

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

DOLORE TORACICO IN PRONTO SOCCORSO:  
RUOLO DELLA TC CORONARICA NEL WORK-UP  
DIAGNOSTICO

Relatore: Prof. Martina Perazzolo Marra

Correlatori: Prof. Vito Cianci, Dott. Renato Ippolito

Laureando: Sebastiano Morale

Anno Accademico: 2022/2023



## INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
1.1 Epidemiologia del dolore toracico in Pronto Soccorso .....	5
1.2 Definizione del dolore toracico e descrizione del dolore toracico cardiaco..	5
1.3 Definizione dell'infarto miocardico acuto (IMA) .....	7
1.4 Valutazione iniziale .....	8
1.4.1 Anamnesi .....	8
1.4.2 Esame Obiettivo .....	10
1.4.3 Test Diagnostici di primo livello .....	11
1.4.4 Scores e Percorsi decisionali .....	21
1.5 Test di imaging non invasivi .....	28
1.5.1 Radiografia del torace .....	28
1.5.2 Ecocardiografia transtoracica (ETT) .....	28
1.5.3 TAC coronarica (TCC) .....	29
1.5.4 Metodiche di perfusione in Medicina Nucleare: PET e SPECT .....	29
1.5.5 Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) .....	30
1.6 Algoritmi decisionali per la diagnosi e la gestione del dolore toracico acuto	
31	
1.6.1 Pazienti con dolore toracico acuto e sospetto di SCA (STEMI escluso) .....	32
1.6.2 Pazienti con dolore toracico acuto e sospetta patologia non ischemica .....	37
1.6.3 Pazienti con dolore toracico acuto e sospetta patologia non cardiaca .....	40
<b>2. OBIETTIVI DELLO STUDIO</b> .....	<b>42</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>43</b>
3.1 Disegno dello studio .....	43
3.2 Obiettivi .....	43
3.3 Selezione dei partecipanti .....	44
3.4 Tipologia di dati analizzati .....	45
3.5 Analisi statistica .....	47
<b>4. RISULTATI</b> .....	<b>48</b>
4.1 Caratteristiche demografiche e cliniche .....	48
4.2 Esiti TC coronarica .....	50
4.3 Distribuzione esiti TCC in pazienti con HEART score basso VS pazienti con HEART score moderato .....	51
4.4 Distribuzione dei risultati delle TCC positive e dubbie in HEART score basso e moderato .....	52

4.5	Distribuzione dei vari elementi costitutivi HEART score nei pazienti a basso rischio.....	53
4.6	Concordanza TCC/CGNF in pazienti con HEART score basso .....	54
4.7	Distribuzione esiti TCC per fattori di rischio.....	55
4.8	Distribuzione TCC positive per fasce di età e concordanza TCC/CGNF ...	56
4.9	Distribuzione TCC positive per valori di Troponina.....	57
4.10	Distribuzione esiti PS in pazienti con HEART basso VS pazienti con HEART moderato .....	58
4.11	Distribuzione esiti PS in pazienti con coroTC positiva e confronto tra HEART score basso e HEART score moderato. ....	59
4.12	Distribuzione esiti in PS in pazienti con multipli FRCV che hanno eseguito TCC .....	59
<b>5.</b>	<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>60</b>
5.1	Heart score e risultato della CoroTC.....	60
5.2	Concordanza tra TCC e CGNF .....	62
5.3	Ruolo dell'anamnesi nella gestione del dolore toracico.....	62
5.4	Età e esito TC coronarica .....	63
5.5	Troponina ed esito TC coronarica .....	63
5.6	Esiti Pronto Soccorso in pazienti con TC coronarica positiva.....	64
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>65</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>67</b>

## RIASSUNTO

**Background** Il dolore toracico rappresenta approssimativamente il 10% delle cause di accesso in Pronto Soccorso (PS) non correlate a traumi, il che, proiettato nella dimensione di PS ad alto flusso di pazienti come quello dell'Azienda Ospedale-Università di Padova (AOPD), lo rende una problematica consistente. Inoltre, l'eterogeneità del sintomo richiede una stratificazione attenta del paziente, da parte dei sanitari, volta ad individuare precocemente cause potenzialmente letali che sottendono a tale presentazione.

**Obiettivi dello studio** Lo studio è stato condotto con l'obiettivo di descrivere il ruolo attuale della TC coronarica nell'individuazione di coronaropatia in pazienti che accedono con dolore toracico e che non manifestano i segni clinico-laboratoristici e strumentali integrati di SCA o altre patologie cardiovascolari e polmonari acute, nel corso del loro percorso diagnostico nella UOC di Pronto Soccorso dell'AOPD. In secondo luogo, valutare le potenzialità della Tomografia Computerizzata Coronarica (TCC) di discriminare i pazienti da indirizzare ad una ospedalizzazione per approfondimenti diagnostico-terapeutici urgenti da quelli che possono essere dimessi con test diagnostici in elezione o differiti o con ragionevole esclusione di patologia coronarica rilevante.

**Materiali e metodi** Il presente è uno studio osservazionale retrospettivo che ha incluso 300 pazienti che manifestavano sintomi riconducibili alla definizione ampia di dolore toracico e che sono stati sottoposti a TC coronarica durante il loro iter diagnostico, in un periodo compreso tra il 7 gennaio 2019 e il 21 aprile 2023. Lo studio è stato condotto mediante la revisione di: verbali DEA, eventuali referti di anamnesi eseguite in regime di ricovero, referti dei test laboratoristici eseguiti in PS ed eventualmente in reparto di degenza, referti di TC coronariche, eventuali lettere di dimissione dal ricovero, referti di Coronarografie, consulenze specialistiche, vari ed eventuali documenti ufficiali utili a ricostruire il quadro clinico del paziente. I risultati della TCC sono stati distinti in negativi e diversi gradi di positività: Monovasale non ostruttiva (Stenosi < 50%), Multivasale non ostruttiva, Monovasale ostruttiva (Stenosi  $\geq$  50%), Multivasale ostruttiva. Sono

state definite dubbie le TCC in cui la presenza di artefatti procedurali e/o di ricostruzione delle immagini non ha consentito al radiologo di esprimersi con certezza sulla presenza di lesioni coronariche. Sono stati, inoltre, raccolti i dati anamnestici dei pazienti, compresi i principali fattori di rischio cardiovascolari (FRCV), il referto del primo ECG in PS, la curva troponinica, l'HEART score, l'esito del PS, eventuali approfondimenti con coronarografia (CGNF).

**Risultati** È stata calcolata la prevalenza dei principali FRCV nella popolazione in esame e sono stati stratificati i pazienti in base al valore dell'HEART score, ottenendo 161 individui (54%) con HEART score basso ( $\leq 3$ ) e 139 individui (46%) con HEART score moderato (4-6). I risultati della TCC hanno evidenziato 154 TCC negative (53%), di cui 98 (64%) con HEART score basso e 56 (36%) con HEART score moderato; 135 TCC positive (47%), di cui 56 (40%) con HEART score basso e 79 (60%) con HEART score moderato e 11 TCC dubbie (4%). Sono stati stratificati i pazienti in due gruppi in base al valore delle prime due misurazioni di Troponina, ottenendo quanto segue: 241 individui (92%) nel gruppo 1 (entrambe le misurazioni al di sotto del range di normalità previsto), di cui 125 (52%) con TCC negativa e 116 (48%) con TCC positiva; 22 (8%) individui nel gruppo 2 (entrambe al di sopra del range di normalità previsto ma senza una differenza tra i due valori significativa), di cui 14 (64%) con TCC negativa e 8 (36%) con TCC positiva. Gli esiti dell'accesso in PS sono risultati in: 201 dimissioni, di cui 130 (65%) con HEART score basso e 71 (35%) con HEART score moderato; 99 ricoveri, di cui 31 (31%) con HEART score basso e 68 (69%) con HEART score moderato. Tra i pazienti con CoroTC positiva (135) sono stati registrate 60 dimissioni (44%) e 75 ricoveri (56%). In regime di ricovero la TCC ha dimostrato una sensibilità del 90%, confrontata con il gold standard.

**Conclusioni** La TCC ha dimostrato un'ottima efficacia nel filtrare gli accessi in PS, con una riduzione del numero di ricoveri, necessaria per il mantenimento di un'elevata qualità di cure in un PS ad alto flusso di pazienti, ed un'elevata sensibilità nella diagnosi di CAD ostruttiva e non ostruttiva. I dati di questo elaborato, sebbene preliminari, indicano che l'utilizzo in un setting acuto della TC coronarica è uno strumento indispensabile del work-up diagnostico e che, pertanto, ne va suggerita l'implementazione come accessibilità e fruibilità in questi contesti.

## ABSTRACT

**Background** Ten percent of the no-trauma-related causes for access to the Emergency Department is characterized by chest pain, which makes it a relevant problem in a high-flow of patient hospital, such as Azienda Ospedale-Università di Padova (AOPD). Moreover, the heterogeneity of the symptom requires a careful risk stratification of the patient by physicians to precociously rule out potentially lethal causes.

**Objectives** the study aims to describe the current coronary CT angiography (CCTA) role in identifying coronary artery disease (CAD) in patient with acute chest pain and without clinical and instrumental signs of Acute Coronary Syndrome (ACS) or other acute cardiovascular and pulmonary diseases, during their diagnostic process in the UOC di Pronto Soccorso of AOPD. Moreover, the objective of the study was to distinguish with CCTA the patients in need of admission for urgent downstream tests from the patients who can be discharged with elective downstream test or a reasonable rule out of relevant CAD.

**Materials and methods** This retrospective observational study includes 300 patient who presented symptoms that can be associated with the wide definition of chest pain and who underwent CCTA during their diagnostic process, in a period between 7<sup>th</sup> January 2019 and 21<sup>st</sup> April 2023. The study required the review of DEA report, reports of clinical history in a hospitalization contest, reports of instrumental tests in ER or Recovery Unit, reports of CCTA, possible letters of resignation, reports of invasive coronary angiography (ICA), reports of specialist advice, other official documents useful to reconstruct the medical history of the patient. The CCTA results were divided in negative and different grades of positivity: non-obstructive single-vessel CAD (stenosis < 50%), non-obstructive multivessel CAD, obstructive single-vessel CAD (stenosis  $\geq$  50%), obstructive multivessel CAD. When the radiologist was not able to assess with certainty the presence of a coronary lesion, due to procedural or imaging processing artifacts, the CCTA was defined “uncertain”. Moreover, the following data were collected: clinical history, including the main cardiovascular risk factors, result of the first ECG in ER,

troponin pattern, HEART score, ER result, possible invasive coronary angiography (ICA).

**Results** The prevalence of the main cardiovascular risk factors was calculated, and the patients were divided into two groups based on their HEART score value: 161 (54%) with a low HEART score ( $\leq 3$ ) and 139 (46%) with a moderate HEART score (4-6). The results of the CCTA showed 154 negative CCTA (53%), of which 98 (64%) with low HEART score and 56 (36%) with moderate HEART score; 135 (47%) positive CCTA, of which 56 (40%) with low HEART score and 79 (60%) with moderate HEART score; 11 uncertain TCC. The patients were divided into two groups based on the value of the first two Troponin measurements, obtaining the following results: 241 patients (92%) in group 1 (both measurements below the upper reference limit), of which 125 (52%) with a negative CCTA and 116 (48%) with a positive CCTA; 22 patients (8%) in group 2 (both measurements above upper reference limit but without significant difference between them), of which 14 (64%) with negative CCTA and 8 (36%) with positive CCTA. The outcomes of ER resulted in 201 discharges, of which 130 (65%) with low HEART score and 71 (35%) with moderate HEART score; 99 admissions, of which 31 (31%) with low HEART score and 68 (69%) with moderate HEART score. Between patients with positive CCTA (135), there were 60 discharges (44%) and 75 admissions (56%). In Recovery Units the CCTA showed a Sensibility of about 90% when compared with the gold standard (ICA).

**Conclusions** The CCTA showed a great efficacy on filter visits to the ER, with a reduction of admission number, needed for keeping a high-quality performance in a high-flow of patient ED, and a good Sensibility in the diagnosis of obstructive and non-obstructive CAD. The data, although preliminary, show how using the CCTA in an acute setting is essential for the diagnostic work-up and that its implementation as well as accessibility should be of utmost importance

## 1. INTRODUZIONE

I pazienti che si presentano in Pronto Soccorso (PS) con dolore toracico rappresentano una percentuale consistente del totale di accessi. Un'accurata stratificazione del rischio cardiovascolare ed evolutivo è necessaria per individuare patologie acute potenzialmente fatali ma anche per limitare sia il numero di ricoveri inappropriati che il tempo di permanenza in PS. Le finalità connesse alla gestione di tali pazienti sono, quindi, riassumibili in due punti:

- Ridurre al minimo il numero di diagnosi di patologie tempo dipendenti e potenzialmente letali, come la Sindrome Coronarica Acuta (SCA) non individuate.
- Limitare l'ospedalizzazione evitabile dei casi di dolore toracico a basso rischio <sup>1</sup>.

### 1.1 Epidemiologia del dolore toracico in Pronto Soccorso

Il dolore toracico rappresenta approssimativamente il 10% delle cause di accesso in PS non correlate a traumi <sup>2-6</sup>. Una elevata percentuale di questi, circa il 76%, viene dimesso con diagnosi di causa non cardiaca, che in circa la metà dei casi non è identificata (*unspecified chest pain*) <sup>5</sup>

Dei pazienti ammessi in ospedale (fino al 50% in alcune casistiche), in media il 25% (range 12.2-59.1%) ha una diagnosi finale di SCA <sup>4-6</sup>, mentre un altro 22% è dimesso con diagnosi di angina pectoris o cause cardiache non ischemiche <sup>5</sup>. La percentuale rimanente si divide tra diagnosi di dolore toracico non specificato e da cause non cardiache.

Circa il 2% dei pazienti con SCA viene dimesso erroneamente, con una mortalità considerevolmente elevata <sup>7</sup>.

