA.(88)

Nel sub-endocardio, l'aumento tardivo del gadolinio può indicare una causa ischemica, mentre la localizzazione sub-epicardica può indicare cardiomiopatie o miocarditi, e l'assenza di aumento tardivo del gadolinio con edema associati a specifici movimenti della parete sono un segno distintivo della sindrome di Takotsubo.(87,88)

Il test dell'acetilcolina o dell'ergonovina intracoronarica può essere eseguito quando si sospetta uno spasmo coronarico o microvascolare.(89,90)

Anche l'imaging intracoronarico con IVUS (91) o OCT (92,93) può essere utile per individuare cause non riconosciute all'angiografia coronarica, soprattutto quando si sospettano trombi, rottura o erosione della placca o SCAD(dissezione coronarica spontanea).

Anche l'embolia polmonare deve essere considerata come una diagnosi alternativa come possibile causa di lesione miocardica, e questa diagnosi può essere esclusa con un ulteriore test del D-dimero, del BNP e/o con un'angiografia polmonare TC, a seconda dei casi (94). Inoltre, altre condizioni che comportano uno squilibrio tra l'apporto e la richiesta di ossigeno da parte del miocardio o l'innalzamento della troponina cardiaca dovrebbero essere considerate come potenziali cause di danno miocardico, come crisi ipertensive, tachiaritmie, sepsi, anemia grave e contusione cardiaca, tra le altre.(33)

I pazienti con una diagnosi iniziale di MINOCA e una causa di base identificata durante il work-up diagnostico, devono essere trattati e seguire secondo le linee guida della diagnosi specifica. Per esempio, i pazienti con MINOCA dimessi con una diagnosi finale di NSTEMI o MINOCA di causa sconosciuta dovrebbero essere seguiti come pazienti con SCA con malattia coronarica ostruttiva.

Tuttavia, nonostante un work-up ottimale, la causa di MINOCA rimane indeterminata nell'8-25% dei pazienti.(95–97) Questa condizione, identificata come "MI di cause sconosciute/non chiare", rappresenta un dilemma terapeutico. Il trattamento dovrebbe essere mirato alle cause più probabili di MINOCA, con test provocativi e CMR negativi, ovvero angina vasospastica, rottura della placca coronarica e tromboembolia.(33)

Il beneficio della DAPT (aspirina e inibitore del recettore P2Y12) deve essere considerato sulla base di considerazioni fisiopatologiche. Tuttavia, le evidenze sono scarse.

La terapia farmacologica con aspirina, statine, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)/bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) e calcio-antagonisti (nel caso in cui si sospetti ancora un vasospasmo) come trattamento di routine può essere considerata una terapia di routine. Questi farmaci hanno mostrato significativi effetti benefici a lungo termine in termini di mortalità per tutte le cause (statine, beta-bloccanti), di morte cardiovascolare (statine), di AMI (statine), IMA (beta-bloccanti), ictus (statine) e MACE (statine, ACE-inibitori/ARB) a 12 mesi in un registro nazionale. (98)

Tuttavia, questo registro non applicava gli attuali criteri MINOCA, pertanto le conclusioni tratte devono essere interpretate con cautela. (98)

3 GESTIONE DEL DOLORE TORACICO IN PRONTO SOCCORSO

3.1 INTRODUZIONE

Le varie forme di SCA costituiscono come precedentemente sottolineato la causa prevalente di dolore toracico rispetto ad altre patologie con prognosi severa quali: dissezione aortica, embolia polmonare, pneumotorace spontaneo rottura di esofago. Il percorso diagnostico per il dolore toracico, pertanto, sin dal triage, ha le seguenti finalità:

- identificare i pazienti con elevata probabilità di SCA (STEMI, NSTEMI, angina instabile) con l'obiettivo di assicurare prima possibile la riperfusione nello STEMI e iniziare il percorso specialistico adeguato per l'NSTEMI e l'angina instabile
- identificare le altre patologie di origine non coronarica che richiedono interventi terapeutici in emergenza/urgenza
- valutare la probabilità di SCA nei pazienti con dolore toracico senza causa evidente e con ECG12D non diagnostico o normale alla valutazione iniziale. (5)

Ci concentreremo principalmente su quest'ultimo punto.

Quando, all'ECG12D di ammissione, la diagnosi risulta di STEMI o NSTEMI si procede come trattato nel capitolo precedente. (27)

Il sottogruppo di pazienti con dolore toracico sospetto per SCA, ma senza segni ECG certi di ischemia miocardica acuta e/o elevazione iniziale diagnostica dei biomarcatori, è quello che presenta le maggiori difficoltà ai fini decisionali. Questi pazienti devono avere un percorso ben definito, consistente nell'osservazione clinica in PS o, preferibilmente, in OBI, con ECG12D seriati o a monitoraggio continuo e controllo dei biomarcatori. Se il periodo di osservazione è negativo, in relazione ai sintomi, all'ECG e al risultato dei biomarcatori di necrosi, dopo 6-12h (massimo 24h) dall'arrivo in ospedale, può essere indicato eseguire un test provocativo di ischemia, secondo modalità definite localmente. Alternativamente, se durante il periodo di osservazione compaiono alterazioni clinico-strumentali indicative di ischemia miocardica, i pazienti devono iniziare un percorso

specialistico cardiologico. I pazienti che hanno dolore toracico protratto e persistente con ECG12D non diagnostico al momento della prima valutazione in PS, devono essere avviati a un percorso valutativo urgente, che può prevedere la consulenza cardiologica e la possibilità di utilizzo di strumenti quali l'esame ecocardiografico, la TC (nel sospetto di dissezione aortica o embolia polmonare) ed eventualmente la coronarografia urgente.(5)

3.2 INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO IN PRONTO SOCCORSO

ANAMNESI

Il primo punto è la qualificazione del sintomo di presentazione in PS: nel sospetto di SCA è importante acquisire l'informazione su epoca di insorgenza, durata e/o persistenza del sintomo alla presentazione in triage. Spesso i pazienti non riferiscono i loro sintomi come "dolore". Per tale motivo è utile indirizzare l'indagine anamnestica verso la descrizione del "fastidio/dolore toracico" o "discomfort" come definito dagli anglosassoni(99). La standardizzazione di questa prima fase del processo diagnostico-terapeutico dovrebbe prevedere la valutazione di una serie di elementi relativi ai fattori di rischio (es.: diabete, ipertensione, fumo) alla storia precedente e alla sintomatologia di presentazione, considerando le molteplici diagnosi differenziali riportate in seguito.(5)

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo nei soggetti con discomfort/dolore toracico e sospetta SCA è molto spesso normale o quasi normale. Quando sono presenti segni di compromissione emodinamica o insufficienza cardiaca, questi indicano una prognosi molto severa e la necessità di una rapida diagnosi e trattamento. Tali segni vanno ricercati attentamente perché fortemente condizionanti la

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

Tabella 1: Sintomi e segni differenziali delle principali cause di dolore toracico (Tabella presa da "Documento di consenso ANMCO/SIMEU: gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico")

prognosi. È anche importante ricercare segni obiettivi che depongono per la genesi non da ischemia miocardica: miocardite, pericardite, embolia polmonare, stenosi aortica, dissezione aortica (palpazione dei polsi periferici). Altrettanto importanti sono i segni che pongono il sospetto di patologie non cardiache: pneumotorace, polmoniti, malattie muscolo-scheletriche(29)(100). L'intero sistema arterioso va esaminato con accuratezza, data la nota associazione tra malattia vascolare periferica e coronaropatia.(5) (Esempi in Tabella 1)

ELETTROCARDIOGRAMMA

L'ECG a riposo a 12 derivazioni (ECG12D) rappresenta il primo strumento diagnostico nella valutazione del paziente con dolore toracico. È raccomandata l'esecuzione dell'ECG12D entro 10 minuti dal primo contatto medico. Ruolo fondamentale dell'ECG12D è l'identificazione dell'ischemia/lesione miocardica ma è noto che esso può rivelarsi normale in un quinto dei pazienti con dolore toracico da SCA(8).

Le condizioni che dovrebbero sempre essere considerate nella diagnosi differenziale di SCA perché potenzialmente pericolose per la vita, ma anche trattabili, includono:

- 1) Dissezione aortica
- 2) Embolia polmonare
- 3) Pneumotorace iperteso

Le caratteristiche del dolore toracico aiutano in una certa misura nell'identificazione precoce di questi pazienti. (33)

La dissezione aortica clinicamente è caratterizzata da dolore descritto come trafittivo localizzato a livello toracico irradiato posteriormente tra le spalle, all'esame obiettivo è frequente riscontrare differenza di pressione sanguigna tra gli arti superiori e inferiori o tra le braccia, polso irregolare e possibili soffi. La radiografia del torace è l'esame di primo livello per evidenziare le possibili alterazioni anche se il gold standard diagnostico è l'Angio-TC.

Nell'embolia polmonare il sintomo principale è la tachipnea più o meno associata a dolore toracico e irrequietezza. All'esame obiettivo rileveremo ipossiemia e ipocapnia e possibile diminuzione del murmure vescicolare, l'ECG può simulare un infarto inferiore. In questo caso il percorso diagnostico si avvale inizialmente dell'utilizzo di score di rischio come lo score di Wells e lo score di Ginevra, ai quali si prosegue con la rilevazione

di marker come il D-dimero ed infine se questi risultassero positivi si conclude con la conferma diagnostica tramite un Angio-TC.

Anche nello pneumotorace iperteso il sintomo principale è la dispnea, fame d'aria, dolore toracico legato ai movimenti respiratori, cardiopalmo e capogiri dati dalla diminuzione pressoria, l'esame obiettivo sarà caratterizzato da assenza di murmure vescicolare dal lato colpito e suono ipertimpanico alla percussione, possibile distensioni delle vene giugulari, deviazione tracheale e diminuzione della saturazione. La diagnosi in questo caso si effettua tramite anamnesi e clinica in quanto il trattamento deve essere tempestivo, solo dopo aver stabilizzato il paziente si effettueranno esami di imaging.

La radiografia del torace è raccomandata in tutti i pazienti in cui una SCA è considerata improbabile al fine di rilevare polmonite, pneumotorace, fratture costali o altri disturbi toracici.(30) (101) (102)

RADIOGRAFIA DEL TORACE

La radiografia standard del torace è un esame strumentale eseguito di frequente in area critica a pazienti che si presentano per dolore toracico. Viene generalmente eseguita per confermare il sospetto clinico e obiettivo di patologia non cardiaca o di patologia cardiaca non ischemica che esordisce con dolore toracico.(103) La radiografia standard del torace non ha un ruolo ben definito nel paziente con dolore toracico a bassa probabilità di SCA e a basso rischio per eventi acuti maggiori e, per la sua minima sensibilità, non viene compresa nei percorsi diagnostici "fast-track" riservati alle gravi patologie. Le linee guida ESC sulla dissezione aortica includono la radiografia del torace tra i test diagnostici (104). Nella dissezione aortica si può osservare dilatazione del vaso o slargamento del mediastino; nell'embolia polmonare i segni radiografici compaiono solo se massiva; nella patologia pleurica (pneumotorace, versamento) la radiografia ha un ruolo maggiore anche se l'attendibilità diagnostica è correlata con l'estensione della raccolta aerea e con il volume del versamento; nel versamento pericardico di grande volume si può osservare aumento globale delle dimensioni dell'ombra cardiaca e riduzione del disegno vascolare polmonare in caso di tamponamento. Lo slargamento o la deviazione del mediastino possono sottintendere patologie non cardiache, di frequente accompagnate da dolore toracico, quali pneumomediastino, diverticoli esofagei o ernie diaframmatiche. Se possibile l'esame standard del torace dovrebbe essere eseguito in modo convenzionale, in due proiezioni e non con apparecchi portatili che forniscono informazioni meno

accurate. È anche importante il posizionamento del paziente: con paziente supino si possono infatti sottostimare sia il versamento pleurico (per la sua raccolta nel cavo costo-vertebrale) sia lo pneumotorace (per la raccolta dell'aria in posizione parasternale e paracardiaca anteriormente). In tali casi sarà utile eseguire un esame ecografico del torace, tecnica dotata di alta specificità e sensibilità (>90%).(5) (105)

ECOSCOPIA

L'ecoscopia è uno strumento diagnostico estremamente versatile e sicuro, dovrebbe essere eseguita rapidamente da un Medico di medicina d'Emergenza Urgenza in tutti i pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiovascolare per studiare le eventuali alterazioni della contrattilità, difetti valvolari e di flusso all'interno delle camere cardiache.

Le principali finestre utili al medico d'urgenza sono la parasternale sinistra (dal secondo al quarto spazio intercostale, bordo sternale sinistro), l'apicale (apice cardiaco) e la sottocostale (sotto xifoidea). Occasionalmente viene utilizzata la finestra soprasternale.(106)

Nei dipartimenti di emergenza è utile come ausilio diagnostico nel ricercare:

- le potenziali complicazioni di un trauma toracico che includono la rottura delle valvole, del miocardio e dei grandi vasi
- nel sospetto di versamento pericardico/emopericardio
- Se si sospetta la dissezione aortica, l'ecocardiografia transtoracica è utile come indagine di base
- Come vedremo in seguito nell'infarto miocardio
- Negli stati di shock cardiogeno

Altre diagnosi differenziali da tenere in considerazione sono la mio-pericardite e la sindrome di Takotsubo, che è stata recentemente osservata più spesso come diagnosi differenziale e di solito richiede un'angiografia coronarica per escludere la SCA.(107)

Nella tabella (tabella 2) sottostante sono indicate le principali cause di dolore toracico da porre in diagnosi differenziale.

Cardiache	Polmonari	Vascolari	Gastro-intestinali	Ortopediche	Altro
Miopericardite Pericardite	Embolia polmonare	Dissezione aortica	Esofagiti, reflusso o spasmo esofageo	Disordini muscoloscheletrici	Disturbi d'ansia
Cardiomiopatie	Pneumotorace-tensivo	Aneurisma aortico sintomatico	Ulcera peptica, gastriti	Trauma toracico	Herpes zoster
Tachiaritmie	Bronchiti, polmoniti	Stroke	Pancreatite	Infiammazione/danno muscolare	Anemia
Scompenso cardiaco acuto	Pleuriti		Colecistite	Costocondriti	Depressione
Emergenza ipertensiva	Versamento pleurico			Patologie cervicali	
Stenosi valvola aortica					
Sindrome di Takotsubo					
Spasmo coronarico					
Contusione cardiaca					

Tabella 2:Diagnosi differenziali di dolore toracico

3.3 SCORE PROGNOSTICI

CHEST PAIN SCORE, HEART SCORE, TIMI SCORE E GRACE RISK SCORE

I pazienti con sospetta SCA NSTEMI i quali rientrano nel braccio dell'osservazione possono essere stratificati tramite diversi score di rischio tra cui l'HEART score.

L'**HEART score** è uno strumento prognostico proposto da A. J. Six et al. nel 2008 sviluppato specificatamente nella struttura di Pronto Soccorso che ha il fine di identificare in maniera accurata mediante ECG, troponina, anamnesi e età il rischio di eventi cardiologici avversi maggiori (MACE).

I principali MACE sono essenzialmente endpoint composti per valutare la sicurezza e l'efficacia dei processi di trattamento dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta. La previsione tempestiva dei MACE è molto preziosa per migliorare gli effetti dei trattamenti delle SCA.(108)

Si tratta di un sistema di punteggio per i pazienti che si presentano con dolore toracico in pronto soccorso. Assegnando 0, 1 o 2 punti, valutando la storia del paziente, le anomalie dell'ECG, l'età del paziente, gli eventuali fattori di rischio presenti e la misurazione della troponina, i pazienti ricevono un punteggio su una scala da 0 a 10. Il punteggio HEART è stato convalidato in diversi studi e ha dimostrato di essere uno strumento potente, facile e soprattutto pratico per suddividere i pazienti in un gruppo a basso, medio e alto rischio.

Sono stati effettuati diversi studi sull'utilizzo e l'affidabilità dell'HEART score sia per determinare un rischio prognostico sia per l'identificazione dei pazienti del dipartimento di emergenza con dolore toracico acuto per la dimissione anticipata.

In uno studio retrospettivo multicentrico di convalida, condotto da Backus et al. (2010)(109), sono stati valutati 880 pazienti con dolore toracico. Gli endpoint primari studiati erano gli stessi dello studio originale, ovvero lo sviluppo di MACE quali IMA, angioplastica, bypass e morte.

158 pazienti (17,95%) hanno raggiunto l'endpoint primario. Dei 303 pazienti con punteggio HEART da 0 a 3, tre (0,99%) hanno avuto un MACE. Nei 413 pazienti con punteggi da 4 a 6, 48 casi (11,6%) hanno avuto un MACE, mentre nei punteggi HEART da 7 a 10, il MACE è stato identificato in 107/164 casi (65,2%).

Successivamente sempre uno studio di Backus et al.(110) ha convalidato esternamente l'HEART Score con uno studio prospettico multicentrico nel 2013. Lo studio ha valutato 2.440 pazienti che si sono presentati con dolore toracico in 10 dipartimenti di emergenza dei Paesi Bassi. L'endpoint primario era il verificarsi di un MACE entro 6 settimane. Le prestazioni dell'HEART Score sono state confrontate con quelle del TIMI Score e del GRACE risk score. Nel gruppo a basso rischio (punteggio 0-3), in 15 su 870 (1,7%) dei pazienti è stato riscontrato un MACE. Nei pazienti con punteggio HEART 4-6, il MACE è stato diagnosticato in 183 su 1101 (16,6%). Nei pazienti con punteggi HEART elevati (valori 7-10), un MACE si è verificato nel 50,1%.

Quindi i pazienti con punteggio:

- **0-3** hanno una probabilità dell'1,6% di subire un evento cardiaco
- **4-6** hanno una probabilità del 13%,
- **7 o superiore** hanno una probabilità del 50% di sviluppare un MI, angioplastica, bypass o morte entro 6 settimane dalla presentazione. (Con il punteggio HEART è immediatamente chiaro quale paziente può essere dimesso senza ulteriori test o procedure invasive di emergenza.)

Altri studi si sono occupati di mettere a confronto i vari score di rischio per valutare il più affidabile, come ad esempio lo studio “Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department” di J.M. Poldervaart et al., (111) ha messo a confronto le performance dei GRACE, HEART e TIMI score nell'identificare nel modo più accurato i pazienti a "basso rischio" di SCA in coloro che si presentavano in Pronto Soccorso con dolore toracico. Hanno trovato che il punto di forza dell'HEART score è che tutte e cinque le variabili incluse nel punteggio sono derivate dalla pratica clinica, il che rende semplice il calcolo del punteggio al letto del paziente, migliorando l'applicabilità per i medici.

È interessante notare che l'HEART score non è stato sviluppato utilizzando un modello matematico a partire da dati reali, ma è stato sviluppato da un cardiologo sulla base di esperienza clinica e successivamente convalidato in banche dati cliniche (112)

Infatti il primo elemento che considera l'HEART score è la presentazione clinica del paziente con dolore toracico tramite il **Chest Pain Score (CPS)** che tiene conto della

localizzazione, delle caratteristiche, dell'irradiazione del dolore e dell'eventuale associazione ad altri sintomi quali dispnea, sudorazione e nausea; questo è il limite dell'HEART score (cioè se l'anamnesi indica SCA tramite il Chest Pain Score), anche se è ampiamente accettato che si tratta di un elemento clinicamente rilevante.

Il punteggio **TIMI** ha come punto di forza il fatto di essere composto da predittori statisticamente significativi, di essere derivato da un ampio set di dati e di essere composto da soli sette elementi clinici che possono essere calcolati al letto del paziente, tra cui l'età ≥ 65 anni, la presenza di fattori di rischio, l'utilizzo di aspirina nei 7 giorni precedenti, coronaropatia nota, alterazione del tratto ST, marker cardiaci elevati e la presenza di un episodio di angina nelle 24h precedenti.

Tuttavia, come dimostrato, il punteggio TIMI identifica solo una piccola percentuale di pazienti a "basso rischio" che possono essere dimessi anticipatamente, non è quindi il punteggio più efficiente per il triage. (111)

In conclusione lo studio ha trovato che l'HEART score ha avuto la più alta discriminazione complessiva per prevedere i MACE con un'area sotto la curva ROC pari a 0,86 (95% CI: 0,84-0,88), seguito dal punteggio TIMI con un'AUC di 0,80 (95% CI: 0,78-0,83) e il punteggio GRACE 0,73 (95% CI: 0,70-0,76) e il numero di pazienti a basso rischio identificati dal punteggio HEART era più alto rispetto ai punteggi GRACE o TIMI.(111)

Anche lo studio "Medical consumption compared for TIMI and HEART score in chest pain patients at the emergency department: a retrospective cost analysis" di A. Nieuwets et.al ha concluso che l'HEART score identifica un maggior numero di pazienti a basso rischio rispetto al punteggio TIMI, il che potrebbe portare a una maggiore riduzione delle procedure diagnostiche e dei costi in questo gruppo a basso rischio. Studi futuri dovrebbero indagare in modo prospettico se l'HEART score sia sicuro nella pratica clinica e nella dimissione precoce dei pazienti a basso rischio e portino a una riduzione del consumo di farmaci.(113)

L'HEART Pathway, sviluppato da Mahler et. al. (114) (115) che combina il punteggio HEART score,(116) (117) con i test della troponina cardiaca a 0 e 3 ore, è un ausilio decisionale sviluppato di recente per identificare i pazienti del pronto soccorso che possono essere dimessi precocemente. Studi osservazionali hanno dimostrato che

l'HEART Pathway può classificare >20% dei pazienti con dolore toracico acuto per la dimissione precoce, mantenendo un valore predittivo negativo (NPV) per un tasso di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) di >99% a 30 giorni.(114)

Lo studio ha rilevato che l'HEART pathway ha ridotto la durata della degenza di 12 ore, ha diminuito i test cardiaci del 12% e ha aumentato le dimissioni precoci del 21%. Non sono stati riscontrati MACE entro 30 giorni nei pazienti identificati per la dimissione precoce.

Tuttavia, l'uso in tempo reale dell'HEART Pathway non è stato ancora confrontato con le cure abituali.

Citiamo infine il **GRACE risk score** che è un sistema di punteggio studiato prospetticamente per stratificare il rischio dei pazienti con SCA diagnosticata e stimare la loro mortalità intraospedaliera e a 6 mesi o 3 anni. Viene dunque utilizzato per suddividere i pazienti in classi di rischio, dal quale cambieranno i tipi e le tempistiche di intervento. (immagine tratta da Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores di Krishna G. Aragam et. Al(52))

GRACE Risk Score Variables	
In-hospital risk score	6-month risk score
1) Age	1) Age
2) Heart Rate	2) H/o Congestive Heart Failure
3) Systolic Blood Pressure	3) H/o Myocardial Infarction
4) Serum Creatinine level	4) Heart Rate
5) Killip class	5) Systolic Blood Pressure
6) Cardiac arrest at admission	6) ST-segment depression
7) Elevated cardiac markers	7) Serum Creatinine
8) ST-segment deviation	8) Elevated cardiac markers
	9) No In-hospital PCI

doi:10.1371/journal.pone.0007947.t003

Figura 7:GRACE risk score

3.4 PAZIENTI IN OSSERVAZIONE E TEST AGGIUNTIVI

Il sottogruppo di pazienti con dolore toracico sospetto per SCA, ma senza segni ECG certi di ischemia miocardica acuta e/o elevazione iniziale diagnostica dei biomarcatori, è quello che presenta le maggiori difficoltà ai fini decisionali. Questi pazienti devono avere un percorso ben definito, consistente nell'osservazione clinica in PS o, preferibilmente, in OBI, con ECG12D seriati o monitoraggio continuo dell'ECG12D e controllo dei biomarcatori. Se il periodo di osservazione è negativo, in relazione ai sintomi, all'ECG e al risultato dei biomarcatori di necrosi, dopo 6-12h (massimo 24h) dall'arrivo in ospedale, può essere indicato eseguire un test provocativo di ischemia, secondo modalità definite localmente. Alternativamente, se durante il periodo di osservazione compaiono alterazioni clinico-strumentali indicative di ischemia miocardica, i pazienti devono iniziare un percorso specialistico cardiologico.(5)

Vediamo ora i principali esami da effettuare nei pazienti in osservazione.