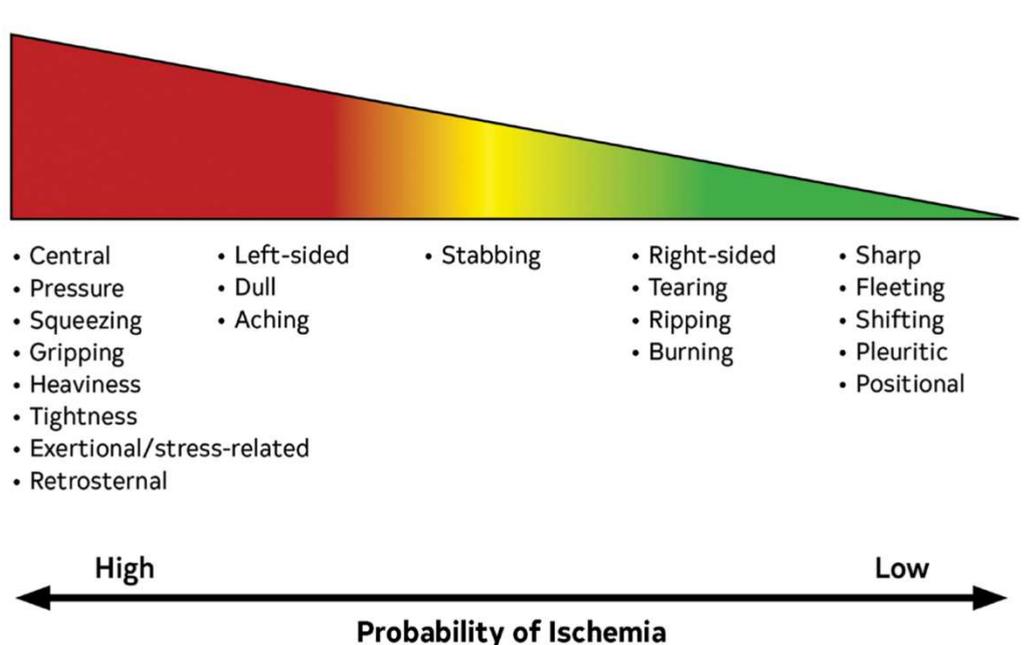
### 1.2 Definizione del dolore toracico e descrizione del dolore toracico cardiaco

Rientra nella definizione di dolore toracico un dolore che si collochi, anteriormente, tra la punta del naso e l'ombelico e, posteriormente, tra l'occipite e la 12<sup>a</sup> vertebra toracica <sup>1</sup>.

In base alle caratteristiche cliniche, il dolore toracico può essere definito *tipico*, con maggiore probabilità di avere un'etiologia ischemica, o *atipico*. Tuttavia, secondo le ultime linee guida *AHA/ACC/multisociety per la valutazione e la diagnosi del dolore toracico (2021)* è più opportuno descrivere il dolore toracico come *cardiaco, possibilmente cardiaco o non cardiaco*, per il rischio di associare erroneamente all'aggettivo *atipico* una natura indipendentemente benigna<sup>8</sup>.

Le caratteristiche dell'angina tipicamente correlata ad una patologia ischemica sono le seguenti (*figura 1*):

- Qualità: viene percepito un dolore o discomfort, tipicamente retrosternale, descritto come *oppressivo, costrittivo o senso di pesantezza*
- Onset: graduale, cresce in intensità in pochi minuti
- Variazioni: aumenta sotto sforzo o stress emozionale, diminuisce a riposo e con la somministrazione di nitroglicerina
- Localizzazione: viene percepito diffusamente, difficile da circoscrivere
- Irradiazioni tipiche: può irradiarsi al braccio (solitamente la regione interna del braccio sinistro), al collo, alla mandibola, alle spalle, alla regione epigastrica<sup>8</sup>.
- Fattori precipitanti: attività fisica, forti emozioni
- Fattori allevianti: riposo, nitrati.



**Figura 1** Il grafico mostra la probabilità che il dolore toracico abbia un'origine ischemica in relazione ai comuni descrittori dello stesso<sup>8</sup>

### **1.3 Definizione dell'infarto miocardico acuto (IMA)**

Secondo la *Quarta definizione universale dell'infarto miocardico (2018)*, un infarto miocardico è diagnosticato in presenza di evidenza clinica o strumentale dell'eziologia ischemica del danno tissutale, espressa dalle modifiche dei biomarkers cardiaci (cTnI e cTnT)<sup>9</sup>.

Pertanto, è necessario documentare un aumento o diminuzione dei valori di cTn in misurazioni seriate, con almeno uno dei valori al di sopra del 99° percentile, associato ad almeno uno dei seguenti:

1. Sintomi di ischemia miocardica (i quali, oltre al dolore toracico, possono comprendere dispnea, senso di affaticamento, palpitazioni, arresto cardiaco)
2. Nuove variazioni all'ECG tipiche dell'ischemia
3. Evidenza all'imaging di nuova perdita di miocardio vitale o nuove anomalie nella cinetica di parete, coerenti con un'eziologia ischemica
4. Identificazione di un trombo coronarico all'angiografia o in autopsia<sup>9</sup>.

## 1.4 Valutazione iniziale

Il primo approccio al paziente con dolore toracico acuto ha come obiettivo principale individuare e gestire rapidamente le cause potenzialmente mortali che sottendono questo sintomo clinico, tra cui: SCA, Pneumotorace (PNX) iperteso, Dissezione Aortica, Embolia polmonare e Rottura esofagea <sup>8</sup>. In questo contesto, risultano efficaci score per la stratificazione di rischio, basati sull'anamnesi, i fattori di rischio, l'esame obiettivo e test diagnostici di primo livello (*par. 1.4.4.1*). Occorre determinare la stabilità o l'instabilità del quadro clinico e, in caso di alterazioni delle funzioni vitali, iniziare le manovre di ACLS <sup>10</sup>. Inoltre, il clinico inizia a porre in diagnosi differenziale le potenziali eziologie e a identificare eventuali complicanze, nonché valutare la necessità di ospedalizzazione o l'eventuale dimissione in sicurezza.

### 1.4.1 Anamnesi

Un'accurata raccolta anamnestica prevede l'ottenimento di informazioni sul dolore toracico, quali: la natura e la qualità, l'onset e la durata (una durata superiore ai 15 minuti rientra nelle caratteristiche del dolore toracico cardiaco <sup>10</sup>), la localizzazione e l'irradiazione, i fattori precipitanti e allevianti (*par. 1.4.2*).

Inoltre, si indaga la presenza di eventuali sintomi associati: dispnea, nausea e vomito, diaforesi, astenia, alterazione dello stato mentale <sup>11</sup>. Mediamente, le donne sono più sintomatiche rispetto agli uomini <sup>12</sup>. È da tener presente che gli anziani, le donne ed i pazienti diabetici, hanno più probabilità di presentarsi con sintomi atipici <sup>1</sup>, pertanto, in accordo alle ultime linee guida, è opportuno sospettare una SCA in un paziente sopra i 75 anni che si presenta con dispnea, sincope, delirium acuto o caduta non spiegata <sup>8</sup>.

È necessario indagare, nel dettaglio, i fattori di rischio cardiovascolare, compresa la familiarità per patologie cardiovascolari (anamnesi familiare) e le patologie pregresse e croniche rilevanti (anamnesi patologica remota), nonché i fattori di rischio per dissezione aortica ed embolia polmonare (come indicato nel secondo *step* per il triage del Percorso Assistenziale della persona con dolore toracico di AOPD) <sup>10</sup>.

Ove possibile, è opportuno visionare eventuali precedenti test per Cardiopatia Ischemica (CAD) <sup>11</sup>.

<b>Nature</b>
Anginal symptoms are perceived as retrosternal chest discomfort (eg, pain, discomfort, heaviness, tightness, pressure, constriction, squeezing) (Section 1.4.2, Defining Chest Pain).
Sharp chest pain that increases with inspiration and lying supine is unlikely related to ischemic heart disease (eg, these symptoms usually occur with acute pericarditis).
<b>Onset and duration</b>
Anginal symptoms gradually build in intensity over a few minutes.
Sudden onset of ripping chest pain (with radiation to the upper or lower back) is unlikely to be anginal and is suspicious of an acute aortic syndrome.
Fleeting chest pain—of few seconds' duration—is unlikely to be related to ischemic heart disease.
<b>Location and radiation</b>
Pain that can be localized to a very limited area and pain radiating to below the umbilicus or hip are unlikely related to myocardial ischemia.
<b>Severity</b>
Ripping chest pain ("worse chest pain of my life"), especially when sudden in onset and occurring in a hypertensive patient, or with a known bicuspid aortic valve or aortic dilation, is suspicious of an acute aortic syndrome (eg, aortic dissection).
<b>Precipitating factors</b>
Physical exercise or emotional stress are common triggers of anginal symptoms.
Occurrence at rest or with minimal exertion associated with anginal symptoms usually indicates ACS.
Positional chest pain is usually nonischemic (eg, musculoskeletal).
<b>Relieving factors</b>
Relief with nitroglycerin is not necessarily diagnostic of myocardial ischemia and should not be used as a diagnostic criterion.
<b>Associated symptoms</b>
Common symptoms associated with myocardial ischemia include, but are not limited to, dyspnea, palpitations, diaphoresis, lightheadedness, presyncope or syncope, upper abdominal pain, or heartburn unrelated to meals and nausea or vomiting.
Symptoms on the left or right side of the chest, stabbing, sharp pain, or discomfort in the throat or abdomen may occur in patients with diabetes, women, and elderly patients.

**Tabella I** Caratteristiche del dolore toracico e cause corrispondenti <sup>8</sup>

### 1.4.2 Esame Obiettivo

La visita clinica ha l'obiettivo di individuare reperti utili per la diagnosi differenziale. Di seguito vengono riportati alcuni esempi di patologie acute e croniche ed i corrispondenti reperti clinici ad "alto sospetto" (Tabella II).

- *Dissecazione Aortica*: dolore toracico con irradiazione dorsale ed asimmetria dei polsi periferici
- *Embolia polmonare*: tachicardia, dispnea, S2 accentuato
- *Stenosi Aortica, Insufficienza Aortica, Cardiomiopatia ipertrofica*: soffi della base del collo e precordiali ed alterazione dei polsi. Classico della Stenosi Aortica è il soffio *a diamante* mesosistolico, con irradiazione alle carotidi
- *Pericardite*: dolore che aumenta in posizione supina, *sfregamento* dei foglietti pericardici all'auscultazione, irradiazione del dolore ai trapezi, bilateralmente <sup>13</sup>
- *Rottura esofagea*: timpanismo addominale
- *Pneumotorace*: dolore toracico pleurítico, silenzio polmonare monolaterale
- *Cause muscolo-scheletriche*: dolorabilità delle articolazioni costocondrali
- *Herpes Zoster*: rash doloroso
- *Endocardite e polmonite*: febbre e alterazioni all'auscultazione del torace <sup>11</sup>
- *Sindrome da bassa portata Cardiaca*: tachicardia, ipotensione, estremità fredde, oliguria, alterazione dello stato mentale. Se evolve in scompenso cardiaco conclamato, può manifestarsi con distensione delle giugulari, edema periferico, epatomegalia, edema polmonare <sup>11</sup>.

Clinical Syndrome	Findings
Emergency	
ACS	Diaphoresis, tachypnea, tachycardia, hypotension, crackles, S3, MR murmur. <sup>2</sup> ; examination may be normal in uncomplicated cases
PE	Tachycardia + dyspnea → 90% of patients; pain with inspiration <sup>7</sup>
Aortic dissection	Connective tissue disorders (eg, Marfan syndrome), extremity pulse differential (30% of patients, type A>B) <sup>8</sup> Severe pain, abrupt onset + pulse differential + widened mediastinum on CXR >80% probability of dissection <sup>9</sup> Frequency of syncope >10% <sup>8</sup> , AR 40%–75% (type A) <sup>10</sup>
Esophageal rupture	Emesis, subcutaneous emphysema, pneumothorax (20% patients), unilateral decreased or absent breath sounds
Other	
Noncoronary cardiac: AS, AR, HCM	AS: Characteristic systolic murmur, tardus or parvus carotid pulse AR: Diastolic murmur at right of sternum, rapid carotid upstroke HCM: Increased or displaced left ventricular impulse, prominent a wave in jugular venous pressure, systolic murmur
Pericarditis	Fever, pleuritic chest pain, increased in supine position, friction rub
Myocarditis	Fever, chest pain, heart failure, S3
Esophagitis, peptic ulcer disease, gall bladder disease	Epigastric tenderness Right upper quadrant tenderness, Murphy sign
Pneumonia	Fever, localized chest pain, may be pleuritic, friction rub may be present, regional dullness to percussion, egophony
Pneumothorax	Dyspnea and pain on inspiration, unilateral absence of breath sounds
Costochondritis, Tietze syndrome	Tenderness of costochondral joints
Herpes zoster	Pain in dermatomal distribution, triggered by touch; characteristic rash (unilateral and dermatomal distribution)

**Tabella II** Esame obiettivo nei pazienti con dolore toracico (8)

### 1.4.3 Test Diagnostici di primo livello

#### 1.4.3.1 Elettrocardiogramma

È raccomandato eseguire e refertare un ECG entro 10 minuti dall'ingresso in PS, per ottenere un precoce *rule in* e trattamento dello STEMI. Tuttavia, occorre sottolineare come 1/5 dei pazienti con dolore toracico causato da SCA abbia un ECG normale<sup>14</sup> e che circa il 6% di paziente con SCA venga dimesso con ECG negativo<sup>7</sup>. Pertanto, il mancato riscontro di alterazioni significative

all'elettrocardiogramma non è sufficiente per il *rule out* di una sindrome coronarica<sup>8</sup>.