Il test ergometrico (treadmill o cicloergometro) dovrebbe eseguirsi con paziente asintomatico da almeno 12h e in assenza di segni di insufficienza cardiaca da almeno 48h. Se il test provocativo dovesse risultare negativo il paziente può essere direttamente dimesso e considerato a basso rischio. (118)

L'ECG da sforzo non deve essere eseguito se:

- 1) sono state rilevate nuove anomalie all'ECG12D;
- 2) se i livelli dei biomarcatori risultano patologici;
- 3) se il dolore toracico è persistente o in peggioramento;
- 4) se la probabilità di rischio per SCA (angina instabile) è veramente alta.(5)

Tuttavia l'ECG da sforzo non presenta elevata specificità o sensibilità. False risposte possono ottenersi in caso di blocchi di branca o di ritmi elettro-condotti e ridotta specificità di risultato è previsto in caso di pregresso MI. Tuttavia uno studio ha documentato un elevato valore predittivo negativo (99%) e un'elevata sicurezza in una popolazione con prevalenza di malattia del 5% (119). Peraltro la comparsa di angina o modifiche del tratto ST a basso carico di lavoro classifica il paziente ad alta probabilità

di malattia coronarica critica(120). Attenzione anche alle condizioni nelle quali si sviluppa, durante sforzo, sottoslivellamento del tratto ST non ischemico per varie cause quali stenosi aortica e/o ipertensione arteriosa sistemica con ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza valvolare severa e sovraccarico emodinamico di volume, anemia critica, disionie non corrette e somministrazione di digitale. Si può concludere asserendo che, in assenza di controindicazioni cardiache o extracardiache al test e di alterazioni morfologiche all'ECG12D pre-test che rendano non valutabile la ripolarizzazione ventricolare, un test da sforzo massimale negativo per ischemia inducibile (purché sia raggiunto un carico lavorativo di almeno 6 METS o l'85% della frequenza cardiaca massimale prevista per l'età) appare in grado di evitare ricoveri inappropriati e consente la dimissione del paziente con elevato grado di sicurezza(121). Nei pazienti che non raggiungono questi criteri il test è da considerarsi non conclusivo, con necessità di ulteriori test. L'indicazione ad eventuale stress imaging è riservata al gruppo di pazienti con ECG non interpretabile, inabili all'esercizio fisico o in quelli con test da sforzo non conclusivo.(5)

La valutazione clinica può indirizzare verso esami di imaging non invasivi o invasivi anche dopo l'esclusione di MI. L'angio-TAC (CCTA, Coronary Computed Tomography Angiography) può essere un'opzione nei pazienti con una bassa o modesta probabilità clinica di angina instabile, dal momento che un esito normale esclude una coronaropatia.

3.5 ESAMI DI IMAGING

3.5.1 ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia dovrebbe essere disponibile di routine nei pronto soccorso e nelle unità di dolore toracico ed eseguita/interpretata da medici esperti in tutti i pazienti durante l'ospedalizzazione per NSTEMI.

Questa modalità di imaging è utile per identificare anomalie suggestive di ischemia o necrosi miocardica (cioè ipocinesia segmentale o acinesia). In assenza di anomalie significative di movimento della parete, alterata perfusione miocardica, rilevata mediante ecocardiografia con contrasto, o funzione regionale ridotta utilizzando l'imaging della deformazione e della velocità di deformazione, potrebbe migliorare il valore diagnostico e prognostico dell'ecocardiografia convenzionale. (122)

Inoltre, l'ecocardiografia può aiutare a rilevare patologie alternative associate al dolore toracico, come dissezione aortica, versamento pericardico, stenosi della valvola aortica, cardiomiopatia ipertrofica, prollasso della valvola mitrale o dilatazione del ventricolo destro suggestiva di embolia polmonare acuta. Allo stesso modo, l'ecocardiografia è lo strumento diagnostico di scelta per i pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiaca. (123)

La valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, al più tardi al momento della dimissione dall'ospedale, è importante per stimare la prognosi e l'ecocardiografia (così come altre modalità di imaging) può fornire queste informazioni.(33)

3.5.2 ECOCARDIOGRAFIA CON STRESS

L'ecocardiografia da stress è una metodica utilizzata per la diagnosi, stratificazione del rischio e la prognosi nei pazienti con coronaropatia nota o sospetta(124). In pazienti con dolore toracico l'eco-stress è indicato se l'ECG12D è negativo, dubbio o non interpretabile, la cTn è negativa o dubbia e i sintomi sono cessati da almeno 12h. In tali casi esso ha un'accuratezza diagnostica superiore al test ergometrico con ECG(125). L'ecocardiografia da stress si avvale di vari stressor che possono essere distinti tra farmacologici inotropi (dobutamina) o vasodilatatori (dipiridamolo, adenosina) e non

farmacologici, l'esercizio fisico è lo stressor più fisiologico e quindi più utilizzato e raccomandato in letteratura(124). La valutazione è basata sulle modificazioni della cinetica regionale del ventricolo sinistro durante stress rispetto al basale e talora il test è associato alla valutazione della riserva di flusso coronarico su arteria discendente anteriore con adenosina. Alcuni autori italiani hanno sottolineato il concetto dell'utilità della valutazione della riserva di flusso coronarico durante eco-stress soprattutto in pazienti con blocco di branca sinistra(126). Numerosi studi hanno decretato che un eco-stress negativo (sia con stressor fisico che farmacologico) assume un elevato potere predittivo negativo e si associa ad un outcome favorevole, dimostrando peraltro un valore prognostico superiore al test ergometrico con ECG (127–129). Può essere eseguito pre-dimissione o anche post-dimissione ma in tempi brevi (entro pochi giorni)(27). Altri studi clinici hanno dimostrato che un eco-stress negativo per ischemia miocardica inducibile con stressor farmacologico o fisico assegna una prognosi favorevole con un rischio di evento cardiaco 100 esami/anno (128,130).(5)

3.5.3 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA (CMR)

La CMR viene prescritta per: a) sospetto di malattia coronarica; b) angina atipica, in pazienti con ECG da sforzo non eseguibile o dubbio; c) valutazione della riserva coronarica in pazienti con cardiopatia ischemica; d) follow-up a seguito di bypass o angioplastica.(5)

La CMR può valutare sia la perfusione che le anomalie di movimento della parete e i pazienti che presentano un dolore toracico acuto con una CMR da sforzo normale hanno un'eccellente prognosi a breve e medio termine.(131) La CMR permette di rilevare il tessuto cicatriziale (utilizzando l'aumento tardivo del gadolinio) e può differenziarlo dall'infarto recente (utilizzando l'imaging ponderato T2- per delineare l'edema miocardico). Inoltre, La CMR può facilitare la diagnosi differenziale tra infarto, miocardite o sindrome di Takotsubo. (132)

Lo studio della perfusione miocardica con CMR si basa sulla revisione della serie di immagini ottenute durante il primo passaggio di un bolo di mezzo di contrasto (gadolinio) attraverso le camere cardiache. Eventuali aree miocardiche con ridotta riserva coronarica dimostreranno, nelle immagini ottenute durante stress farmacologico, un enhancement di

segnale ritardato ed attenuato rispetto al miocardio circostante (area di ipoperfusione). Fondamentale nell'interpretazione di uno studio di perfusione miocardica durante stress farmacologico è il confronto con le immagini di perfusione ottenute a riposo e con quelle di enhancement tardivo (133). Ciò consente sia la distinzione tra la presenza di ischemia inducibile e le pregresse aree di necrosi miocardica, che il riconoscimento di eventuali artefatti. Questi ultimi sono rappresentati, più frequentemente, dai così detti "dark-rim artifacts" che tipicamente appaiono come linee scure subendocardiche all'interfaccia tra sangue e miocardio. Svitati fattori come l'effetto volume parziale (eccessivo spessore di fetta), la suscettibilità magnetica indotta dal gadolinio (eccessiva concentrazione di mezzo di contrasto), il movimento cardiaco (frequenza cardiaca eccessiva o irregolare), ma soprattutto la bassa risoluzione spaziale possono contribuire alla produzione di questi artefatti, che devono essere riconosciuti e distinti dai veri difetti di perfusione. La valutazione delle immagini di enhancement tardivo (late gadolinium enhancement o LGE) prevede il riconoscimento e la descrizione di eventuali aree miocardiche di accumulo patologico di mezzo di contrasto in sede ventricolare. La distribuzione delle aree di enhancement tardivo può presentarsi con diversi pattern, generalmente descritti come subendocardico, intramiocardico, subepicardico o transmurale. Tipicamente, la pregressa necrosi ischemica si presenta con una o più aree di enhancement ad interessamento subendocardico/transmurale distribuite secondo il territorio di distribuzione di uno o più vasi coronarici. In pazienti con cardiopatia ischemica, ciascuno dei segmenti ventricolari viene analizzato descrivendo la presenza e l'estensione delle aree di enhancement tardivo in termini di transmuralità (suddivisione in 4 categorie: 0%; 75%). Immagini di angio-CMR di qualità diagnostica sono ottenute in maniera incostante nel singolo paziente e, in genere, consentono l'identificazione di eventuali stenosi significative (>50%) limitatamente ai tratti prossimali e medi dei vasi coronarici epicardici maggiori (134,135). Nella ricerca di ischemia inducibile sia lo studio della funzione sistolica che la valutazione della perfusione miocardica durante stress hanno mostrato di avere livelli di accuratezza diagnostica e fattibilità non inferiori a quelli delle metodiche tradizionali. Il vantaggio principale della CMR nei confronti dell'ecocardiografia è rappresentato dalla mancata dipendenza dalla qualità della finestra di imaging, con conseguente impatto positivo sulla fattibilità. Nei confronti della tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), invece, la CMR può godere di più elevati valori di risoluzione spaziale (2-3 vs 10 mm).(33) Effettivamente, studi condotti sia in modelli animali che in pazienti con sospetta cardiopatia ischemica hanno documentato la maggiore capacità della CMR con

tecnica dell'enhancement tardivo di visualizzare anche piccole aree di necrosi miocardica o pregressi infarti a coinvolgimento subendocardico che invece spesso sfuggono all'imaging con SPECT. (5) Studi basati sull'impiego combinato delle diverse tecniche di CMR, sebbene limitati nelle dimensioni delle popolazioni studiate, mostrano la possibilità di ottenere un'accuratezza diagnostica complessiva prossima al 90% nell'identificare pazienti con malattia coronarica angiograficamente significativa. Sulla base di queste informazioni, le più recenti linee guida europee per la rivascolarizzazione miocardica riportano per la CMR da stress un livello di raccomandazione IA in pazienti sintomatici e con probabilità pre-test intermedia di malattia coronarica ostruttiva, e assegnano una classe di raccomandazione IIB all'angio-CMR nella valutazione di pazienti sintomatici valutati per malattia coronarica ostruttiva. (136) (33)

3.5.4 SPECT

Analogamente, la SPECT ha dimostrato di essere utile per la stratificazione del rischio dei pazienti con dolore toracico suggestivo di sindrome coronarica acuta. La scintigrafia miocardica a riposo, rilevando difetti di perfusione fissi suggestivi di necrosi miocardica, può essere utile per il triage iniziale dei pazienti che si presentano con dolore toracico senza alterazioni dell'ECG o troponine cardiache elevate. (132)

L'esame viene prescritto per: a) sospetto di malattia coronarica; b) angina atipica, in pazienti con ECG da sforzo non eseguibile o dubbio; c) valutazione della riserva coronarica in pazienti con cardiopatia ischemica; d) follow-up a seguito di bypass o angioplastica. (5)