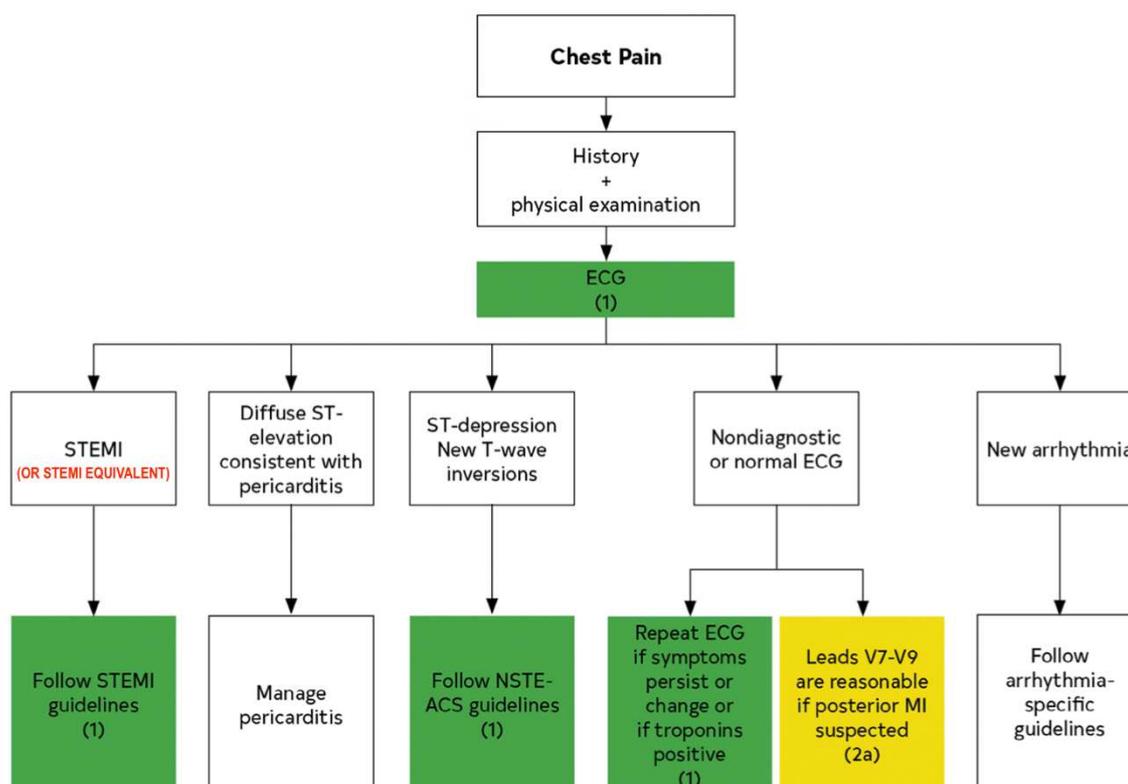
Le linee guida AHA/ACC 2021 per la valutazione e la diagnosi del dolore toracico suggeriscono quanto segue<sup>8</sup>:

- In caso di ECG non diagnostico e alto sospetto clinico di SCA, è raccomandata l'acquisizione di ECG seriati finché altri test diagnostici non confermino o escludano l'eziologia citata. È utile comparare il referto con ECG acquisiti in precedenza, ove possibile. Il test viene ripetuto nei seguenti casi: ogni 15 minuti in caso di sintomi suggestivi, in caso di ricorrenza o peggioramento dei sintomi; in ogni caso in coincidenza della determinazione di una nuova Troponina<sup>8,15</sup>
- In caso di ECG con alterazioni coerenti con SCA, il paziente dovrebbe essere trattato secondo le linee guida di STEMI e NSTEMI-ACS
- In caso di ECG non diagnostico e sospetto medio-alto di SCA, è raccomandata la ripetizione dell'esame con l'aggiunta delle derivazioni V7, V8 e V9 per individuare un infarto posteriore isolato. Prese in considerazione le variabilità anatomiche coronariche, la vascolarizzazione della parete posteriore è garantita dall'arteria discendente posteriore che, in circa il 70% dei casi è pertinenza della coronaria destra, in un 10% dei casi della circonflessa ed in un 20% dei casi si verifica codominanza. Un infarto posteriore potrebbe essere solo intuibile o non adeguatamente riconoscibile in un classico ECG 12 derivazioni. Nel contesto della corretta e completa caratterizzazione della tipologia di infarto miocardico in atto, dovrebbe essere considerata anche l'aggiunta delle derivazioni destre (V3R, V4R, V5R, V6R), con l'obiettivo di individuare il coinvolgimento del ventricolo destro nel contesto di un infarto miocardico inferiore o un raro infarto miocardico destro isolato.

L'algoritmo decisionale riportato in *figura 2* è d'ausilio al clinico nella gestione del paziente in base ai risultati dell'ECG.

Per alterazioni suggestive ma non diagnostiche di infarto, in particolare per un'elevazione del tratto ST borderline, in presenza di BBSn o segni equivoci di IM posteriore, elementi integrativi possono essere ricavati da un ETT in urgenza <sup>8</sup>.

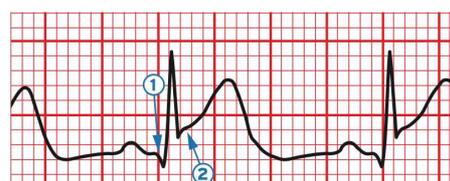
Le alterazioni rilevanti riscontrabili all'ECG sono classificabili in tre categorie: diagnostiche per STEMI; alterazioni del tratto ST e delle onde T coerenti con ischemia; alterazioni non ischemiche.



**Figura 2** Gestione del dolore toracico in base ai rilievi ECG <sup>8</sup>

#### *Alterazioni diagnostiche per STEMI:*

La diagnosi di STEMI richiede il riscontro di un'elevazione del tratto ST  $\geq 1$  mm in almeno 2 derivazioni contigue, fatta eccezione per V2-V3. In queste ultime, infatti, il cut-off richiesto è più alto: 2,5 mm per gli uomini di età inferiore ai 40 anni, 2 mm per gli uomini di età superiore ai 40 anni, 1,5 mm per le donne <sup>9</sup>. Per determinare il



**Figura 3** Esempio di soprasslivellamento del tratto ST

grado di elevazione del tratto ST si considera l'altezza del *punto J* (2) (punto di giunzione tra il QRS ed il tratto ST) in riferimento al punto di onset del QRS (1) (*figura 3*).

Un'elevazione del tratto ST  $\leq 1$  mm, specie se associato con depressione del tratto ST nelle derivazioni elettricamente opposte (denominate reciproche), è un reperto sospetto per un'occlusione acuta delle arterie coronariche e deve essere considerata l'esecuzione di un'angiografia coronarica d'urgenza <sup>16</sup>. Un BBsn di nuova insorgenza (con criteri di Sgarbossa negativi) non è più considerato un sospetto STEMI ma è associato ad un maggior rischio di IM <sup>11</sup>.

Al quadro "canonico" di STEMI sono state affiancate anche altre presentazioni denominate equivalenti STEMI o *STEMI equivalent*, di cui alcuni esempi sono riportati in tabella 3 <sup>11</sup>.

Nelle ultime decadi, soprattutto grazie al lavoro di revisione critica disponibile su fonti informatiche FOAM (*Free Open Access Medical Education*), si è aperto un dibattito sull'opportunità di distinguere le sindromi coronariche in quadri suggestivi di occlusione acuta (denominati OMI: *Occlusion Myocardial Infarction*) e quelli non suggestivi di occlusione acuta (denominati NOMI: *Non Occlusion Myocardial Infarction*). Questa nuova definizione ha l'obiettivo di individuare e, quindi, candidare alla riperfusione precoce le sindromi coronariche che si presentano con alterazioni elettrocardiografiche subdole ma che sottendono ad occlusione acuta coronarica emodinamicamente significativa, di cui una sintesi nella tabella IV, estrapolata dal documento di Smith <sup>17,18</sup>.

FINDING	CRITERIA
<b>STEMI equivalents</b>	
Posterior STEMI	<p><b>Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Horizontal ST-segment depression in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub></li> <li>■ Dominant R-wave (R/S ratio &gt;1) in V<sub>2</sub></li> <li>■ Upright T waves in anterior leads</li> <li>■ Prominent and broad R-wave (&gt;30 ms)</li> </ul> <p><b>Confirmed by:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ST-segment elevation of ≤0.5 mm in at least 1 of leads V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>*</li> </ul>
Left bundle branch block or ventricular paced rhythm with Sgarbossa Criteria	<p>A total score ≥3 points is required:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Concordant ST-segment elevation ≥1 mm in leads with a positive QRS complex (5 points)</li> <li>■ Concordant ST-segment depression ≥1 mm in leads V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> (3 points)</li> <li>■ Discordant ST-segment elevation ≥5 mm in leads with a negative QRS complex (2 points)</li> </ul> <p>If there is discordant ST-segment elevation ≥5 mm, consider ST/S ratio &lt;-0.25</p>
Left bundle branch block or ventricular paced rhythm with Smith-modified Sgarbossa Criteria	<p>Positive if any of the following are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Concordant ST-segment elevation of 1 mm in leads with a positive QRS complex</li> <li>■ Concordant ST-segment depression of 1 mm in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub></li> <li>■ ST-segment elevation at the J-point, relative to the QRS onset, is at least 1 mm and has an amplitude of at least 25% of the preceding S-wave</li> </ul>
De Winter Sign	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tall, prominent, symmetrical T waves arising from upsloping ST-segment depression &gt;1 mm at the J-point in the precordial leads</li> <li>■ 0.5-1 mm ST-segment elevation may be seen in lead aVR</li> </ul>
Hyperacute T waves	<p>Broad, asymmetric, peaked T waves may be seen early in STEMI</p> <p>Serial ECGs over very short intervals are useful to assess for progression to STEMI</p>
<b>ECG findings consistent with acute/subacute myocardial ischemia</b>	
aVR ST-segment elevation	<p>Most often caused by diffuse subendocardial ischemia and usually occurs in the setting of significant left main coronary artery or multivessel coronary artery disease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ST-segment elevation in aVR ≤1 mm</li> <li>■ Multilead ST-segment depression in leads I, II, VaI, and/or V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub></li> <li>■ Absence of contiguous ST-segment elevation in other leads</li> </ul>
ST-segment depression	<p>Horizontal or downsloping ST-segment depression ≥0.5 mm at the J-point in 2 or more contiguous leads is suggestive of myocardial ischemia</p>
Wellen's syndrome	<p>Clinical syndrome characterized by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Biphasic or deeply inverted and symmetric T waves in leads V<sub>2</sub> and V<sub>3</sub> (may extend to V<sub>6</sub>)</li> <li>■ Recent angina</li> <li>■ Absence of Q waves</li> </ul>
Inverted T waves	<p>May be seen in ischemia (subacute) or infarction (may be fixed and associated with Q waves) in continuous leads</p>

*Tabella III Reperti all'ECG suggestivi di ischemia <sup>11</sup>*

Rule Name	Population	Rule Description	Sensitivity (for OMI)	Specificity (for OMI)
Modified Sgarbossa-1 (41)	LBBB	Any 1 of 3 criteria, in at least one lead: 1) Concordant STE at least 1mm 2) Concordant STD V1-V3 at least 1mm 3) Excessively discordant STE defined by ST/S ratio >25%	80%	99%
		3) Excessively discordant STE defined by ST/S ratio >20%	84%	94%
Modified Sgarbossa-2 (41)	LBBB	Any single lead with excessively discordant STE or STD defined by >30% of preceding R or S wave	64%	98%
Modified Sgarbossa for Paced Rhythm (42)	Right Ventricular Paced Rhythm	Any 1 of 3 criteria, in at least one lead: 1) Concordant STE at least 1mm 2) Concordant STD V1-V6 at least 1mm 3) Excessively discordant STE defined by ST/S ratio >25%	67%	99%
Terminal QRS Distortion (43)	Differentiating normal STE from ischemic STE from LAD occlusion	Absence of S wave and J wave in either of V2 or V3	20%	100% (95%CI 98-100)
3-Variable Formula for normal STE vs. LAD Occlusion (44)	Differentiation of normal STE from LAD occlusion  Exclude (obvious LAD occlusion): STE>5mm Any convex ST segment V2-V6 Any STD (inferior or anterior) Terminal QRS distortion Any Q waves V2-V4	Components: (in milliseconds or millimeters) QTcB = computerized QTc (Bazette) STE60V3 = STE (from PR to point 60ms after J point) in V3 RAV4 = R wave amplitude in V4  Formula: (1.196 x STE60V3) + (0.059 x QTcB) - (0.326 x RAV4)  Most accurate cutpoint: 23.4; >23.4 very likely represents LAD occlusion; AUC = 0.9538	86%	91%
		Cutpoint of 22.0 (any value >22.0 should prompt close evaluation)	96%	81%
4-Variable Formula (45)	Same as 3-Variable Formula, not validated	Same as 3-Variable Formula, but adds total amplitude of the QRS in V2 (QRSV2)  Formula: (0.052 x QTcB) - (0.151 x QRSV2) - (0.286 x RAV4) + (1.062 x STE60V3)  Most accurate cutpoint: 18.2; >18.2 very likely LAD occlusion; AUC = 0.9686	89%	95%
Anterior Left Ventricular Aneurysm (Persistent STE after Prior Anterior MI) (46)	STE in V1-V4 that could be either acute occlusion or old MI with persistent STE  Q waves (usually QS waves) present in V1-V4	If there is a single lead among V1-V4 with T wave amplitude to total QRS amplitude ratio of >0.36, the ECG represents acute occlusion  False negative results occur with prolonged chest pain (subacute MI)	92%	69%
STD in aVL (47)	ECG with any STE in I, II, III, aVF, considering inferior acute MI  Exclude: LVH, LBBB, delta wave, paced rhythm	With any amount of STD in aVL, any STE in inferior leads is MI until proven otherwise  Cannot differentiate old MI with persistent STE from acute MI	99%	100% (95%CI 91-100)

*Tabella IV Sensibilità e specificità per Occlusione Coronarica Acuta dei principali reperti ECG-OMI<sup>17</sup>*

*Alterazioni del tratto ST e delle onde T coerenti con ischemia:*

Una depressione del tratto ST  $\geq 0,5$  mm nel *Punto J* in almeno 2 derivazioni contigue è suggestiva di ischemia miocardica.