Rispetto alla coronarografia questo tipo di esame vede l'irrorazione del tessuto (al contrario della coronarografia che visualizza il grado di stenosi dei vasi, quadro che non sempre correla col deficit perfusorio). L'analisi SPECT con tallio è migliore dell'imaging planare e la metodica semi-quantitativa è migliore dell'analisi visiva. La tipologia di tracciante sembra invece non influenzare in modo significativo i risultati della metodica, ma l'uso di quelli tecnezati dà migliori risultati in pazienti obesi o con mammelle voluminose in quanto forniscono: risoluzione migliore, maggior numero di conteggi e minore attenuazione rispetto al tallio. Con le metodiche "gated" è possibile analizzare vari parametri come la cinetica cardiaca e lo spessore della parete nelle varie fasi del ciclo cardiaco. Alterazioni dello spessore possono far pensare a un infarto o a quadri come il

miocardio stordito. Nel caso di infarto tali parametri non variano nell'acquisizione a riposo. I movimenti rilevati con la tecnica gated sono correlabili con quelli rilevabili dall'ecocardiografia. Anche la severità della malattia del paziente può influenzare l'esito dell'esame: il numero di vasi alterati influenza i risultati. La sensibilità infatti cresce all'aumentare del numero di vasi coinvolti da circa l'85% al 95% se sono coinvolti tutti e tre i rami principali. Anche l'entità della stenosi è critica nel determinare la positività. Se la stenosi è severa il test è positivo in oltre il 70% dei casi. I vasi più spesso riconosciuti come stenotici sono la discendente anteriore e la coronaria destra all'analisi visiva; mentre la metodica semi-quantitativa funziona meglio per la destra e la circonflessa. Indici di malattia trivasale sono, oltre ai deficit diffusi alle aree coinvolte, anche la captazione polmonare del radiofarmaco e l'ingrandimento transitorio del lume ventricolare sinistro(5). Tuttavia l'esame andrebbe riservato a quei pazienti che accedono per dolore toracico suggestivo di malattia coronarica, ma in assenza di significative alterazioni all'ECG o di alterazioni dei biomarcatori, con la possibilità di poter individuare pazienti ad alto rischio, ovvero quelli con difetti di perfusione reversibili rispetto a pazienti che non hanno difetti di perfusione o hanno difetti di perfusione irreversibili come da pregressa necrosi(137–139) (140)

Le modalità di imaging sotto sforzo non sono di solito ampiamente disponibili nelle 24 ore e alcune (per esempio la SPECT) sono associate a una sostanziale esposizione alle radiazioni.

3.5.5 ANGIOGRAFIA CORONARICA CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (CCTA)

CCTA è raccomandata in alternativa alla coronarografia per escludere una SCA quando c'è un rischio da basso a intermedio di malattia coronarica e quando ECG e troponine risultano normali o inconclusive.(livello di raccomandazione IA)(33)

Questo gruppo include anche i pazienti con quadro non conclusivo dopo l'esecuzione di test da sforzo o con angina atipica(141). Infatti, pazienti con un'elevata probabilità pre-test di malattia coronarica (>70%, per esempio con angina tipica, fattori di rischio e test da sforzo positivo) non dovrebbero essere sottoposti in prima istanza a TC coronarica, sia

per l'elevata probabilità di dover eseguire comunque una coronarografia, sia perché il valore predittivo negativo della TC coronarica in questa popolazione ad alto rischio risulta ridotto, rendendo di fatto meno affidabile un esame TC negativo. D'altro canto, il valore predittivo positivo è piuttosto basso in pazienti con probabilità pre-test di malattia coronarica. Andrebbero esclusi i pazienti portatori di stent o sottoposti a BPAC, quelli aritmici, non in grado di mantenere l'apnea o con funzionalità renale ridotta e infine quelli con estese calcificazioni coronariche note o ragionevolmente prevedibili per età e/o fattori di rischio: la presenza di diffuse calcificazioni coronariche può costituire una controindicazione all'esame TC per due motivi: da un lato un calcium score >600 è associato ad un'elevata probabilità pre-test di stenosi coronarica significativa; dall'altro, le apposizioni calcifiche parietali possono severamente limitare la valutazione del lume coronarico e quindi la quantificazione della stenosi.(5)

È importante che la tomografia computerizzata (TC) possa escludere efficacemente altre cause di dolore toracico acuto che, se non trattate, sono associate a un'alta mortalità, cioè l'embolia polmonare e la dissezione aortica. (33)

Tuttavia, i dati derivanti dalle prime esperienze cliniche necessitano di essere a tutt'oggi confermate da ampi trial: ciò rende il "triple rule out" un'indicazione attualmente piuttosto discussa. Inoltre, l'utilizzo estensivo della TC coronarica nella valutazione del dolore toracico acuto pone complesse problematiche sia di tipo organizzativo che di training, nonché di controllo qualità interno: ciò è tanto più importante in considerazione dell'esposizione a radiazioni ionizzanti e mezzo di contrasto iodato per via endovenosa(142). Gli studi ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography)(143,144) hanno confrontato la TC coronarica con la valutazione standard nella gestione di pazienti con dolore toracico. Il ROMICAT-II (144), in una coorte di 1000 pazienti con dolore toracico in DE, ha operato un confronto diretto tra approccio standard e TC coronarica, trovando che la TC migliorava il processo decisionale riducendo la permanenza in ospedale, ma esitava anche in un aumento del "downstreaming testing", dell'esposizione a radiazioni e dei costi di cura. Non vi sono a oggi certezze sulla reale utilità della TC coronarica negli algoritmi decisionali del dolore toracico acuto. (5)

4. STUDIO CLINICO

4.1 BACKGROUND

Come è emerso nella trattazione del capitolo introduttivo la causa più frequente di dolore toracico è risultata la sindrome coronarica acuta (SCA), con percentuali fino al 45% (1) , e con prevalenza media tra il 10% e il 20% (2) . Tuttavia solo il 17% di questi pazienti possiede i criteri diagnostici di SCA alla presentazione, motivo per cui in circa il 2% di essi la diagnosi di SCA viene mancata ed i pazienti sono erroneamente dimessi,(3) dall'altro lato però bisogna evitare un'ospedalizzazione eccessivamente estensiva e dispendiosa di risorse.

Nei pazienti in cui il dolore toracico è suggestivo di origine cardiaca e con diagnostica all'ingresso (ECG e valore della troponina) negativa, è previsto un periodo di monitoraggio in osservazione breve intensiva (OBI). Responsabilità del medico d'urgenza è identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare una SCA da quelli a basso rischio e per i quali ulteriori accertamenti ospedalieri non sono indicati.(5)

Questo studio ha come obiettivo quello di valutare l'utilità e l'affidabilità prognostica dell'HEART score nei pazienti che accedono in Pronto Soccorso per dolore toracico, andando poi a ricercare l'eventuale insorgenza di MACE (morte, bypass, STEMI/NSTEMI, MINOCA) e il loro numero nei successivi 30 giorni dalla dimissione dal Pronto Soccorso o dall'OBI.

4.2 MATERIALI E METODI

Il disegno adottato è stato quello di uno studio osservazionale prospettico, di coorte, basato sui pazienti che afferiscono al Pronto Soccorso – OBI, con sintomatologia riferita di dolore toracico, condotto presso il Pronto Soccorso del Policlinico Universitario San Martino di Genova per un periodo totale di circa 2 mesi e mezzo, intercorso tra il 2 marzo 2022 ed il 15 di maggio del 2020.

All'ingresso di ogni paziente sono stati valutati i criteri di inclusione ed esclusione, con:

CRITERI INCLUSIONE:

- Età \geq 18 anni
- Accesso in PS e/o OBI per dolore toracico (inteso come dolore atraumatico “dal naso all’ombelico”)
- Firma Consenso informato

CRITERI ESCLUSIONE

- Diagnosi di SCA STEMI in Pronto Soccorso
- Dolore toracico post-traumatico
- Paziente gravida
- Età $<$ 18

Se il paziente risultava eleggibile per entrare nello studio veniva ottenuto consenso informato in forma scritta previa visione dell’informativa dei pazienti entro 24 ore dall’ingresso.

Quindi venivano analizzate le variabili scelte all’ingresso del Pronto Soccorso o OBI, completando una scheda di raccolta dati (riportata nelle pagine successive) inclusiva di:

- Anagrafica del paziente
- Codice colore di accesso in Pronto Soccorso
- Parametri vitali (PAS, PAD, FC, Sat%) ed ematochimici (Hb, creatinina, sodio, potassio, troponine)

- HEART score in base alla presentazione clinica, ECG, età e presenza di fattori di rischio
- Comorbidità, fattori di rischio cardiovascolare e terapia domiciliare

In seguito, se il paziente necessitava di ricovero venivano raccolte:

- Degenza in OBI o altro reparto ospedaliero
- Diagnosi di dimissione al domicilio o in altro reparto ospedaliero

Infine utilizzando il software di gestione clinica dei pazienti TRACK CARE:

- Valutazione a 30 giorni di eventuali nuove ripresentazioni di dolore toracico o MACE

**IL DOLORE TORACICO IN PRONTO SOCCORSO-OSSERVAZIONE BREVE INTENSIVA: L'HEART SCORE
COME AUSILIO NEL MANAGEMENT DEL PAZIENTE**

Codice identificativo pz

SCHEDA RACCOLTA DATI

Data e ora di accesso in PS

Caratteristiche demografiche

Nome			Indirizzo di Residenza:
Cognome			
Data di Nascita			Numero di Telefono:
Sesso	M	F	

Caratteristiche di accesso al PS

Codice assegnato in PS	<input type="checkbox"/> 1-Rosso	<input type="checkbox"/> 2-Arancione	<input type="checkbox"/> 3- Azzurro	<input type="checkbox"/> 4-Verde	<input type="checkbox"/> 5-Bianco
Data e ora di accesso in PS					

Parametri vitali ed ematochimici

PAS (mmHg)		Hb		Tn T0		h:.....
PAD (mmHG)		Creatinina		Tn T1		Min da T0:
Frequenza cardiaca (bpm)		Sodio		Tn T2		Min da T0:
Saturazione (%)		Potassio				
Frequenza respiratoria						

Heart SCORE

Presentazione clinica:	Altamente sospetta (CSP \geq 6)		<input type="checkbox"/> 2 punti
	Moderatamente sospetta ($3 \leq$ CSP $<$ 6)		<input type="checkbox"/> 1 punto
	Scarsamente sospetta (CSP $<$ 2)		<input type="checkbox"/> 0 punti
Chest Pain Score	3 punti	2 punti	1 punto
- Localizz.	<input type="checkbox"/> Retrosternale od precordiale	<input type="checkbox"/> Emitorace sx, collo, mandibola, epigastrio	<input type="checkbox"/> Apice
- Caratteristiche	<input type="checkbox"/> Oppressione, morsa, lacerazione	<input type="checkbox"/> Pesantezza, restringimento	<input type="checkbox"/> Puntorio, pinzettatura, pleurico
.- Irradiazione			<input type="checkbox"/> Braccia, spalla, collo, mandibola
.- Sintomi associati		<input type="checkbox"/> Dispnea, sudorazione, nausea	
ECG:	Sottoslivellamento ST significativo per SCA		<input type="checkbox"/> 2 punti
	Alterazioni aspecifiche del tratto ST		<input type="checkbox"/> 1 punto
	Normale		<input type="checkbox"/> 0 punti
Età:	\geq 65 anni		<input type="checkbox"/> 2 punti
	$45 \geq$ età $>$ 65		<input type="checkbox"/> 1 punto
	$<$ 45		<input type="checkbox"/> 0 punti

Fattori di rischio: Ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, Diabete mellito, fumo di sigaretta, storia familiare cardiopatia ischemica, obesità	≥ 3 o storia di pregressa patologia aterosclerotica (pregressa rivascolarizzazione coronarica, pregressa SCA, pregresso Ictus Cerebri, AOCF)	<input type="checkbox"/> 2 punti
	>1 o 2 fattori di rischio	<input type="checkbox"/> 1 punto
	Nessun fattore di rischio	<input type="checkbox"/> 0 punti
TOTALE HEART SCORE:		

Comorbilità	Fattori di Rischio	Terapia al domicilio	
<input type="checkbox"/> Coronaropatia	<input type="checkbox"/> Ipertensione arteriosa	<input type="checkbox"/> Betabloccante	<input type="checkbox"/> Statina
<input type="checkbox"/> ATS carotidea	<input type="checkbox"/> Ipercolesterolemia	<input type="checkbox"/> Antiaggregante	<input type="checkbox"/> Ace inibitore/Sartanico
<input type="checkbox"/> Vasculopatia cerebrale	<input type="checkbox"/> Diabete mellito	<input type="checkbox"/> Antidiabetici	<input type="checkbox"/> Altro antipertensivo
<input type="checkbox"/> AOCF	<input type="checkbox"/> Fumo di sigaretta	<input type="checkbox"/> Anticoagulanti	<input type="checkbox"/> Nitrati sublinguali
	<input type="checkbox"/> Familiarità cardiovascolare		
	<input type="checkbox"/> BMI >25		