Altre alterazioni suggestive di ischemia sono riportate nella *tabella III*. La *Sindrome di Wellens* è riconosciuta come una condizione pre-infartuale o di coronaropatia subocclusiva, associata a stenosi prossimale dell'arteria discendente anteriore di sinistra ed a un rischio alto di successivo IM. Un'elevazione del tratto ST in aVR  $\leq 1$  mm associata ad una depressione del ST in più derivazioni (I, II e/o V4-V6) è spesso causa di ischemia subendocardica diffusa nel contesto di un'occlusione emodinamicamente significativa dell'arteria coronarica di sinistra o di coronaropatia multivasale, tuttavia, può anche presentarsi in quadri clinici caratterizzati da squilibrio tra domanda e richiesta di ossigeno del miocardio, come

ad esempio la sepsi, in assenza di SCA <sup>11</sup>. Infine, anche aritmie di nuova insorgenza e ritardi di conduzione AV possono associarsi ad ischemia miocardica <sup>9</sup>.

#### *Alterazioni non ischemiche*

Le alterazioni non ischemiche all'ECG includono: ipertrofia del ventricolo di sinistra, blocchi di branca e ritmi da pacemaker che non incontrano i criteri di Sgarbossa ed i criteri di Sgarbossa modificati <sup>11</sup>.

È necessario porre in diagnosi differenziale le condizioni che possono simulare una lesione ischemica miocardica transmurale con alterazione del tratto ST e delle onde T all'ECG, tra cui:

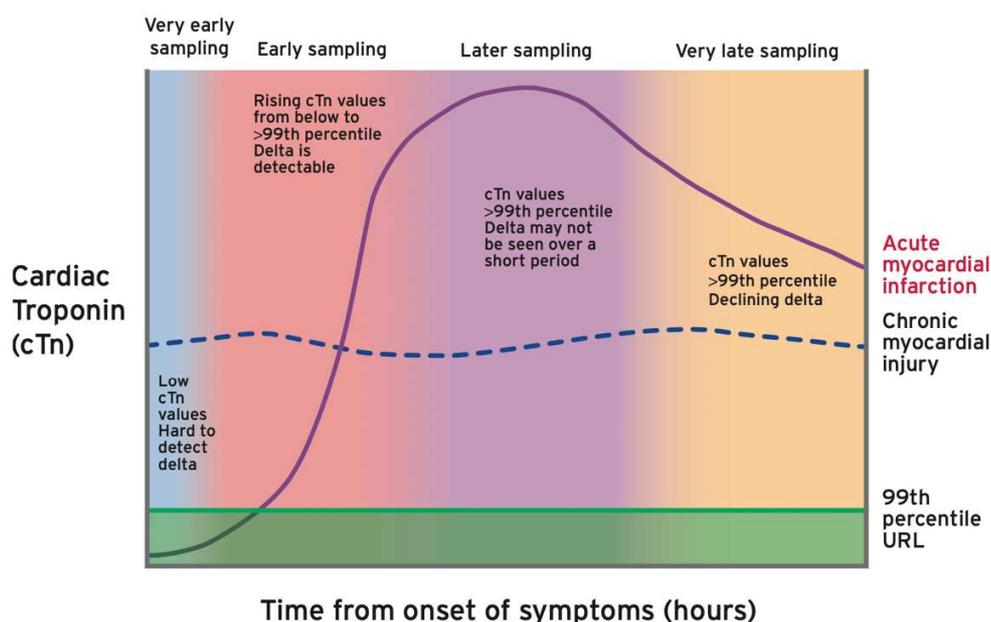
- Perimiocardite o pericardite
- Ipertrofia del ventricolo di sinistra
- Sindrome da pre-eccitazione ventricolare
- Sindrome di Brugada
- Ripolarizzazione precoce
- Disordini elettrolitici
- Embolia polmonare
- Ipotermia <sup>1,9</sup>.

#### *1.4.3.2 Biomarkers*

Numerosi studi oramai dimostrano la superiorità, in termini di efficienza ed efficacia, della Troponina cardiaca (cTn), rispetto ad altri biomarkers, nell'individuare un danno miocardico acuto. Nel contesto di un sospetto IM, le linee guida raccomandano rilevazioni seriate di cTnT e cTnI <sup>8</sup>.

L'utilizzo della *hs-cTN*, troponina cardiaca ad alta sensibilità è fortemente suggerito in considerazione della migliore sensibilità, un migliore valore predittivo negativo ed un ridotto intervallo di tempo tra l'inizio della sintomatologia e la rilevabilità del marcatore nel sangue. Queste caratteristiche permettono l'utilizzo di algoritmi di rapido rule in e rule out nella diagnosi in contesti di Emergenza-Urgenza.

Le Troponine cardiache T e I sono delle proteine strutturali rilasciate in circolo in caso di danno al cardiomiocita. Il grafico in *figura 4*, estrapolato da *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*<sup>9</sup>, mostra la cinetica ideale della concentrazione plasmatica di cTn in corso di un danno miocardico acuto (incluso l'IM). Da notare come la capacità di determinare variazioni di concentrazione di cTn sia strettamente dipendente dal *timing* dei prelievi: la fase discendente della curva tempo-concentrazione ha una minor pendenza rispetto alla fase ascendente, ne consegue che nei *Late Presenter*, ovvero i pazienti in cui la determinazione di Troponina è effettuata molte ore dopo l'esordio dell'IM (anche > 12-18h), è più difficile evidenziare una variazione significativa (Delta) dei valori serati di Troponina e sono, quindi, richiesti periodi di osservazione più lunghi<sup>9</sup>.



**Figura 4** Andamento temporale della concentrazione di cTn in corso di danno miocardico acuto<sup>9</sup>

#### Definizione di alterazioni anomale della cTn

I valori plasmatici di cTn sono definiti alterati o patologici quando superano un *cut-off*  $\geq 99^{\circ}$  percentile al di sopra del valore di riferimento, calcolato in una popolazione normale. Tuttavia, la variabile concentrazione di cTn è di tipo quantitativo ed andrebbe considerata in relazione ad un *continuum* di rischio proporzionale alla stessa. Qualsiasi risultato, anche al di sotto del cut-off stabilito o con un delta inferiore al limite diagnostico, potrebbe corrispondere ad un aumentato rischio di malattia del miocardio, a sua volta associato ad un aumentata mortalità<sup>11</sup>.

Il valore del 99° percentile è specifico per il test utilizzato, pertanto, le linee guida 2021 AHA/ACC/multisociety per la gestione del dolore toracico <sup>8</sup> raccomandano ai clinici di conoscere le caratteristiche test-dipendenti delle metodiche di determinazione di Troponina utilizzate nella specifica unità operativa. Oltre al già citato valore del 99° percentile, possono variare anche la precisione analitica ed i criteri di significatività del delta. In *tabella V* vengono riportati i valori di cut-off test-specifici.

Essendo una misurazione dinamica, è necessario considerare anche il *delta* di variazione tra due determinazioni, i cut-off pubblicati da ESC sono i seguenti <sup>9</sup>:

- In caso di cTn convenzionale (test di vecchia generazione), il delta è significativo se superiore o uguale a 3 volte la deviazione standard del test specifico
- In caso di metodologie che utilizzano la *Hs-cTn*, il delta è significativo per valori maggiori o uguali al 50-60% della prima misurazione (corrispondente alla variabilità analitica e biologica), per valori assoluti inferiori al 99° percentile, e quando supera un cut-off del 20%, per valori assoluti superiori al 99° percentile, in quanto a valori elevati decresce la variabilità analitica.

<b>0 h/1 h algorithm</b>	<b>Very low</b>	<b>Low</b>	<b>No 1hΔ</b>	<b>High</b>	<b>1hΔ</b>
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<4	≥50	≥15
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	<2	<1	≥30	≥6
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	<4	<3	≥90	≥20
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	<5	<3	≥60	≥8
<b>0 h/2 h algorithm</b>	<b>Very low</b>	<b>Low</b>	<b>No 2hΔ</b>	<b>High</b>	<b>2hΔ</b>
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter)	<4	<5	<5	≥50	≥20
hs-cTn I (Clarity; Singulex)	<1	TBD	TBD	≥30	TBD
hs-cTn I (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	TBD	TBD	≥40	TBD
hs-cTn I (Pathfast; LSI Medience)	<3	TBD	TBD	≥90	TBD
hs-cTn I (TriageTrue; Quidel)	<4	TBD	TBD	≥60	TBD

**Tabella V** Valori di cut-off test-specifici in ng/L negli algoritmi 0 h/1 h e 0 h / 2h <sup>22</sup>

### *Limiti del cut-off al 99° percentile*

Esistono dei limiti al cut-off delle metodologie di analisi:

1. Il cut-off per un delta significativo per valori superiori al 99° percentile posto a 20% si basa, al momento, esclusivamente sul parere degli esperti. Inoltre, l'utilizzo di un delta in valore assoluto per piccole variazioni di valori in prossimità del 99° percentile URL si è dimostrato più performante <sup>11</sup>.
2. La popolazione di riferimento è stata identificata con diverse metodologie nei vari studi, alterando i valori di cut-off risultati dalle analisi.
3. Il cut-off è dipendente dall'età e dal sesso. Mentre, da un lato, non è stato dimostrato un aumento nella qualità della performance con l'utilizzo di cut-off età-specifici, dall'altro, è stata approvata l'utilità di cut-off sesso-specifici <sup>8,9,11</sup>. Essendo il valore limite più alto nei maschi, utilizzare un cut-off uniforme comporta una diminuzione della sensibilità e del VPN per le donne, causando un *bias* di trattamento e diagnosi nelle donne con possibile SCA.

### *La rilevazione della cTn in pazienti con patologia renale cronica*

Nei pazienti con una patologia renale cronica si riscontrano più frequentemente valori di cTn sopra il 99° percentile. Ciò dipende dalla riduzione del rate di filtrato glomerulare del paziente. I percorsi decisionali elencati di seguito si sono dimostrati altrettanto sicuri nei suddetti pazienti sebbene con un'efficacia ed un VPP ridotto.

### *Diagnosi differenziale con livelli elevati di cTn*

La Troponina cardiaca è un marcatore altamente organo-specifico, tuttavia, non è malattia-specifico e può risultare alterato, oltre che in condizioni di ischemia del miocardio, in malattie cardiache non ischemiche ed in malattie non cardiache che provocano danno dei cardiomiociti. Risulta, dunque, essenziale l'integrazione con altre informazioni cliniche <sup>8</sup>.

Determinate caratteristiche della curva di troponina aiutano il clinico nella diagnosi differenziale: una crescita o decrescita dei valori tra due misurazioni distingue una condizione acuta da una cronica, quest'ultima caratterizzata

solitamente da valori stabili, sia pur elevati. Inoltre, valori più alti di Troponina si associano a un aumento della probabilità di SCA, pur essendoci un significativo *overlap* di valori tra IM di tipo 1, IM di tipo 2 ed un generale danno miocardico.

La *tabella VI* mostra le condizioni in cui si riscontrano elevati valori di cTn da porre in diagnosi differenziale con l'IM, dividendole in tre categorie: cardiovascolari, sistemiche ed analitiche.

Cardiovascular
Tachyarrhythmias
Acute cardiac insufficiency
Hypertensive crises
Myocarditis–pericarditis
Aortic dissection
Infiltration/accumulation diseases
Pulmonary embolism
Acute neurological episodes (stroke or subarachnoid haemorrhage)
Cardiac/thoracic contusion/trauma
Cardiac procedures: electrical cardioversion, ablation, endomyocardial biopsy
Systemic
Respiratory distress/bronchial pneumonia
Dehydration/cachexia
Systemic diseases (fever/infection/shock/burns)
Hypo and hyper thyroidism
Post-operative disorders
Severe anaemia/gastrointestinal bleeding
Use of cardiotoxic drugs
Kidney failure
Prolonged endurance sports
Rhabdomyolysis
Analytical
Poor analytical platform performance
Calibration errors/dilution problems
Limitations relating to sample collection: heterophile antibodies
Interfering substances (fibrin)

**Tabella VI** Altre condizioni che determinano un incremento plasmatico di Troponina, da porre in diagnosi differenziale con IM<sup>1</sup>.

#### 1.4.4 Scores e Percorsi decisionali

Basandosi sulla determinazione della cTn, sulla presentazione clinica e sul profilo cardiovascolare del paziente, è possibile seguire algoritmi di rapido rule in e rule out per SCA, come citato in precedenza. I percorsi decisionali hanno permesso la riduzione dei test cardiaci non necessari e del numero di ricoveri ospedalieri impropri. L'obiettivo di tali strumenti è quello di stimare la probabilità di MACE (eventi cardiovascolari maggiori) entro 30 giorni e, di conseguenza, stratificare i pazienti in base al rischio di SCA <sup>8</sup>.

Alcuni percorsi decisionali includono scores di rischio del dolore toracico, basati su informazioni cliniche facilmente ottenibili, tra cui i più utilizzati sono HEART score e EDACS. L'implementazione con tali scores risulta essenziale per il sicuro rule out di IM nei percorsi decisionali che utilizzano la cTn convenzionale, considerata l'insufficiente sensibilità e VPN di tali test <sup>8,11</sup>.

Per confrontarli, si definisce "efficacia" la percentuale di pazienti in cui è stata esclusa diagnosi di IM (*rule out*) e "sicurezza" la sensibilità, il VPN e la mortalità o la probabilità di un episodio di IM a 30 giorni <sup>11</sup>.

##### 1.4.4.1 HEART e EDACS

L'uso della Troponina convenzionale, come già detto, necessita di integrazione con *score* di rischio del dolore toracico per la stratificazione dei pazienti. Le misurazioni seriate sono raccomandate ad un intervallo di tempo che varia da 3 a 6 ore <sup>8</sup>.