Degenza in OBI					
	Visita cardiologica	Ecocardio/ecoscopia	Se ECO "SP", eseguito da:	Test ergometrico	Altro (indicare)
Si	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Cardiologo	<input type="checkbox"/>	
No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> MEU	<input type="checkbox"/>	
Referto positivo per sospetta SCA?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
ECG in OBI:	<input type="checkbox"/> Sovrapponibile a quello della saletta		<input type="checkbox"/> Modificato rispetto a quello della saletta		

Dimissione OBI		
<input type="checkbox"/> Domicilio	<input type="checkbox"/> Reparto Ospedaliero (... ..)	<input type="checkbox"/> Decesso
Diagnosi di Dimissione OBI:		

Intervista telefonica a 6 settimane (Data:/...../.....)		
Sintomatologia:	<input type="checkbox"/> Asintomatico, nessuna recidiva di dolore toracico	
	<input type="checkbox"/> Recidiva di dolore toracico, NON accesso in PS	
	<input type="checkbox"/> Recidiva di dolore toracico, accesso in PS	
MACE:	<input type="checkbox"/> Esecuzione di coronarografia postiva per lesioni critiche	<input type="checkbox"/> IMA (STEMI o NSTEMI)
	<input type="checkbox"/> Bypass aortocoronarico	<input type="checkbox"/> Morte
Ulteriori visite cardiologiche:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Indicazioni:
Ulteriori accertamenti cardiologici	Indicare quali	

4.3 RISULTATI

Lo studio ha coinvolto 56 persone di cui 21 femmine (pari al 37,5 % del campione) e 35 maschi (pari al 62,5%), di cui l'età media è 60 anni con una deviazione standard di ± 16 anni.

L'età è stata distribuita in tre fasce, ovvero:

- 8 pazienti con età <45 anni (14,3%)
- 27 pazienti di età compresa tra i 45 e i 64 (48,2%)
- 21 pazienti con età ≥ 65 anni (37,5%)

In base al codice colore di priorità assegnato in triage all'ingresso in Pronto Soccorso la distribuzione è stata 10 pazienti con codice rosso (17,9% del campione), 22 con codice arancione (39,3%), 23 in codice azzurro (42%) e solamente 1 in codice verde (1,8%).

I principali dati anagrafici e parametri ematochimici raccolti sono riassunti in tabella 2:

PARAMETRO	VALORE
ETA'	60 (44 - 76)
SESSO	
M	35 (62,5%)
F	21 (37,5%)
PAS [mmHg]	148 (124 - 172)
PAD [mmHg]	85 (71 - 99)
FC	81 (65 - 97)
SpO2 [%]	98 (96 - 100)
Hb [g/dl]	13,5 (11,5 - 15,5)
Creatinina [mg/dl]	0,9 (0,7 - 1,1)
Sodio	138 (135 - 141)
Potassio	3,9 (3,5 - 4,3)

Tabella 1 Parametri anagrafici ed ematochimici generali

Per quanto riguarda il Chest Pain Score la presentazione clinica è stata suddivisa in:

- Scarsamente sospetta, riscontrata in 2 pazienti (3,57% del campione)
- Moderatamente sospetta, riscontrata in 22 pazienti (39,29%)
- Altamente sospetta, riscontrata in 32 pazienti (57,14%)

L'ECG dei pazienti all'ingresso in Pronto Soccorso è risultato normale senza alterazioni in 26 pazienti (46,43%), con alterazioni aspecifiche 25 pazienti (44,64%) e con NSTEMI 5 pazienti (8,93%).

I fattori di rischio cardiovascolare hanno evidenziato la presenza sul totale di 56 pazienti di 31 (55,36%) pazienti con Ipertensione arteriosa, 23 (41,07%) con ipercolesterolemia, 8 (14,29%) con diabete mellito, 30 (53,57%) fumatori, 13 (23,21%) con familiarità cardiovascolare e 19 (33,93%) con BMI \geq 25.

Le comorbidità valutate comprendono:

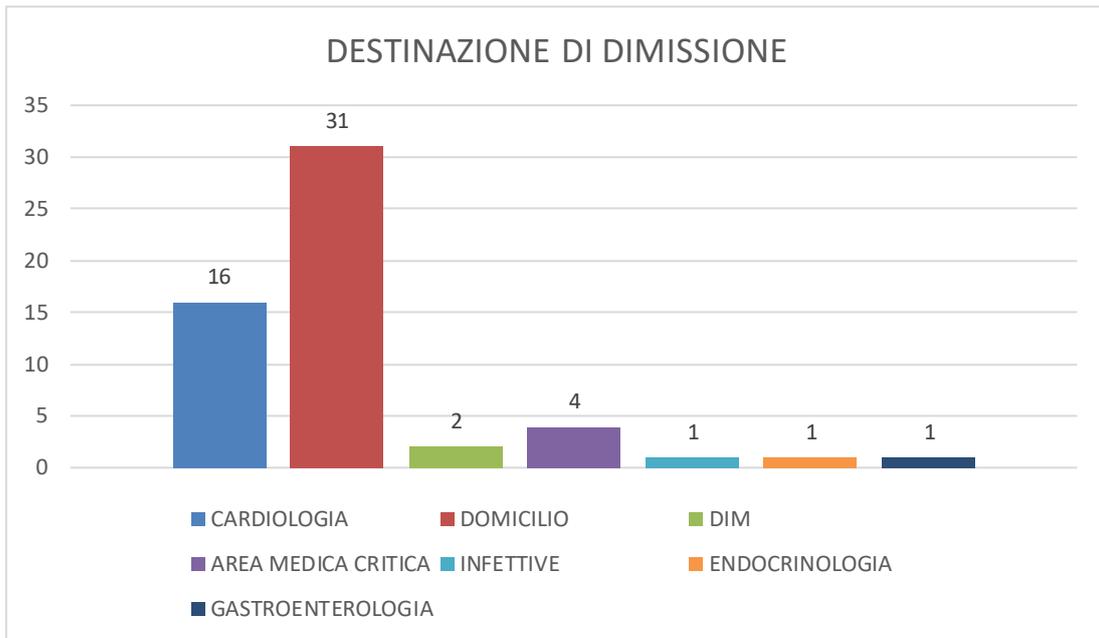
- Coronaropatia, di cui erano affetti 13 pazienti (23,21%)
- Aterosclerosi carotidea, di cui erano affetti 12 pazienti (21,43%)
- Vasculopatia cerebrale, di cui erano affetti 3 pazienti (5,36%)
- AOCP, di cui è affetto 1 solo paziente (1,79%)

Per quanto riguarda la terapia domiciliare 22 pazienti (39,29%) facevano uso di antiaggreganti e 7 pazienti (12,5%) di anticoagulanti.

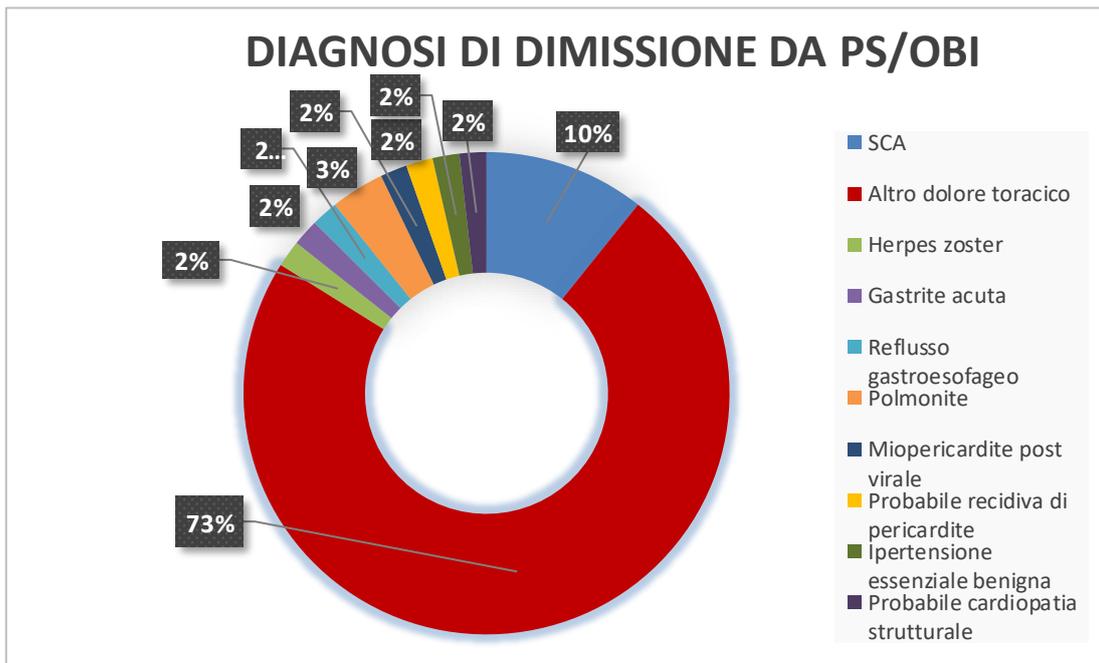
Durante la permanenza in Pronto Soccorso o in OBI, 37 pazienti (66,07%) sono stati visitati da un Cardiologo dei quali 15 hanno avuto come esito della visita un sospetto di positività per SCA. Sempre durante le visite 28 pazienti (50%) sono stati valutati con ecocardiografia dei quali 20 è stato eseguito da un Cardiologo e i restanti 8 da un Medico di Emergenza Urgenza, dando come risultato 5 pazienti con alterazioni sospette per SCA.

Solamente 1 paziente sui 15 totali che sono stati ricoverati in OBI ha effettuato il test ergometrico risultato poi negativo per alterazioni sospette per SCA.

Alla dimissione dal PS o dall'OBI 31 pazienti (55,36%) sono stati dimessi a domicilio mentre i restanti 25 (44,64%) in un reparto ospedaliero, distribuiti secondo il grafico



La diagnosi di dimissione dal PS/OBI è riportata nel grafico sottostante.



Ora andiamo a confrontare i parametri studiati suddividendoli in due popolazioni in base all'insorgenza di MACE o meno.

I parametri anagrafici e ematochimici sono riassunti in Tabella 3:

	NO MACE	MACE
<i>Parametri</i>	<i>Valori</i>	<i>Valori</i>
ETA'	59 ± 17	65 ± 9
SESSO:		
Sesso M	26 (74%)	9 (26%)
Sesso F	18 (86%)	3 (14%)
PAS [mmHg]	149 ± 22,5	147 ± 29
PAD [mmHg]	86 ± 14	84 ± 14
FC	82 ± 17	76 ± 12
SpO2 [%]	97 ± 2	98 ± 1,6
Hb [g/dl]	13,4 ± 2	13,7 ± 1,7
Creatinina [mg/dl]	0,86 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Sodio	138,6 ± 2	138,6 ± 2
Potassio	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,36

Tabella 2 Parametri anagrafici ed ematochimici suddivisi per presenza o assenza di MACE

I codici colori di accesso in PS al triage sono stati rispettivamente:

- Verde: ad 1 solo paziente (1,8%) è stato attribuito questo codice colore, con successivamente nessuna manifestazione di MACE a 30 giorni
- Azzurro: a 23 pazienti (41%) è stato attribuito questo codice colore, di cui 19 (82,6% del totale del gruppo) non hanno presentato MACE a 30 giorni mentre 4 (17,4%) li hanno presentati
- Arancione: a 22 pazienti (39,3%) è stato attribuito questo codice colore di cui 18 (81,8% del totale del gruppo) non hanno presentato MACE a 30 giorni mentre 4 (18,2%) li hanno presentati
- Rosso: a 10 pazienti (17,9%) è stato attribuito questo codice colore, di cui 6 (60% del totale del gruppo) non hanno avuto MACE a 30 giorni mentre 4 (40%) li hanno presentati.