HEART Score		
Element	Assessment	Points
History	Highly suspicious	2
	Moderately suspicious	1
	Slightly suspicious	0
Electrocardiogram	Significant ST depression	2
	Nonspecific repolarization disturbance	1
	Normal	0
Age	≥ 65 years	2
	45-65 years	1
	< 45 years	0
Risk factors	≥ 3 risk factors or history of atherosclerotic disease	2
	1 or 2 risk factors	1
	No risk factors known	0
Troponin	> 2x normal limit	2
	1-2x normal limit	1
	≤ normal limit	0

Figura 5 HEART score <sup>19</sup>

### *HEART pathway*

L'originale HEART score (*figura 5*) prevede l'utilizzo di 5 variabili: anamnesi, elettrocardiogramma, età, fattori di rischio (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, tabagismo attivo o recente, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, familiarità positiva per cardiopatie) o storia di malattia aterosclerotica, valore di Troponina. Ad ognuna delle variabili viene assegnato un punteggio da 0 a 2, classificando a *basso rischio* i pazienti con uno score da 0 a 3 <sup>19</sup>.

I limiti del suddetto score comprendono l'utilizzo di una singola rilevazione della troponina, con la possibilità di classificare un paziente con troponina elevata come *basso rischio* (avendo un punteggio massimo di 2) e, egualmente, la possibilità di classificare come *basso rischio* un paziente con reperti ischemici all'ECG. Essi si rispecchiano in una probabilità di MACE a sei settimane del 1,7-2,5%, considerata da molti clinici alquanto elevata <sup>19</sup>.

L'HEART pathway, illustrata in *figura 7*, separa la misurazione della Troponina dallo score (HEAR), integrandola con rilevazioni seriate.

È classificato a *basso rischio* il paziente con anamnesi patologica remota muta per CAD, elettrocardiogramma non ischemico, HEAR da 0 a 3 e cTn seriate inferiori al 99° percentile <sup>20</sup>.

HEAR Score							
<b>History</b>		<b>Score Key</b>	<b>Score</b>				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>High-Risk Features</th> <th>Low Risk Features</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <input type="checkbox"/> Nausea/vomiting      <input type="checkbox"/> Diaphoresis  <input type="checkbox"/> Exertional              <input type="checkbox"/> Radiation  <input type="checkbox"/> Middle- or left-sided  <input type="checkbox"/> Pressure  <input type="checkbox"/> Relief of symptoms by nitrates </td> <td> <input type="checkbox"/> Well localized  <input type="checkbox"/> Sharp pain  <input type="checkbox"/> Non-exertional  <input type="checkbox"/> No diaphoresis  <input type="checkbox"/> No nausea/vomiting </td> </tr> </tbody> </table>		High-Risk Features	Low Risk Features	<input type="checkbox"/> Nausea/vomiting <input type="checkbox"/> Diaphoresis <input type="checkbox"/> Exertional <input type="checkbox"/> Radiation <input type="checkbox"/> Middle- or left-sided <input type="checkbox"/> Pressure <input type="checkbox"/> Relief of symptoms by nitrates	<input type="checkbox"/> Well localized <input type="checkbox"/> Sharp pain <input type="checkbox"/> Non-exertional <input type="checkbox"/> No diaphoresis <input type="checkbox"/> No nausea/vomiting	2 Mostly high-risk	
High-Risk Features	Low Risk Features						
<input type="checkbox"/> Nausea/vomiting <input type="checkbox"/> Diaphoresis <input type="checkbox"/> Exertional <input type="checkbox"/> Radiation <input type="checkbox"/> Middle- or left-sided <input type="checkbox"/> Pressure <input type="checkbox"/> Relief of symptoms by nitrates	<input type="checkbox"/> Well localized <input type="checkbox"/> Sharp pain <input type="checkbox"/> Non-exertional <input type="checkbox"/> No diaphoresis <input type="checkbox"/> No nausea/vomiting						
		1 Mixture of risk					
		0 Mostly low-risk					
<b>ECG</b>		<b>Score Key</b>	<b>Score</b>				
<input type="checkbox"/> Any of the following are present: ST-segment depression $\geq 1$ mm in 2 contiguous leads T-wave inversion $\geq 1$ mm in 2 contiguous leads		Automatically Non-Low-Risk					
<input type="checkbox"/> Any of the following non-specific changes: Non-specific T wave changes      Digoxin effect              Bundle branch blocks Non-specific ST-segment changes      Pacemaker rhythms      Early repolarization Left ventricular hypertrophy      Repolarization abnormalities		1					
<input type="checkbox"/> Normal ECG		0					
<b>Age</b>		<b>Score Key</b>	<b>Score</b>				
<input type="checkbox"/> $\geq 65$ years old		2					
<input type="checkbox"/> 46-64 years old		1					
<input type="checkbox"/> 21-45 years old		0					
<b>Risk factors</b>		<b>Score Key</b>	<b>Score</b>				
<input type="checkbox"/> Obesity (BMI $\geq 30$ ) <input type="checkbox"/> Hypercholesterolemia <input type="checkbox"/> Current or recent smoker ( $\leq 90$ days) <input type="checkbox"/> Current treatment for Diabetes <input type="checkbox"/> Family history of CAD (1 <sup>st</sup> degree relative <55yo) <input type="checkbox"/> Diagnosed and/or treated for hypertension		Prior stroke Peripheral arterial disease $\pm 3$ Risk Factors from List	2				
		1-2 Risk Factors from List	1				
		No Risk Factors from List	0				
		<b>Total HEAR Score</b>					

Figure 6 HEAR score <sup>19</sup>

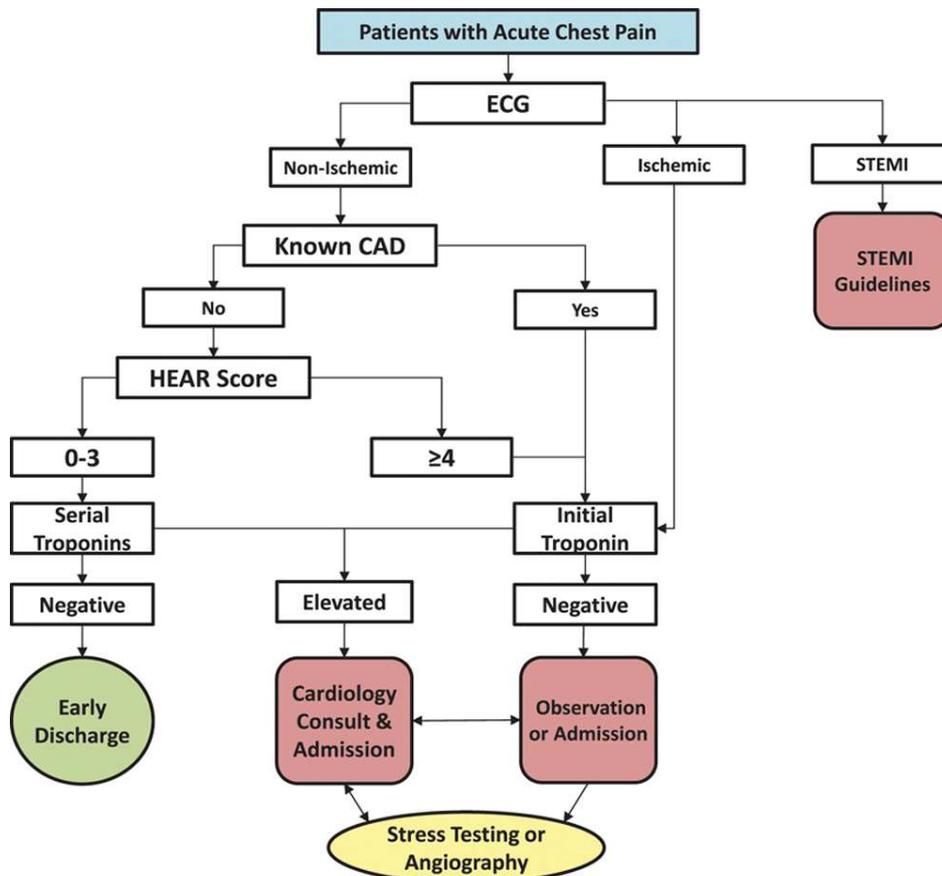


Figure 7 HEART pathway <sup>19</sup>

### EDACS

I parametri che rientrano nel EDACS sono: età, sesso, fattori di rischio o anamnesi positiva per CAD, diaforesi, irradiazione del dolore toracico, aggravanti del dolore toracico (inspirazione, palpazione) (figura 8) <sup>19</sup>.

Un paziente con EDACS inferiore o uguale a 16, ECG non ischemico e cTn inferiore a 99° percentile in rilevazioni seriate a distanza di 2 ore è classificabile come *basso rischio* e candidabile alla dimissione in sicurezza <sup>11</sup>.

EDACS	
Clinical Characteristic	Score
<b>Age</b>	
18-45	+2
46-50	+4
51-55	+6
56-60	+8
61-65	+10
66-70	+12
71-75	+14
76-80	+16
81-85	+18
86+	+20
<b>Male sex</b>	+6
Aged 18-50 years <u>and</u> either: (i) known CAD or (ii) $\geq 3$ risk factors	+4
<b>Symptoms and Signs</b>	
Diaphoresis	+3
Radiates to arm or shoulder	+5
Pain occurred or worsened with inspiration	-4
Pain is reproduced by palpation	-6

Figura 8 EDACS <sup>19</sup>

In caso di HEART > 4 o EDACS > 16 è raccomandato considerare ulteriori test non invasivi (pre-dimissione o precocemente dopo la dimissione) e/o attento follow up del paziente nei primi giorni successivi alla dimissione <sup>11</sup>.

#### 1.4.4.2 ESC 0 h/3 h

Nel 2011 l'ESC pubblica l'algoritmo che prevede due determinazioni della hs-cTn a distanza di 3 ore, ad oggi ancora utilizzato ma superato in efficacia dai più recenti algoritmi ESC 0 h/1 h e ESC 0 h/2 h .

Il *rule out* di IM è possibile per valori inferiori o uguali al 99° percentile in entrambe le misurazioni, associati a scomparsa del dolore e rischio di mortalità

intraospedaliera basso, calcolato con GRACE score ( $< 140$ )<sup>21</sup>. Nel caso in cui il paziente si presenti dopo 6 h o più dall'inizio dei sintomi, un solo valore di cTn al di sotto del cut-off è sufficiente per il *rule out*.

In *rule in* prevede almeno uno dei due valori superiore al 99° percentile o un delta significativo (figura 9)

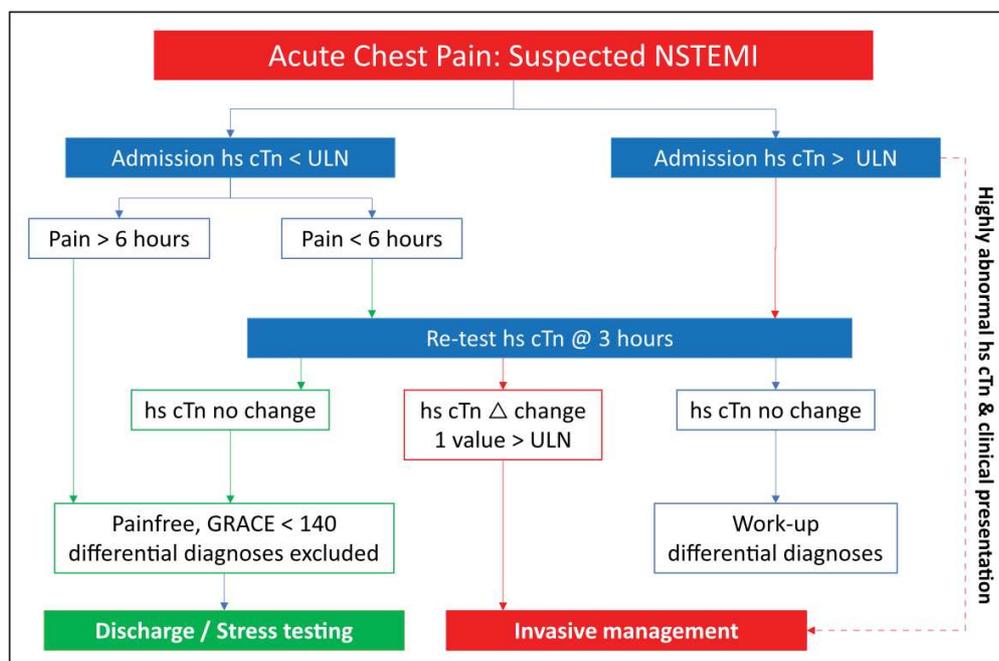


Figura 9 ESC 0 h / 3 h algoritmo<sup>21</sup>

#### 1.4.4.3 Algoritmo 0-h (single draw)

Questo algoritmo consente di escludere un IM con una singola misurazione della Troponina, in caso di hs-cTn non rilevabile o molto bassa in pazienti che presentano sintomi da più di 3 ore. Ha un'alta sensibilità e VPN per IM. È, pertanto, incorporato negli algoritmi ESC 0 h/1 h e 0 h/2 h modificati<sup>11</sup>.

#### 1.4.4.4 ESC 0 h/1 h e 0 h/2 h:

Basandosi sui risultati delle misurazioni, i pazienti vengono suddivisi in tre categorie: *rule out* (basso rischio), *rule in* (alto rischio), *zona di osservazione* (rischio intermedio) (figura 10).

Il *rule out* è possibile per valori di hs-cTn molto bassi anche con singola misurazione o con valori bassi alla prima misurazione seguiti da un delta non significativo alla seconda<sup>22</sup>. Nel caso dell'algoritmo ESC 0 h/1 h modificato, oltre a valori molto bassi o non rilevabili di *hs-cTn*, occorre l'associazione con sintomi

presenti da più di 3 ore al momento del prelievo per il *rule out*, in quanto combinato con l'algoritmo 0-h <sup>11</sup>.