Differenziando i dati in base all'insorgenza di MACE possiamo vedere che le caratteristiche del dolore toracico sono risultate essere descritte come:

- Oppressione/morsa/lacerazione: sul totale dei 56 pazienti in 9 (16%), di cui 7 (77,8% dei pazienti con questa caratteristica) non ha presentato MACE e 2 (22,2%) lo hanno manifestato
- Pesantezza/restringimento: sul totale dei 56 pazienti in 36 pazienti (64,3%), di cui 26 (72,2%) non hanno presentato MACE e in 10 (27,8%) lo hanno manifestato
- Puntorio/pinzettatura/pleurico: sul totale dei 56 pazienti in 11 (19,6%), di cui tutti non hanno manifestato MACE

La presentazione clinica è risultata altamente sospetta in 32 pazienti (57,1%) di cui 24 (75% dei pazienti con questa presentazione) non hanno sviluppato MACE mentre in 8 (25%) li ha sviluppati, in 22 (39,3%) è risultata moderatamente sospetta di cui in 18 (81,8% dei pazienti con questa presentazione) non hanno sviluppato MACE mentre in 4 (18,2%) li hanno sviluppati, infine in 2 pazienti (3,6%) è risultata scarsamente sospetta di cui poi nessuno ha sviluppato un MACE.

Per quanto riguarda le caratteristiche all'ECG vediamo che nei 26 pazienti che si sono presentati con ECG normale nessun paziente ha sviluppato MACE, nei 25 pazienti aventi ECG con alterazioni aspecifiche in 10 (40% del gruppo con alterazioni aspecifiche) ha sviluppato MACE e nel caso dei pazienti con ECG indicativo di NSTEMI in 2 (40% del gruppo) hanno sviluppato MACE.

Analizzando i valori delle troponine ad alta sensibilità nei pazienti che hanno sviluppato MACE è stato possibile evidenziare come su 12 pazienti, 6 (50%) avessero già alla prima misurazione una hs-cTn significativa, a 3 (30%) pazienti è servita una seconda misurazione perché risultassero elevate, 1 paziente ha avuto un rialzo nella terza rilevazione, mentre 2 (20%) pazienti non hanno avuto un rialzo.

TN0	TN1	TN2	Hs-cTn Significativa	MACE
297	1071		Prima	3
129	141	132	Prima	3
856	890	812	Prima	3
8502			Prima	3
154	216	316	Prima	1
1585	4143	4695	Prima	2
7	187	323	Seconda	3
17	498	459	Seconda	3
65	2063	3276	Seconda	3
11	34	177	Terza	3
13	12	13	Nessuna	3
9	9	9	Nessuna	1

Nella popolazione che presentava fattori di rischio cardiovascolare la suddivisione in base alla presenza o meno di MACE è risultata:

Fattori di rischio CV	NO MACE	MACE
Ipertensione	22 (71%)	9 (29%)
Ipercolesterolemia	17 (74%)	6 (26%)
Diabete Mellito	6 (75%)	2 (25%)
Fumo	22 (73,3%)	8 (26,7%)
Familiarità CV	9 (69,2%)	4 (30,8%)
BMI>25	15 (79%)	4 (21%)

Invece sempre nella totalità dei pazienti che presentavano comorbidità la suddivisione in base alla presenza di MACE è risultata:

COMORBIDITA'	NO MACE	MACE
Coronaropatia	11 (84,6%)	2 (15,4%)
ATS carotidea	7 (58,3%)	5 (41,7%)
Vasculopatia cerebrale	0 (0%)	3 (100%)
AOCP	1 (100%)	0 (0%)

Dei 15 pazienti ricoverati in OBI solamente 2 sono stati trasferiti in Cardiologia per peggioramento del quadro cardiologico, con successiva insorgenza in 1 solo paziente di MACE.

Tutti gli altri pazienti, 13, dimessi dall'OBI e tutti i pazienti dimessi dal PS a domicilio, in totale 31 (55,4%), o da PS/OBI in altri reparti (9 pazienti cioè il 16%) al di fuori della cardiologia non hanno sviluppato MACE a 30 giorni.

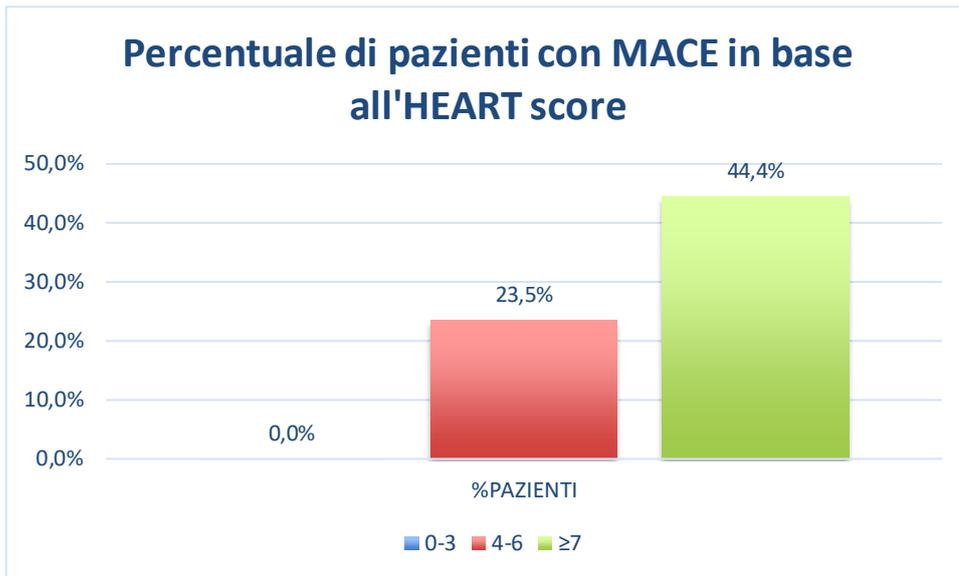
Solo i pazienti trasferiti in Cardiologia hanno presentato MACE, 12 sui 16 trasferiti (28,6% del totale di pazienti dello studio), quindi il 75% dei pazienti trasferiti in Cardiologia ha presentato MACE.

RISULTATI HEART SCORE

Per quanto riguarda i risultati dello studio che prendevano in considerazione l'affidabilità dell'HEART score nel suddividere i pazienti in classi di rischio rispetto alla probabilità di sviluppare un MACE abbiamo trovato che pazienti con HEART score pari a:

- 0-3 sono stati 13 (23,21%), di cui nessuno ha presentato MACE a 30 giorni
- 4-6 sono stati 34 (60,71%), di cui 8 hanno presentato MACE a 30 giorni, rispettivamente 1 paziente ha subito un bypass, 1 paziente ha avuto un MINOCA e a 6 pazienti è stata riscontrata una coronarografia positiva per lesioni significative di SCA
- ≥ 7 sono stati 9 (16,07%), di cui 4 hanno presentato MACE a 30 giorni, rispettivamente 1 paziente ha subito un bypass e a 3 pazienti è stata riscontrata una coronarografia positiva per lesioni significative di SCA.

Andando a valutare le singole categorie di pazienti abbiamo evidenziato che:



- Chi totalizzava un HEART score compreso tra 0-3, ovvero nella categoria a basso rischio, lo **0%** ha avuto un MACE a 30 giorni
- Chi totalizzava un HEART score compreso tra 4-6, ovvero rischio intermedio, il **23,5%** ha avuto un MACE a 30 giorni ovvero 8 pazienti
- Chi totalizzava un HEART score ≥ 7 , ovvero alto rischio, il **44,4%** ha avuto un MACE a 30 giorni ovvero 4 pazienti

Qui riporto i dati per singolo punteggio:

Heart score	NO MACE	MACE	%MACE per punteggio
0	1	0	0%
1	1	0	0%
2	1	0	0%
3	10	0	0%
4	6	0	0%
5	12	5	29,40%
6	8	3	27,30%
7	5	4	44,40%

Dall'analisi per sottoclassi di valori di HEART SCORE è emerso che:

- Valori compresi tra 0 e 3 hanno mostrato:

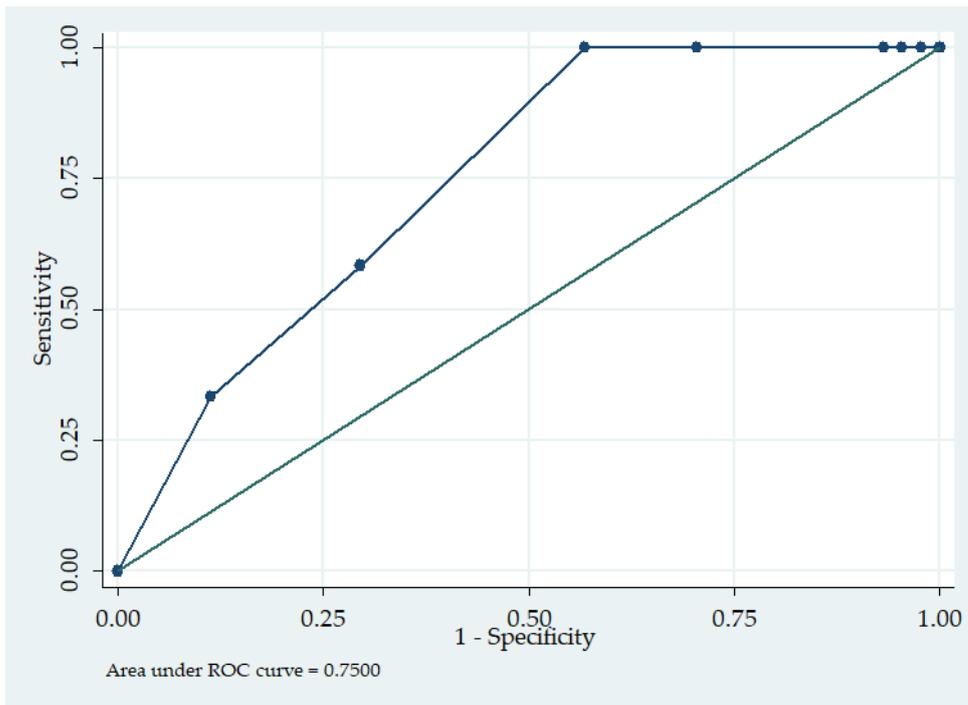
Dati statistici	Valore	95% CI
Sensibilità	100.00%	73.54% - 100.00%
Specificità	29.55%	16.76% - 45.20%
Positive Likelihood Ratio	1.42	1.17 to 1.72
Negative Likelihood Ratio	0.00	
Valore Predittivo Positivo	26.19%	22.66% - 30.05%
Valore Predittivo Negativo	100.00%	

Valori ≤ 6 hanno mostrato:

Dati statistici	Valore	95% CI
Sensibilità	33.33%	9.92% - 65.11%
Specificità	88.64%	75.44% - 96.21%
Positive Likelihood Ratio	2.93	0.93 - 9.26
Negative Likelihood Ratio	0.75	0.50 - 1.14
Valore predittivo Positivo	42.31%	18.85% - 69.83%
Valore predittivo Negativo	84.17%	77.86% - 88.94%

I dati dimostrano come l'HEART score abbia un'ottima sensibilità nell'escludere l'insorgenza di MACE nei casi a basso rischio (da 0-3), questa diminuisce via via che aumenta il punteggio.

L'analisi della curva ROC ha dato come risultato un AUC di 0,7500 [CI:0,62-0,88] per valori di HEART score ≥ 6 .



4.4 DISCUSSIONE

Ciò che si evince dai risultati del nostro studio i pazienti afferiti in PS per dolore toracico sono stati prevalentemente maschi, con un rapporto M:F di 1,7:1, rapporto che sale a 3:1 andando a valutare la frequenza di insorgenza di MACE nella popolazione colpita.