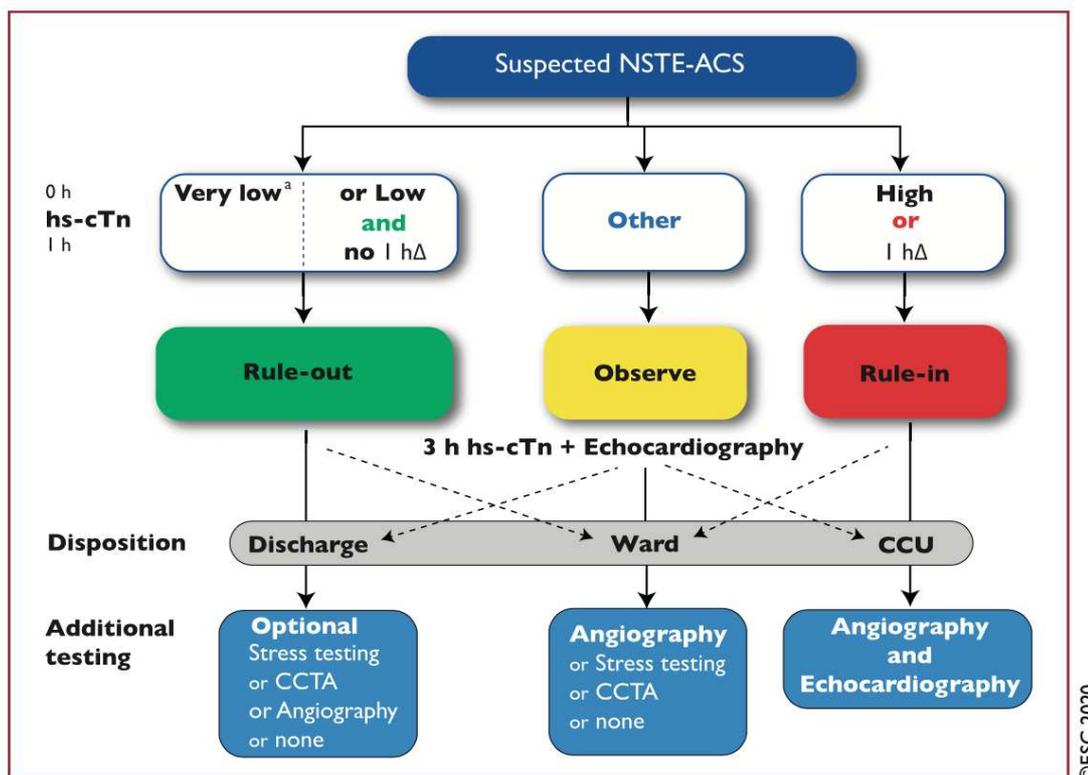
In pazienti nella categoria a basso rischio potrebbero comunque essere richiesti esami aggiuntivi, sia invasivi che non, in base alla condizione clinica:

- in caso di alto sospetto di angina instabile, è da considerare un'angiografia coronarica.
- in caso di basso-medio rischio di angina instabile, è da considerare un test da sforzo con imaging o una TCC.

Anche in caso di pazienti ad alto rischio con sospetto diagnostico differente dall'IM, è opportuno valutare, nel giusto contesto clinico, l'esecuzione di una coronarografia e RMC.

In pazienti a rischio intermedio è opportuno eseguire una terza misurazione di hs-cTn dopo 3 ore, associata ad ETT e considerare l'esecuzione di una coronarografia, in caso di alto sospetto di NSTEMI-ACS, o di un test da sforzo o TCC o RMC, in caso di sospetto medio-basso di NSTEMI-ACS <sup>22</sup>.

Questi studi hanno dimostrato una performance superiore all'algoritmo tradizionale ESC 0 h / 3 h, con un'efficacia di circa 60% (60% dei pazienti categorizzati come *rule out*, 15% come *rule in* e 25-30% in *zona osservazionale*).



**Figura 10** Algoritmo ESC 0 h / 1 h di rapido rule in e rule out, utilizzando hs-cTn test in paziente emodinamicamente stabile con sospetto di NSTEMI-SCA in PS<sup>22</sup>

Tuttavia, l'efficacia diminuisce in sottogruppi quali anziani, diabetici, pazienti con patologie renali croniche<sup>11</sup>. La sensibilità si aggira intorno a 99% e il VPN è maggiore di 99,5%.

Il Valore Predittivo Positivo (VPP) per IM si è dimostrato intorno a 70% per i pazienti ad alto rischio<sup>11,22</sup>, pertanto, si consiglia di limitare il termine *rule in* per i pazienti che soddisfano i criteri già citati per la definizione di IM ed utilizzare il più generico termine “*anormale*” per valori elevati di hs-cTn o delta significativi<sup>11</sup>.

Tutto quanto detto sopra è applicabile altrettanto all'algoritmo ESC 0 h/2 h, con l'unica differenza di essere logisticamente più semplice.

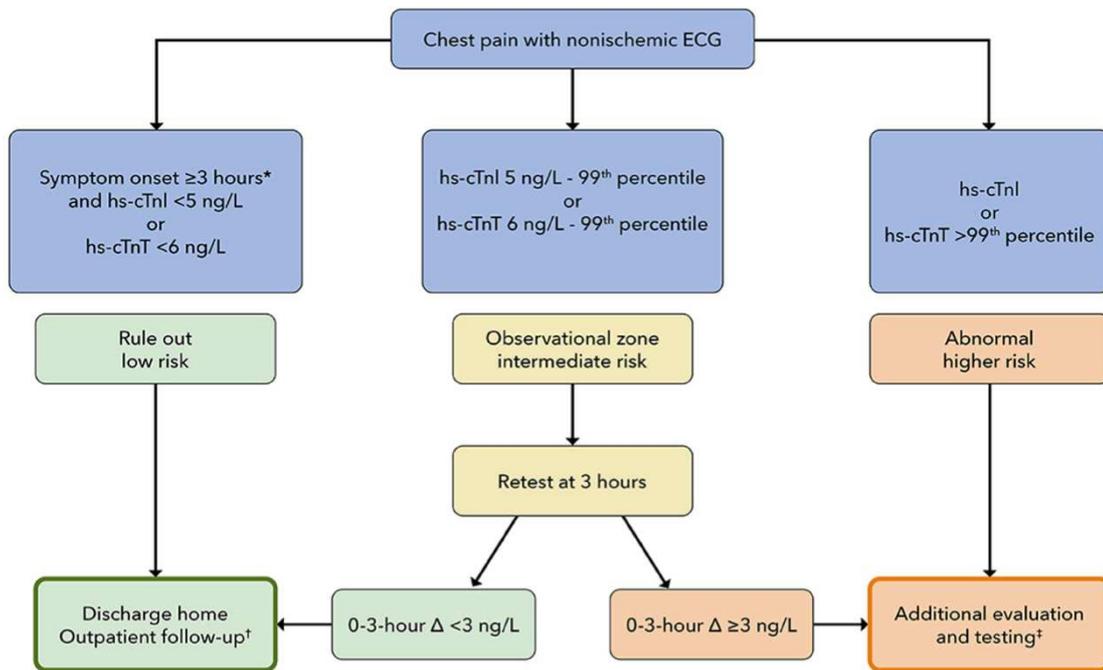
#### 1.4.4.5 Troponina cardiaca ad alta sensibilità nella sindrome coronarica acuta

L'ultimo algoritmo citato, altrettanto valido in termini di efficacia e sicurezza, è riportato in *figura 11*.

Prevede un *rule out* in caso di Hs-cTnI iniziale  $< 5$  ng/L e durata della sintomatologia superiore a 3 ore o Hs-cTnT  $< 6$  ng/L.

In caso in cui la misurazione risulti  $> 5$  ng/L ma comunque inferiore al 99° percentile sesso-specifico o i sintomi persistano da meno di 3 ore, si effettua una seconda misurazione dopo 3 ore, considerando il *rule out* con un delta  $< 3$  ng/L e valori sotto il 99° percentile.

L'algoritmo *High STEACS* ha un'efficacia che varia da 50 a 70% ed una sensibilità e VPN per IM, che possono arrivare anche al 100% se combinate con un tracciato ECG senza alterazioni ischemiche <sup>11</sup>.



**Figura 11** Algoritmo High STEACS <sup>11</sup>

## 1.5 Test di imaging non invasivi

### 1.5.1 Radiografia del torace

La radiografia del torace è raccomandata nei pazienti in cui la diagnosi di NSTEMI-SCA è improbabile. L'obiettivo è la valutazione di cause alternative cardiache, vasali, polmonari e toraciche. La resa del test è direttamente proporzionale alla probabilità pre-test, pertanto, è necessario un sospetto clinico per l'esecuzione appropriata di una radiografia <sup>8</sup>.

Alcuni esempi di patologie valutate sono i seguenti:

- Polmonite
- Pneumotorace
- Embolia polmonare
- Frattura costale
- Insufficienza cardiaca, in cui è possibile individuare una cardiomegalia e/o una congestione polmonare
- Dissezione aortica, in cui potrebbe riconoscersi uno slargamento del mediastino, che, tuttavia, non ha adeguata sensibilità per il *rule out* clinico.

### 1.5.2 Ecocardiografia transtoracica (ETT)

L'ETT permette di ottenere informazioni strutturali e funzionali sulle camere cardiache, in particolare valuta: la funzione ventricolare sinistra e destra, anomalie regionali nella motilità di parete, anomalie valvolari, presenza/assenza di versamento pericardico, alterazione dello spessore di parete.

Inoltre, consente di indagare patologie con presentazione clinica in parte sovrapponibile all'IM, ottenendo informazioni determinanti per la diagnosi differenziale. Tra queste ci sono: cardiomiopatia ipertrofica, dissezione aortica, pericardite acuta, stenosi aortica severa, rigurgiti valvolari, embolia polmonare massiva <sup>9,11</sup>. È possibile ottenere indirettamente anche informazioni sullo stato volumico e sulle pressioni polmonari.

È raccomandata l'esecuzione di una ETT *integrale*, come parte integrante dell'inquadramento clinico, in caso di pazienti ad alto rischio evolutivo <sup>11</sup>, tra cui rientrano pazienti emodinamicamente instabili, con scompenso cardiaco acuto, con

sospetto di sindrome aortica acuta, miocardite o pericardite, o con sottostante cardiopatia <sup>21</sup>.

È possibile integrare l'esame con un mezzo di contrasto (ecocontrastografia) per migliorare la definizione dei margini endocardici ed ottenere ulteriori informazioni sulla perfusione del miocardio e/o ostruzione microvascolare <sup>9</sup>.

Nello specifico ambiente del PS, è possibile eseguire un *ETT bed-side* in urgenza, in particolare nel caso di paziente a rischio intermedio o con ECG suggestivo ma non diagnostico di patologia ischemica. È raccomandata l'esecuzione da parte di personale adeguatamente formato, essendo un esame notevolmente operatore-dipendente <sup>11</sup>.

L'esame è eseguita anche sotto stress, ricorrendo a stress farmacologici, utilizzando farmaci inotropi (dobutamina) o vasodilatatori (dipiridamolo o adenosina), o stress fisico. Viene comparata la motilità di parete ventricolare sotto stress ed a riposo <sup>1</sup>.

### 1.5.3 TAC coronarica (TCC)

La TCC permette di identificare o escludere la diagnosi di CAD ostruttiva (stenosi  $\geq 50\%$ ) e non ostruttiva (stenosi  $< 50\%$ ). La stenosi non ostruttiva non è solitamente correlata alle manifestazioni cliniche che hanno portato il paziente in PS, tuttavia, ha ripercussioni sulla prognosi a lungo termine dello stesso e su eventuali programmi di prevenzione primaria.

Inoltre, la TCC consente di ottenere informazioni sulla composizione della placca e su eventuali caratteristiche ad alto rischio. La possibilità di un'esecuzione rapida del test in Pronto Soccorso permette una riduzione dei tempi di diagnosi di SCA <sup>11</sup>.

Considerata l'accuratezza della TC per la diagnosi di embolia polmonare (EP) e dissezione aortica, sono stati sviluppati protocolli di *triple rule out* con un singolo scan, includendo anche la TCC <sup>21</sup>.

### 1.5.4 Metodiche di perfusione in Medicina Nucleare: PET e SPECT

Con PET e SPECT è possibile ottenere informazioni su anomalie di perfusione, sulla funzione del ventricolo di sinistra e sulla vitalità del miocardio <sup>8</sup>. Il numero di vasi coinvolti e l'estensione della stenosi influenzano la probabilità di positività <sup>1</sup>.

La risoluzione del test è relativamente bassa, permettendo la rilevazione di un danno corrispondente ad un minimo di 5-10 g di muscolo e risultando negativo per aree di IM di estensione minore <sup>9</sup>.

#### **1.5.5 Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC)**

La RMC è un test ad alta risoluzione, che consente di visualizzare una lesione di estensione corrispondente ad un minimo di 1 g di muscolo <sup>9</sup>.

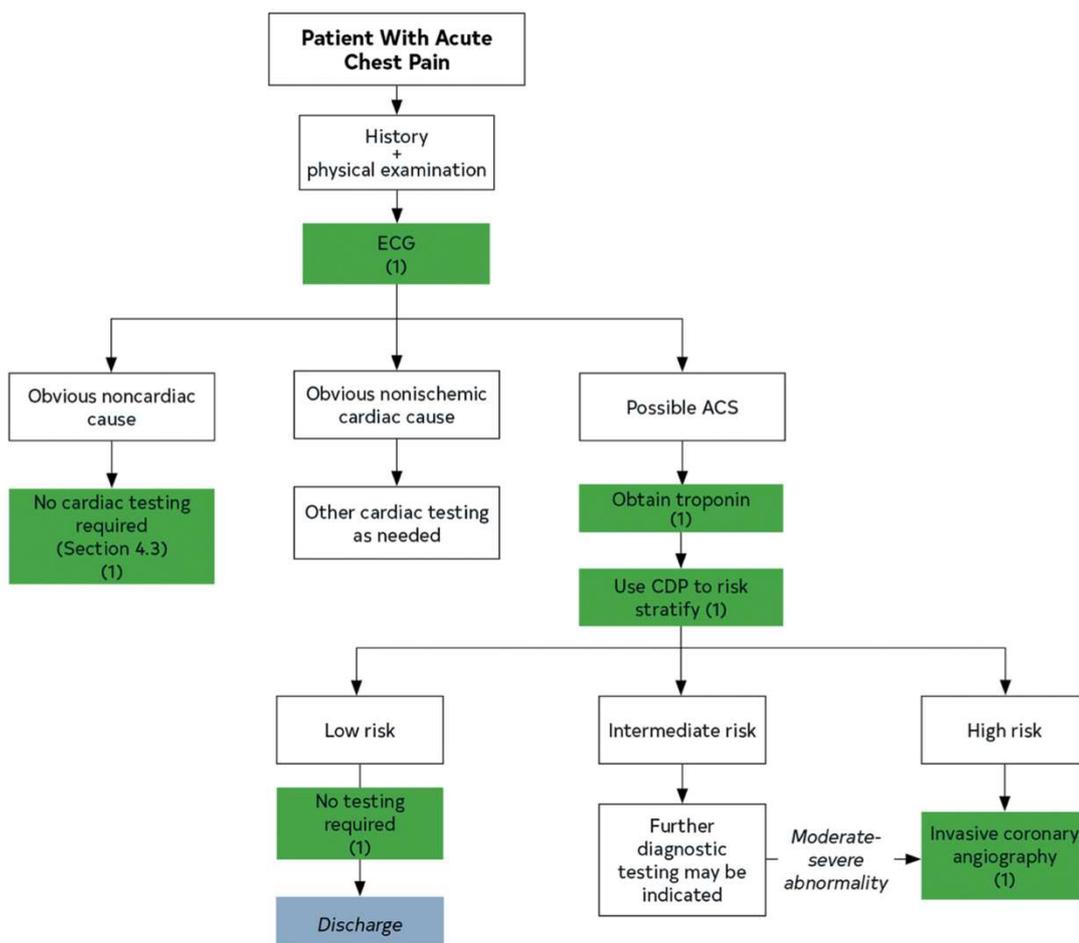
Permette l'ottenimento di informazioni sulla funzione ventricolare destra e sinistra, sia globale che regionale, sulla localizzazione dell'area di infarto o ischemica, sulla vitalità miocardica, sulla presenza di edema miocardico, infiammazione e fibrosi, permettendo la distinzione tra danno miocardico acuto e cronico <sup>8</sup>, su un'eventuale ostruzione microvascolare, versamento pericardico ed ispessimento di parete.

Si esegue principalmente sotto stress, comparato con immagini ottenute a riposo.

## 1.6 Algoritmi decisionali per la diagnosi e la gestione del dolore toracico acuto

Nelle Linee Guida per la valutazione e la diagnosi del dolore toracico 2021 AHA/ACC/multisociety sono stati pubblicati algoritmi decisionali per aiutare il clinico nella gestione del paziente con dolore toracico acuto in PS, integrati con gli strumenti diagnostici illustrati nei capitoli precedenti.

La *figura 12* illustra le prime fasi dell'approccio al paziente con dolore toracico acuto: anamnesi, esame obiettivo, tracciato ECG. In caso di diagnosi di STEMI si rimanda alle linee guida per STEMI <sup>23</sup>. Una volta che è stato escluso uno STEMI, i quadri possibili per spiegare la sintomatologia si dividono in tre categorie: dolore da ovvie cause non cardiache, dolore da ovvie cause cardiache non ischemiche, possibile SCA.



**Figura 12** Approccio generale alla stratificazione del rischio di pazienti con sospetta SCA <sup>8</sup>

### 1.6.1 Pazienti con dolore toracico acuto e sospetto di SCA (STEMI escluso)

Nei pazienti con sospetta SCA e dolore toracico acuto è raccomandata la stratificazione del rischio con l'utilizzo dei percorsi decisionali sopra elencati, effettuando rilevazioni seriate di cTn (o singola, se rientra nei criteri dell'algoritmo *0-h single draw*) e, dove necessario, utilizzando gli *score* di rischio per dolore toracico.

#### 1.6.1.1 Pazienti a basso rischio MACE nel breve periodo

Per basso rischio si intende una probabilità di morte o di MACE a 30 giorni inferiore all'1%. I criteri per definirlo variano in base ai test ed agli algoritmi usati (*tabella VII*).

	Low Risk (<1% 30-d Risk for Death or MACE)
hs-cTn Based	
T-0	T-0 hs-cTn below the assay limit of detection or "very low" threshold if symptoms present for at least 3 h
T-0 and 1- or 2-h Delta	T-0 hs-cTn and 1- or 2-h delta are both below the assay "low" thresholds (>99% NPV for 30-d MACE)
Clinical Decision Pathway Based	
HEART Pathway <sup>20</sup>	HEART score ≤3, initial and serial cTn/hs-cTn < assay 99th percentile
EDACS <sup>14</sup>	EDACS score ≤16; initial and serial cTn/hs-cTn < assay 99th percentile
ADAPT <sup>21</sup>	TIMI score 0, initial and serial cTn/hs-cTn < assay 99th percentile
mADAPT	TIMI score 0/1, initial and serial cTn/hs-cTn < assay 99th percentile

**Tabella VII** Definizioni usate per pazienti a basso rischio con dolore toracico <sup>8</sup>

In questi pazienti non è raccomandata l'ospedalizzazione o ulteriori test cardiaci, tuttavia, molti presentano diversi fattori di rischio, i quali necessitano di un follow up extra-ospedaliero.

Pertanto, il paziente a basso rischio può essere dimesso, previa approvazione del medico <sup>8</sup>. Nei casi in cui sussista il sospetto di SCA o diagnostica incerta, è opportuno ripetere la rilevazione della cTn (oltre le 3 ore, per la Hs-cTn, oltre le 6 ore, per la cTn convenzionale).

Per i pazienti a basso rischio nei quali è stata esclusa la SCA, eventuali test precedenti possono essere considerati attendibili per un periodo variabile (*tabella VIII*), rendendo inutili ulteriori ripetizioni se i sintomi risultano immutati in qualità e frequenza, questo viene definito *warranty period* (lit. periodo di garanzia) <sup>8</sup>. I test anatomici hanno un periodo di affidabilità di circa 2 anni, i test da stress di circa 1 anno. Rispettando questo arco di tempo il test può essere considerato “*recente*”.

Test Modality	Result	Warranty Period
Anatomic	Normal coronary angiogram CCTA with no stenosis or plaque	2 y
Stress testing	Normal stress test (given adequate stress)	1 y

*Tabella VIII "Warranty period" per test cardiaci precedenti* <sup>8</sup>

#### 1.6.1.2 Pazienti a rischio intermedio MACE nel breve periodo

Sono definiti a rischio intermedio di MACE i pazienti che non incontrano i criteri per essere classificati a *basso rischio* ma che, tuttavia, non presentano caratteristiche tali da essere definiti ad *alto rischio*, ad esempio, pazienti con un'elevazione cronica e lieve di Troponine. Alcuni tra gli algoritmi di stratificazione del rischio visti in precedenza includono una categoria di *rischio intermedio* (ESC 0 h / 1 h e 0 h / 2 h, High STEACS), definendola con minima elevazione del Hs-cTn, tra il LoQ ed il 99° percentile, o superiore al 99° percentile ma non oltre la soglia dell'*alto rischio*, con delta tra le misurazioni seriate non significativo <sup>8,11</sup>.

2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Evaluation and Disposition of Acute Chest Pain in Emergency Room propone un'ulteriore stratificazione nella suddetta categoria di pazienti, eseguendo una nuova misurazione di Hs-cTn tra le 3 e le 6 ore <sup>11</sup>.

- In assenza di variazione o variazioni minime, con un test non invasivo recente negativo ed un HEART score  $\leq 3$  o EDACS  $< 16$ , il paziente può essere dimesso senza ulteriori accertamenti, garantendo uno stretto follow up nei giorni successivi
- Con elevazione significativa di Hs-cTn, o ricorrente o continuo dolore toracico tipico, o nuove alterazioni elettrocardiografiche compatibili con ischemia, il paziente viene classificato ad *alto rischio*.

- In caso non presentasse nessuno dei criteri sopra descritti, è opportuno considerare ulteriori test diagnostici non invasivi.

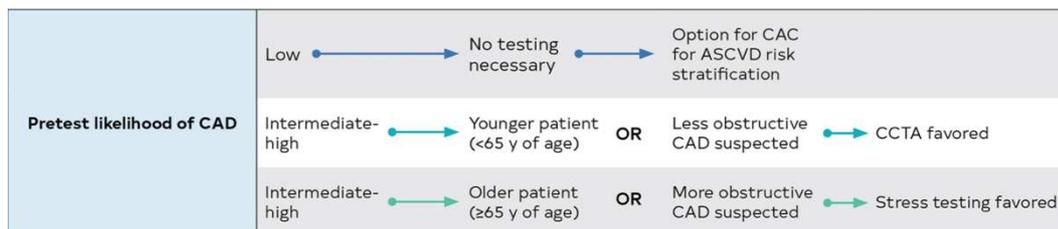
Come primo approccio ai test non invasivi, le Linee guida 2021 AHA/ACC/multisociety raccomandano un ETT *bed-side*, con gli obiettivi citati al paragrafo 1.5.2.

*Ulteriori Test al paziente con dolore toracico a rischio intermedio ed anamnesi per CAD negativa*

Le indicazioni proposte dalle Linee guida 2021 AHA/ACC/multisociety, suddivise per tipo di test, sono le seguenti <sup>8</sup>:

- TCC, indicata come primo approccio al paziente a rischio intermedio con anamnesi negativa per CAD, in assenza di precedenti test di imaging non invasivo, dopo diagnostica negativa o inconclusiva per SCA; indicato in caso di recente test da stress non conclusivo o lievemente alterato
- Test da stress, indicati come primo approccio al paziente a rischio intermedio con anamnesi negativa per CAD, in assenza di precedenti test di imaging non invasivo. Comprendono: ECG sotto sforzo, stress-ecocardio, PET / SPECT sotto stress, RMC sotto stress. Hanno come obiettivo principale l'individuazione di zone di ischemia miocardica.

La TCC ed i test da stress sono considerati come esami di primo livello nel caso specifico. Determinate caratteristiche del singolo paziente possono aiutare il clinico nella scelta tra le due opzioni (*figura 13*), ponendo l'accento sull'età ed il grado di sospetto di CAD ostruttiva <sup>8</sup>.



	Favors use of CCTA	Favors use of stress imaging
<b>Goal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rule out obstructive CAD</li> <li>• Detect nonobstructive CAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischemia-guided management</li> </ul>
<b>Availability and expertise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-quality imaging and expert interpretation routinely available</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-quality imaging and expert interpretation routinely available</li> </ul>
<b>Likelihood of obstructive CAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &lt;65 y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥65 y</li> </ul>
<b>Prior test results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior functional study inconclusive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior CCTA inconclusive</li> </ul>
<b>Other compelling indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalous coronary arteries</li> <li>• Require evaluation of aorta or pulmonary arteries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspect scar (especially if PET or stress CMR available)</li> <li>• Suspect coronary microvascular dysfunction (when PET or CMR available)</li> </ul>

**Figura 13** Caratteristiche per guidare la scelta del più appropriato test diagnostico <sup>8</sup>

*Ulteriori Test al paziente con dolore toracico a rischio intermedio ed anamnesi per CAD positiva*

Come primo step, le Linee guida raccomandano di ottimizzare la terapia medica in caso di peggioramento o nuova insorgenza dei sintomi <sup>8</sup>.

Successivamente, si considerano ulteriori test diagnostici, guidati dalle seguenti indicazioni <sup>8</sup>.

- TCC, indicata in caso di CAD non ostruttiva, per la valutazione di un'eventuale progressione di malattia. Nel caso in cui l'ischemia fosse causata da una placca molto estesa, si preferisce uno stress-test
- FFR-TC, consiste in un'integrazione della TC con il calcolo della *riserva frazionale di flusso (FFR)*, definita come il rapporto tra la pressione media a valle di una stenosi e la pressione media a monte della stessa durante la massima iperemia. È indicata in caso di stenosi prossimale o intermedia dal 40 al 90% individuata alla TCC. L'obiettivo è quello di una diagnosi di

ischemia vaso-specifica, utile per guidare il processo decisionale per un'eventuale rivascolarizzazione coronarica

- Test da stress, indicati in caso di peggioramento o nuova insorgenza di sintomi per guidare le decisioni successive per la gestione del paziente.
- Coronarografia, indicata in caso di precedente rivascolarizzazione, o peggioramento della frequenza dei sintomi con stenosi dell'arteria coronaria di sinistra o del tratto prossimale dell'arteria anteriore discendente di sinistra o CAD multivasale in precedenti test anatomici, o in caso di terapia medica ottimale in atto.

#### 1.6.1.3 Pazienti ad alto rischio MACE nel breve periodo

Secondo le linee guida 2021 AHA/ACC/Multisociety, viene definito ad alto rischio il paziente che rientra almeno in una delle seguenti categorie <sup>8</sup>:

- Nuovi reperti ischemici all'Elettrocardiogramma
- Danno miocardico acuto confermato dalle misurazioni di cTn
- Disfunzione sistolica di nuova insorgenza del ventricolo sinistro, con una frazione di eiezione minore o uguale al 40%
- Nuova diagnosi di moderata-severa ischemica confermata da test da stress
- Instabilità emodinamica
- Classificazione ad *alto rischio* secondo i percorsi decisionali.

È raccomandato l'esecuzione di un'*angiografia coronarica invasiva* come esame di primo livello, la quale, oltre a permettere la diagnosi di CAD con informazioni sull'estensione e la severità dell'ostruzione, permette di ottenere importanti informazioni per indirizzare il processo decisionale di una futura rivascolarizzazione.