L'età media della popolazione arruolata è di 60 anni (± 16), mentre l'età media dei maschi che ha manifestato MACE si attesta sui 65 anni quella delle femmine è risultata poco più bassa 64, in linea con l'età media della popolazione colpita da IMA riscontrata in letteratura.(145)

Le caratteristiche del dolore toracico dei pazienti all'ingresso del PS ha messo in luce come il dolore "tipico", che dovrebbe caratterizzare un IMA, è stato descritto da 9 pazienti(16%), di cui però solo 2, cioè il 22,2% del campione con queste caratteristiche, hanno in seguito sviluppato MACE. Accredita quindi come sia difficile riconoscere sintomi discriminatori di IMA alla sola presentazione del dolore.(146)

Allo stesso modo, la presentazione clinica, aggiungendo gli altri parametri del CPS, ovvero la presenza di irradiazione del dolore e sintomi aggiuntivi quali dispnea, sudorazione e nausea, è risultata altamente sospetta in 32 pazienti (57,1% del totale) dei quali però solamente 8 (25% dei pazienti del gruppo con queste caratteristiche) ha sviluppato MACE, quindi il 66,6% del totale dei pazienti con MACE, alzando un po' le probabilità di individuare i pazienti con possibile SCA alla presentazione clinica.(147)

Anche l'ECG ha mostrato come non è sempre facile individuare i pazienti con sospetta SCA, infatti dei 12 pazienti con MACE, 10 avevano all'ingresso in PS un'ECG con alterazioni aspecifiche per SCA e due con sospetta NSTEMI.(148)

Per quanto riguarda la misurazione delle hs-cTn sui 12 pazienti con MACE le troponine sono risultate significative alla prima rilevazione in 6 pazienti e per 3 pazienti positive alla seconda rilevazione, ad 1 paziente è servita la terza rilevazione, mentre 2 pazienti hanno avuto sempre troponine negative nonostante ad uno dei due sia poi stato sottoposto a by-pass aorto-coronarico e l'altro ad angioplastica per lesioni coronariche significative e una diagnosi di sindrome di Wellens. Le nuove linee guida sulle SCA NSTEMI 2020 suggeriscono come per rilevare una SCA siano sufficienti 2 misurazioni grazie all'utilizzo delle hs-cTn: la prima all'ingresso del paziente e la seconda dopo 1 ora per permettere un

rule in e rule out rapido, con un VPN del 99% dei pazienti, a cui si aggiunge poi il braccio dei pazienti in osservazione con un alto sospetto clinico di SCA ai quali viene riservata una terza misurazione, che come si riscontra nel nostro studio è stata utile ad 1 paziente.(33,50)

Per tutti i motivi elencati in precedenza è importante avere uno strumento che raggruppa tutti questi valori e ci restituisce un valore di probabilità che aiuti il clinico a prendere una decisione.

I fattori di rischio maggiormente associati all'insorgenza di MACE nel nostro studio sono stati la familiarità CV e l'ipertensione anche se non con valori statisticamente significativi. (149)

Interessante invece vedere che dei 13 pazienti con coronaropatia solo 2 hanno sviluppato MACE, ovvero il 15,4% dei pazienti con questa comorbidità, mentre il 100%, ovvero gli unici 3 pazienti che avevano vasculopatia cerebrale nota abbiano sviluppato un MACE, anche la positività per ATS carotidea, alla quale risultavano affetti 12 pazienti, è risultata presente in 5 pazienti che hanno sviluppato MACE.

Gli accertamenti eseguiti in regime di ricovero in OBI o PS tramite test aggiuntivi quali il test ergometrico è stato effettuato da 1 solo paziente, risultato poi negativo, mentre tra i test di imaging è stata effettuata la CCTA a 2 pazienti, risultata poi negativa, e proposta anche ad una altro paziente ma rifiutata.(144,150)

Come si evince invece dalle diagnosi di dimissione la maggior parte, ovvero il 73% dei pazienti che afferivano in PS per dolore toracico, non hanno avuto una diagnosi specifica ma di "altro dolore toracico". Questo dato spiega come sia difficile attribuire sempre una causa al dolore del paziente dagli strumenti diagnostici a disposizione e come questo non sia sempre dirimente per una causa specifica. Ciò che conta comunque in regime di urgenza è escludere patologie a carattere evolutivo. Spetta ad indagini di secondo livello, da effettuarsi anche in elezione, identificare possibilmente l'origine del dolore.

Importante invece rilevare che nessun paziente dimesso da PS o OBI al domicilio abbia poi sviluppato MACE nei successivi 30 giorni.

Andando a valutare l'utilità dell'HEART score vediamo che nessun paziente con HEART score compreso tra 0-3 abbia manifestato poi un MACE, neanche i pazienti con valore pari a 4 ne ha manifestati, cominciando invece a manifestare MACE pazienti con valore pari a 5 (29,4% del gruppo con questo punteggio), il 27,3% dei pazienti con punteggio uguale a 6, infine il 44,4 % dei pazienti con punteggio ≥ 7 ha sviluppato MACE a 30 giorni. Suddividendolo in categorie di rischio ovvero:

- 0-3: basso rischio, lo sviluppo di MACE è stato lo 0%
- 4-6: rischio intermedio, lo sviluppo di MACE è stato il 23,5%
- ≥ 7 : alto rischio, lo sviluppo di MACE è stato il 44,4%

Questi dati sono in linea con ciò che si riscontra in letteratura secondo i principali studi sull'argomento come quelli di A. J. Six et.al e Backus et.al. (109) dove i parametri ottenuti sulla probabilità che si manifestasse un MACE, andavano da:

- 0-3: dallo 0,99% al 1,7%
- 4-6: dal 11,6% al 16,6%
- ≥ 7 : dal 50,1 al 65,2%

Da questi valori si ottiene come attualmente usiamo come parametri medi l'1,6% per pazienti a basso rischio, 13% nei pazienti a rischio intermedio e 50% nei pazienti ad alto rischio. La variabilità tra i nostri risultati e quelli riportati in letteratura potrebbe essere legata al numero relativamente esiguo del nostro campione di studio.

Perciò i nostri dati risultano confermare i dati della letteratura (115), validati dall'analisi ROC con un AUC pari a 0,7500 [CI:0,62-0,88] per discriminare valori di HEART score significativi di possibile insorgenza di MACE il valore di 6 o maggiore, e una sensibilità del 100% [CI: 73,5%-100%] nell'escludere l'insorgenza di MACE nella popolazione con HEART score 0-3.

Sulla base di questi risultati si potrebbe proporre un percorso gestionale sulla base dei valori di HEART Score ottenuti nei pazienti con sospetta SCA che giungono in PS-OBI:

- Pazienti con valori 0-3 prospettabile dimissione con eventuale follow-up e/o ulteriori indagini in elezione

- Pazienti con valore > 6 prospettabile ricovero ospedaliero per accertamenti cardiologici urgenti
- Pazienti con valori 4-6 prospettabile necessità di ulteriori indagini urgenti come stress test o CCTA e successiva decisione su ricovero o dimissione

LIMITAZIONI A TEST DA SFORZO

Tuttavia l'ECG da sforzo non presenta elevata specificità o sensibilità. False risposte possono ottenersi in caso di blocchi di branca o di ritmi elettro-condotti e ridotta specificità di risultato è previsto in caso di pregresso MI. Tuttavia uno studio ha documentato un elevato valore predittivo negativo (99%) e un'elevata sicurezza in una popolazione con prevalenza di malattia del 5% (119). Peraltro la comparsa di angina o modifiche del tratto ST a basso carico di lavoro classifica il paziente ad alta probabilità di malattia coronarica critica(120)

LIMIATZIONI ALLA CCTA

I pazienti con un'elevata probabilità pre-test di malattia coronarica (>70%, per esempio con angina tipica, fattori di rischio e test da sforzo positivo) non dovrebbero essere sottoposti in prima istanza a TC coronarica, sia per l'elevata probabilità di dover eseguire comunque una coronarografia, sia perché il valore predittivo negativo della TC coronarica in questa popolazione ad alto rischio risulta ridotto, rendendo di fatto meno affidabile un esame TC negativo.(33) Andrebbero esclusi i pazienti portatori di stent o sottoposti a BPAC, quelli aritmici, non in grado di mantenere l'apnea o con funzionalità renale ridotta e infine quelli con estese calcificazioni coronariche note o ragionevolmente prevedibili per età e/o fattori di rischio: la presenza di diffuse calcificazioni coronariche può costituire una controindicazione all'esame TC per due motivi: da un lato un calcium score >600 è associato ad un'elevata probabilità pre-test di stenosi coronarica significativa; dall'altro, le apposizioni calcifiche parietali possono severamente limitare la valutazione del lume coronarico e quindi la quantificazione della stenosi.(5)

4.5 CONCLUSIONI

Da questo studio, che ha cercato di validare l'utilità e l'affidabilità dell'HEART score come strumento prognostico nei pazienti che si presentano in PS-OBI per dolore toracico nel predire la probabilità di insorgenza di MACE a 30 giorni nelle varie categorie di rischio, è emerso come questo sia risultato utile per escludere la probabilità di sviluppo di MACE nei pazienti a basso rischio, permettendo così una dimissione più sicura dal PS-OBI e allo stesso tempo diminuire le ospedalizzazioni per i pazienti che non ne necessitano. È stato capace, inoltre, di predire con una discreta specificità l'insorgenza di MACE nei pazienti a più alto rischio. Quindi l'HEART SCORE potrebbe essere efficacemente utilizzato nella pratica clinica per la gestione del paziente con dolore toracico in PS-OBI.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Conti A, Paladini B, Toccafondi S, Magazzini S, Olivotto I, Galassi F, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J.* ottobre 2002;144(4):630–5.
2. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, Simel DL, Newby LK. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 10 novembre 2015;314(18):1955.
3. Pope JH, Feldman JA, Selker HP. Missed Diagnoses of Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department. *N Engl J Med.* 2000;8.
4. Menozzi A, Luca LD, Olivari Z, Rossini R, Ferlini M, Lina D, et al. I pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica: una popolazione sottotrattata. *G ITAL CARDIOL.* 2016;17:11.
5. Zuin G, Parato VM, Groff P, Gulizia MM, Lenarda AD, Cassin M, et al. Documento di consenso ANMCO/SIMEU: Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico. *G Ital Cardiol.* 2016;17:31.
6. Ottani F, Binetti N, Casagrande I, Cassin M, Cavazza M, Grifoni S, et al. Percorso di valutazione del dolore toracico. 2009;10:18.
7. Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Gárriz I, Jiménez Náchter JJ, et al. Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* gennaio 2002;55(2):143–54.
8. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Emergency Department Summary: (587172010-001) [Internet]. American Psychological Association; 2010 [citato 9 aprile 2022]. Disponibile su: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e587172010-001>
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* ottobre 2018;72(18):2231–64.
10. Vojáček J, Janský P, Janota T. Third universal definition of myocardial infarction. *Cor Vasa.* 1 giugno 2013;55(3):e228–35.
11. Correction. *J Am Coll Cardiol.* febbraio 2013;61(5):598.
12. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation.* 10 marzo 2015;131(10):861–70.
13. Jernberg T, Attebring MF, Hambræus K, Ivert T, James S, Jeppsson A, et al. The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Heart.* 15 ottobre 2010;96(20):1617–21.

14. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2 aprile 2010;31(8):943–57.
15. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 1 gennaio 2016;37(1):24–34.
16. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute Coronary Syndromes Without Chest Pain, An Underdiagnosed and Undertreated High-Risk Group. *Chest.* agosto 2004;126(2):461–9.
17. de Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DAM, et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1 marzo 2006;27(6):729–36.
18. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, et al. Chest Pain Relief by Nitroglycerin Does Not Predict Active Coronary Artery Disease. :9.
19. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and Consequences of Recording an Electrocardiogram >10 Minutes After Arrival in an Emergency Room in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* febbraio 2006;97(4):437–42.
20. Fye WB. A History of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol.* maggio 1994;73(13):937–49.
21. Authors/Task Force Members, Steg PhG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 1 ottobre 2012;33(20):2569–619.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* ottobre 2012;60(16):1581–98.
23. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol.* 11 marzo 2020;25(2):119–80.
24. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 7 gennaio 2018;39(2):119–77.
25. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open.* febbraio 2014;4(2):e004425.
26. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. 2017;35.
27. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting

Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. dicembre 2015;68(12):1125.

28. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, DeYoung JP, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J*. settembre 2009;158(3):392–9.
29. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-Specific Chest Pain Characteristics in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*. 1 febbraio 2014;174(2):241.
30. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 7 novembre 2018;39(42):3780–94.
31. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 1 novembre 2010;96(22):1803–8.
32. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non–ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*. agosto 2004;117(3):145–50.
33. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7 aprile 2021;42(14):1289–367.
34. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart*. ottobre 2019;105(20):1559–67.
35. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-Elevation Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle Branch Block With the ST-Elevation to S-Wave Ratio in a Modified Sgarbossa Rule. *Ann Emerg Med*. dicembre 2012;60(6):766–76.
36. Neumann JT, Sörensen NA, Rübsamen N, Ojeda F, Schäfer S, Keller T, et al. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. marzo 2019;8(2):161–6.
37. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. marzo 2013;165(3):371–378.e3.
38. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of High-sensitivity Troponin Assays: Impact on Myocardial Infarction Incidence and Prognosis. *Am J Med*. dicembre 2012;125(12):1205–1213.e1.
39. Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, Huber K, Mair J, Plebani M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. aprile 2017;6(3):218–22.

40. Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, et al. Editor's Choice-Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. aprile 2017;6(3):212–7.
41. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 30 gennaio 2018;137(5):436–51.
42. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. settembre 2018;392(10151):919–28.
43. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, et al. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. maggio 2019;283:41–7.
44. Ambavane A, Lindahl B, Giannitis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, et al. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. Zeller T, curatore. *PLOS ONE*. 9 novembre 2017;12(11):e0187662.
45. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, et al. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation*. 25 aprile 2017;135(17):1597–611.
46. Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Löfmark HB, et al. A Rule-Out Strategy Based on High-Sensitivity Troponin and HEART Score Reduces Hospital Admissions. *Ann Emerg Med*. maggio 2019;73(5):491–9.
47. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart*. 15 novembre 2018;heartjnl-2018-314093.
48. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, Gandowitz J, Riedle C, Löhr J, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. febbraio 2020;9(1):39–51.
49. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, Ferry AV, Sandeman D, Adamson PD, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-Out Pathways for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 25 aprile 2017;135(17):1586–96.
50. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 5 novembre 2019;140(19):1543–56.
51. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Giménez MR, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. marzo 2016;207:238–45.

52. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, et al. Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores. Hernandez AV, curatore. PLoS ONE. 23 novembre 2009;4(11):e7947.
53. Gale CP, Manda SOM, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. Heart. 25 novembre 2008;95(3):221–7.
54. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol. giugno 2010;55(23):2556–66.
55. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, Cornel JH, Held C, Himmelmann A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. Am Heart J. aprile 2017;186:91–9.
56. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. Eur Heart J. 13 novembre 2016;ehw525.
57. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. Eur Heart J. 14 gennaio 2016;37(3):245–52.
58. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. :8.
59. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology’s NCDR®. Am Heart J. maggio 2011;161(5):864–70.
60. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y₁₂ inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? Eur Heart J. 21 aprile 2016;37(16):1284–95.
61. Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Thorac Surg. :45.
62. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 10 settembre 2009;361(11):1045–57.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 15 novembre 2007;357(20):2001–15.
64. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 14 luglio 2015;36(27):1762–71.

65. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 21 gennaio 2014;35(4):209–15.
66. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *The Lancet*. giugno 2000;355(9219):1936–42.
67. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy: Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. :10.
68. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Antman EM, Hoekstra J, et al. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial. *J Am Coll Cardiol*. ottobre 2006;48(7):1346–54.
69. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, et al. Risk Stratification in the Setting of Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*. settembre 2011;108(5):617–24.
70. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. giugno 2013;145(6):1577-1583.e1.
71. Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. settembre 2016;117(3):309–15.
72. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 21 febbraio 2018;k504.
73. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *THE LANCET*. 2001;358:7.
74. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*. marzo 2017;389(10073):1025–34.
75. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, et al. Biomarkers in Relation to the Effects of Ticagrelor in Comparison With Clopidogrel in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Managed With or Without In-Hospital Revascularization: A Substudy From the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 21 gennaio 2014;129(3):293–303.
76. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation*. 18 aprile 2017;135(16):1490–3.

77. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, et al. Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 19 dicembre 2016;5(12):e004185.
78. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc.* 3 luglio 2018;7(13):e009174.
79. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol.* settembre 2018;267:41–5.
80. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol.* gennaio 2011;146(2):207–12.
81. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* gennaio 2005;95(2):261–3.
82. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 30 aprile 2019 [citato 12 giugno 2022];139(18). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000670>
83. Redfors B, Råmunddal T, Shao Y, Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? :3.
84. Eitel I. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. :10.
85. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2018;72(24):3158–76.
86. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* aprile 2016;67(15):1800–11.
87. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 20 maggio 2008;29(21):2651–9.
88. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* ottobre 2016;17(10):1146–52.
89. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol.* ottobre 2017;244:77–83.

90. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* [Internet]. 8 dicembre 2017 [citato 12 giugno 2022]; Disponibile su: <http://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehx667/4710061>
91. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of Culprit Lesion Morphology in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. settembre 2007;50(10):933–9.
92. Di Vito L, Prati F, Arbustini E, Crea F, Maseri A. A “Stable” Coronary Plaque Rupture Documented by Repeated OCT Studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. luglio 2013;6(7):835–6.
93. Takahashi T, Okayama H, Matsuda K, Yamamoto T, Hosokawa S, Kosaki T, et al. Optical coherence tomography-based diagnosis in a patient with ST-elevation myocardial infarction and no obstructive coronary arteries. *Int J Cardiol*. novembre 2016;223:146–8.
94. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 14 novembre 2014;35(43):3033–80.
95. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 28 aprile 2016;ehw149.
96. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 27 settembre 2011;124(13):1414–25.
97. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labèque JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. aprile 2012;28(4):783–94.
98. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 18 aprile 2017;135(16):1481–9.
99. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency Department and Office-Based Evaluation of Patients With Chest Pain. *Mayo Clin Proc*. marzo 2010;85(3):284–99.
100. Grani C, Senn O, Bischof M, Cippa PE, Hauffe T, Zimmerli L, et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open*. 28 gennaio 2015;5(1):e007442–e007442.
101. Twerenbold R, Neumann JT, Sörensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. agosto 2018;72(6):620–32.

102. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, Ken Lee K, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 16 ottobre 2018;138(16):1654–65.
103. Gordon J, Miller G, Pan Y. Ordering chest X-rays in Australian general practice. 2015;3.
104. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 novembre 2014;35(41):2873–926.
105. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS), Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. aprile 2012;38(4):577–91.
106. Wright J, Jarman R, Connolly J, Dissmann P. Echocardiography in the emergency department. *Emerg Med J*. 1 febbraio 2009;26(2):82–6.
107. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 7 giugno 2018;39(22):2032–46.
108. Duan H, Sun Z, Dong W, Huang Z. Utilizing dynamic treatment information for MACE prediction of acute coronary syndrome. *BMC Med Inform Decis Mak*. dicembre 2019;19(1):5.
109. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest Pain in the Emergency Room: A Multicenter Validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol J Evid-Based Med*. settembre 2010;9(3):164–9.
110. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. ottobre 2013;168(3):2153–8.
111. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. gennaio 2017;227:656–61.
112. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. giugno 2008;16(6):191–6.
113. Nieuwets A, Poldervaart JM, Reitsma JB, Buitendijk S, Six AJ, Backus BE, et al. Medical consumption compared for TIMI and HEART score in chest pain patients at the emergency department: a retrospective cost analysis. *BMJ Open*. giugno 2016;6(6):e010694.
114. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, Russell GB, Hoekstra JW, Lefebvre CW, et al. The HEART Pathway Randomized Trial: Identifying Emergency Department Patients With Acute Chest Pain for Early Discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. marzo 2015;8(2):195–203.

115. Backus BE, Six AJ, Doevendans PA, Kelder JC, Steyerberg EW, Vergouwe Y. Prognostic Factors in Chest Pain Patients: A Quantitative Analysis of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol J Evid-Based Med.* giugno 2016;15(2):50–5.
116. Than M, Herbert M, Flaws D, Cullen L, Hess E, Hollander JE, et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department? *Int J Cardiol.* luglio 2013;166(3):752–4.
117. Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Identifying Patients Suitable for Discharge After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays. *Ann Emerg Med.* dicembre 2015;66(6):635-645.e1.
118. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *2002;40(8):10.*
119. Gibler W, Runyon J, Levy R, Sayre M, Kacich R, Hattemer C, et al. A Rapid Diagnostic and Treatment Center for Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* gennaio 1995;25(1):1–8.
120. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* maggio 1993;39(2):131–42.
121. Erhardt L. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J.* 1 agosto 2002;23(15):1153–76.
122. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, et al. Early Assessment of Strain Echocardiography Can Accurately Exclude Significant Coronary Artery Stenosis in Suspected Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* maggio 2014;27(5):512–9.
123. for the Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association, Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, et al. Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* luglio 2017;14(7):427–40.
124. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of Exercise Echocardiography for Prognostic Evaluation of Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *30(1):8.*
125. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* febbraio 2014;67(2):135.
126. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J.* 1 febbraio 2013;34(5):364–73.
127. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental Diagnostic and Prognostic Value of Contemporary Stress Echocardiography in a Chest Pain Unit:

Mortality and Morbidity Outcomes From a Real-World Setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. marzo 2013;6(2):202–9.

128. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 10 settembre 2008;30(3):278–89.
129. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of Contrast Stress-Echocardiography or Exercise-Electrocardiography to Predict Long-Term Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting With Chest Pain Without Electrocardiographic Abnormalities or 12-Hour Troponin Elevation. *Am J Cardiol*. gennaio 2011;107(2):161–7.
130. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. settembre 2007;20(9):1021–41.
131. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of Negative Adenosine Stress Magnetic Resonance in Patients Presenting to an Emergency Department With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. aprile 2006;47(7):1427–32.
132. Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, et al. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J*. 7 febbraio 2019;40(6):553–8.
133. Nikolaou K, Alkadhi H, Bamberg F, Leschka S, Wintersperger BJ. MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications. *Insights Imaging*. febbraio 2011;2(1):9–24.
134. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 8 giugno 2010;121(22):2462–508.
135. Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 9 febbraio 2010;121(5):692–705.
136. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 1 ottobre 2014;35(37):2541–619.
137. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Heller GV, et al. Myocardial Perfusion Imaging for Evaluation and Triage of Patients With Suspected Acute Cardiac Ischemia. :9.
138. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ESY, Ang ES, Yo SL, et al. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: A randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*. dicembre 2013;20(6):1002–12.

139. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol.* aprile 2012;19(2):233–43.
140. Nabi F, Kassi M, Muhyieddeen K, Chang SM, Xu J, Peterson LE, et al. Optimizing Evaluation of Patients with Low-to-Intermediate-Risk Acute Chest Pain: A Randomized Study Comparing Stress Myocardial Perfusion Tomography Incorporating Stress-Only Imaging Versus Cardiac CT. *J Nucl Med.* marzo 2016;57(3):378–84.
141. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 26 ottobre 2010;122(17):1756–76.
142. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JMcB, Mark D, Min J, O' Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* novembre 2010;56(22):1864–94.
143. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *N Engl J Med.* 26 luglio 2012;367(4):299–308.
144. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary Computed Tomography Angiography for Early Triage of Patients With Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol.* maggio 2009;53(18):1642–50.
145. Perugini E, Maggioni AP, Boccanelli A, Pasquale GD. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia. 2010;11:12.
146. Swap CJ. Value and Limitations of Chest Pain History in the Evaluation of Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 23 novembre 2005;294(20):2623.
147. DeVon HA, Mirzaei S, Zègre-Hemsey J. Typical and Atypical Symptoms of Acute Coronary Syndrome: Time to Retire the Terms? *J Am Heart Assoc.* 9 aprile 2020;9(7):e015539.
148. Birnbaum Y, Nikus K, Kligfield P, Fiol M, Barrabés JA, Sionis A, et al. The Role of the ECG in Diagnosis, Risk Estimation, and Catheterization Laboratory Activation in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Consensus Document: ECG in Acute Coronary Syndromes. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* settembre 2014;19(5):412–25.
149. Lemos KF, Davis R, Moraes MA, Azzolin K. Prevalência de fatores de risco para Síndrome Coronariana aguda em pacientes atendidos em uma emergência. *Rev Gaúcha Enferm.* marzo 2010;31(1):129–35.
150. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes After Coronary Computed Tomography Angiography in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol.* febbraio 2013;61(8):880–92.