In caso di CAD esclusa da coronarografia o, in seconda scelta da TCC, è raccomandato considerare una RMC o ecocardiografia come esami di secondo livello per indagare cause alternative. Come già citato, la RMC permette di distinguere una lesione correlata ad un infarto da CAD da lesioni non legate a CAD, aiutando nella diagnosi di MINOCA (IM con CAD non ostruttiva) <sup>8</sup>.

### 1.6.2 Pazienti con dolore toracico acuto e sospetta patologia non ischemica

Nel sospetto di un'eziologia non ischemica, viene raccomandato un *ETT bedside* in urgenza per la capacità di escludere o diagnosticare rapidamente cause potenzialmente fatali, nonché, per l'elevata mole di informazioni ottenibili, utili per la diagnosi differenziale, con un esame non invasivo e rapidamente accessibile (*par. 1.5.2*)<sup>8</sup>.

#### 1.6.2.1 Paziente con dolore toracico acuto e sospetta embolia polmonare

Il sospetto clinico di EP è sostenuto dalle caratteristiche del dolore toracico, dai sintomi associati e dai fattori di rischio del paziente, elencati in *tabella XI*. L'embolia polmonare si presenta solitamente con dispnea e dolore toracico pleuritico, emottisi e possibile sincope o presincope<sup>24</sup>.

Le raccomandazioni in questo contesto sono<sup>8</sup>.

- La scelta di test ulteriori dovrebbe essere guidata dalla probabilità pre-test. La probabilità pre-test può essere asserita dall'empirico giudizio clinico del medico (che include anche esami di routine quali radiografia del torace e ECG), la quale efficacia è stata confermata da molti studi, o da score di predizione del rischio<sup>24</sup>. Gli score più utilizzati sono lo *score di Wells (tabella IX)* e lo *score di Geneva revisionato (tabella X)*
- In caso di probabilità pre-test medio-bassa e con almeno un criterio del *PERC rule* o età superiore ai 50 anni, viene raccomandata la rilevazione del D-Dimero. Con D-Dimero negativo è possibile il rule out di EP senza ulteriori test, viceversa, in caso di positività, verrà effettuata una TC<sup>24</sup>
- In caso di probabilità pre-test alta, si raccomanda l'esecuzione di una TC come esame di primo livello. In secondo livello è raccomandata una *scintigrafia ventilo-perfusoria*<sup>8,24</sup>.

Si ricorda che, nei quadri di embolia polmonare, è possibile individuare una elevazione della cTn ed una dilatazione e disfunzione del ventricolo destro all'ETT<sup>8</sup>.

#### 1.6.2.2 Paziente con dolore toracico acuto e sospetta miopericardite

Miocardite e pericardite sono condizioni cliniche in *continuum patologico*.

La diagnosi di pericardite prevede la presenza di almeno 2 dei seguenti criteri<sup>25</sup>:

- Dolore toracico: trafittivo e pleurítico, aumenta in posizione supina e migliora flettendo il tronco in avanti
- Sfregamento pericardico all'auscultazione
- ECG tipico di pericardite, con sopraslivellamento concavo del tratto ST diffuso in tutte le derivazioni e/o sottoslivellamento del tratto PR
- Versamento pericardico.

Il sospetto, inoltre, è sollevato da segni e sintomi correlati alla probabile eziologia (e.g. febbre e leucocitosi in caso di infezione sistemica)<sup>25</sup>.

Si definisce *miopericardite* un quadro di pericardite prevalente con concomitante coinvolgimento del miocardio<sup>25</sup>, viceversa, si parla di *perimiocardite*. Il sospetto clinico di tale condizione nasce dalla conferma dei criteri per la diagnosi di pericardite sopracitati, associati all'elevazione di biomarkers di danno miocardico (*Tn* e *CK*), in assenza di nuove alterazioni funzionali del ventricolo di sinistra all'ecocardio o RMC (in tal caso si parlerebbe di *perimiocardite*)<sup>25</sup>.

<b>Strong risk factors (OR &gt; 10)</b>
Fracture of lower limb
Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous 3 months)
Hip or knee replacement
Major trauma
Myocardial infarction (within previous 3 months)
Previous VTE
Spinal cord injury
<b>Moderate risk factors (OR 2–9)</b>
Arthroscopic knee surgery
Autoimmune diseases
Blood transfusion
Central venous lines
Intravenous catheters and leads
Chemotherapy
Congestive heart failure or respiratory failure
Erythropoiesis-stimulating agents
Hormone replacement therapy (depends on formulation)
<i>In vitro</i> fertilization
Oral contraceptive therapy
Post-partum period
Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, and HIV)
Inflammatory bowel disease
Cancer (highest risk in metastatic disease)
Paralytic stroke
Superficial vein thrombosis
Thrombophilia
<b>Weak risk factors (OR &lt; 2)</b>
Bed rest >3 days
Diabetes mellitus
Arterial hypertension
Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel)
Increasing age
Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)
Obesity
Pregnancy
Varicose veins

**Tabella XI** fattori predisponenti per il tromboembolismo venoso <sup>24</sup>

<b>Items</b>	<b>Clinical decision rule points</b>	
	<b>Original version<sup>91</sup></b>	<b>Simplified version<sup>87</sup></b>
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate		
75–94 b.p.m.	3	1
≥95 b.p.m.	5	2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower-limb pain	3	1
Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age >65 years	1	1
<b>Clinical probability</b>		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–3	0–1
Intermediate	4–10	2–4
High	≥11	≥5
<i>Two-level score</i>		
PE-unlikely	0–5	0–2
PE-likely	≥6	≥3

© ESC 2019

**Tabella X** Score di Geneva revisionato <sup>24</sup>

<b>Items</b>	<b>Clinical decision rule points</b>	
	<b>Original version<sup>1</sup></b>	<b>Simplified version<sup>2</sup></b>
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate >100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past 4 weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
<b>Clinical probability</b>		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥7	N/A
<i>Two-level score</i>		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥5	≥2

**Tabella IX** Score di Wells <sup>24</sup>

Le raccomandazioni in caso di sospetto di miopericardite sono le seguenti <sup>8</sup>:

- In caso di assenza di CAD o CAD non ostruttiva confermata con test anatomici, è raccomandata una RMC con mezzo di contrasto con gadolinio per distinguere una possibile miocardite da altre cause (e.g. MINOCA)
- Una RMC è raccomandata con sospetto di miopericardite se la diagnosi è dubbia e per determinare la presenza e l'estensione dell'inflammazione e/o fibrosi del miocardio e del pericardio
- Un ETT è utile per evidenziare anomalie nella motilità della parete ventricolare, versamento pericardico, anomalie valvolari
- In sospetto di pericardite una TC cardiaca aiuterebbe ad evidenziare la presenza ed il grado di ispessimento pericardico.

#### *1.6.2.3 Paziente con dolore toracico acuto e sospetta sindrome aortica acuta*

Le più comuni sindromi aortiche acute sono la dissezione aortica, l'ematoma intramurale (IMH), l'ulcera penetrante aterosclerotica (PAU). Se pur non di frequente, possono tutte complicarsi con rottura dell'aorta, caratterizzata da elevata mortalità, ipoperfusione d'organo, tamponamento cardiaco, severo rigurgito aortico acuto e, più raramente, STEMI <sup>8,26</sup>. Il sospetto emerge dalla presentazione dei sintomi, tipicamente caratterizzata da dolore toracico acuto trafittivo, lacerante anteriormente o posteriormente, e da segni quali la differenza tra i due arti nella misurazione della pressione arteriosa e/o asimmetria dei polsi (vedi anche *par. 1.4.2 tab. II*). Un'anamnesi familiare positiva per aneurisma dell'aorta toracica, patologie dell'aorta ereditarie, dissezione aortica o morte improvvisa non spiegata, alimenta il sospetto <sup>26</sup>. Inoltre, è opportuno indagare fattori di rischio quali malattia aterosclerotica con concomitante ipertensione arteriosa, malattie del tessuto connettivo, uso di cocaina <sup>8</sup>.

Le linee guida raccomandano <sup>8</sup>:

- TC torace-addome-pelvi come esame di primo livello
- EET o RMC come esami di secondo livello se TC controindicata o non disponibile.

#### 1.6.2.4 Paziente con dolore toracico e sospetta o nota valvulopatia

Il dolore toracico è riscontrabile in quadri di stenosi aortica o mitralica, insufficienza mitralica acuta, severa insufficienza aortica acuta.

L'insorgenza del dolore può spiegarsi con diversi meccanismi fisiopatologici: coesistente CAD, spesso associata alle valvulopatie, in particolare alla stenosi aortica, meno alla stenosi mitralica ed all'insufficienza mitralica<sup>27</sup>; disfunzione microvascolare in paziente con stenosi aortica serrata senza CAD ostruttiva, spiegabile con una riduzione della riserva coronarica in un quadro di aumentata pressione telediastolica in ventricolo sinistro ed ipertrofia dello stesso<sup>28</sup>.

Le linee guida raccomandano:

- ETT come esame di primo livello per la presenza e la severità ed ottenere informazioni sulla prognosi e l'eziologia. EET e RMC sono raccomandati come esami rispettivamente di secondo e terzo livello<sup>8,29</sup>.

#### 1.6.3 Pazienti con dolore toracico acuto e sospetta patologia non cardiaca

Le possibili eziologie non cardiache di dolore toracico acuto sono numerose (*tabella XII*), tra cui le più frequenti sono: cause muscoloscheletriche, cause polmonari, cause gastrointestinali, in primis reflusso gastro-esofageo, seguito da gastrite ed esofagite.

Le linee guida 2021 AHA/ACC/multisociety riportano quanto segue<sup>8</sup>:

- In caso di dolore toracico persistente o ricorrente, con test cardiaci negativi o in pazienti a basso rischio, è opportuno valutare le cause non cardiache. La valutazione clinica del rischio è fondamentale per guidare ulteriori indagini diagnostiche.
- In caso di dolore toracico ricorrente, in assenza di evidenza di patologia cardiaca o polmonare, è opportuno considerare un'eziologia gastrointestinale. Anamnesi e sintomi associati alimentano il sospetto di tale eziologia. Endoscopia e pHmetria sono da considerare in caso di sospetta eziologia esofagea.
- Presentazioni ricorrenti e simili, in assenza di evidenze di cause fisiologiche nei precedenti test, inclusa una diagnostica negativa per ischemia miocardica, devono far sospettare un disturbo psicosomatico, in particolare se associato ad altri disturbi psichici quali ansia, attacchi di panico e

depressione. È raccomandato riferirsi ad uno specialista per la valutazione di una terapia cognitivo-comportamentale.

Respiratory
Pulmonary embolism
Pneumothorax/hemothorax
Pneumomediastinum
Pneumonia
Bronchitis
Pleural irritation
Malignancy
Gastrointestinal
Cholecystitis
Pancreatitis
Hiatal hernia
Gastroesophageal reflux disease/gastritis/esophagitis
Peptic ulcer disease
Esophageal spasm
Dyspepsia
Chest wall
Costochondritis
Chest wall trauma or inflammation
Herpes zoster (shingles)
Cervical radiculopathy
Breast disease
Rib fracture
Musculoskeletal injury/spasm
Psychological
Panic disorder
Anxiety
Clinical depression
Somatization disorder
Hypochondria
Other
Hyperventilation syndrome
Carbon monoxide poisoning
Sarcoidosis
Lead poisoning
Prolapsed intervertebral disc
Thoracic outlet syndrome
Adverse effect of certain medications (eg, 5-fluorouracil)
Sickle cell crisis

**Tabella XII** Diagnosi differenziale di dolore toracico non cardiaco

## **2. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Il presente studio è stato condotto con i seguenti obiettivi:

1. Descrivere il ruolo attuale in Pronto Soccorso (UOC di Pronto Soccorso dell'AOPD) della TC coronarica nell'individuazione di coronaropatia in pazienti che accedono e che non manifestano i segni clinico-laboratoristici e strumentali integrati di SCA o altre patologie cardiovascolari e polmonari acute;
2. Descrivere le potenzialità della TCC di discriminare i pazienti da indirizzare ad una ospedalizzazione per approfondimenti diagnostico-terapeutici urgenti e quelli che possono essere dimessi con test diagnostici in elezione o differiti o con ragionevole esclusione di patologia coronarica rilevante.

## 3. MATERIALI E METODI

### 3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo nell'arco di tempo che va dal 7 gennaio 2019 al 21 aprile 2023, che ha incluso pazienti che manifestavano sintomi riconducibili alla definizione ampia di dolore toracico e che sono stati sottoposti a TC coronarica durante il loro iter diagnostico in PS.

Lo studio ha richiesto la revisione di: verbali di PS, eventuali referti di anamnesi eseguite in regime di ricovero, referti dei test laboratoristici eseguiti in PS ed, eventualmente, in reparto di degenza, referti di TCC, eventuali lettere di dimissione dal ricovero, referti di Coronarografie, consulenze specialistiche, vari ed eventuali documenti ufficiali utili a ricostruire il quadro clinico del paziente.

Il tutto è stato ricavato dalle cartelle elettroniche di PS e delle UOC di Radiologia Ospedaliera, Cardiologia e Cliniche Mediche, attraverso il sistema informatico aziendale "eHEALT-Galileo".

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TCC utilizzando lo scanner *Toshiba Aquilion One 320 slice* con somministrazione di mezzo di contrasto iodato a concentrazione di 400 mg/ml ad un dosaggio di 50 cc e con una velocità di infusione di 5 ml/sec. È stata utilizzata la tecnica di acquisizione *ECG-triggered*.

I dati raccolti sono stati riportati in anonimo su un database Microsoft Excel appositamente costruito ed elaborati con l'Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica del Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica.

Nel disegno di studio non è stato previsto follow up.

### 3.2 Obiettivi

- Descrivere il ruolo attuale della TC coronarica nel contesto di un UOC di Pronto Soccorso ad alto flusso di pazienti, in relazione alle linee guida di riferimento.

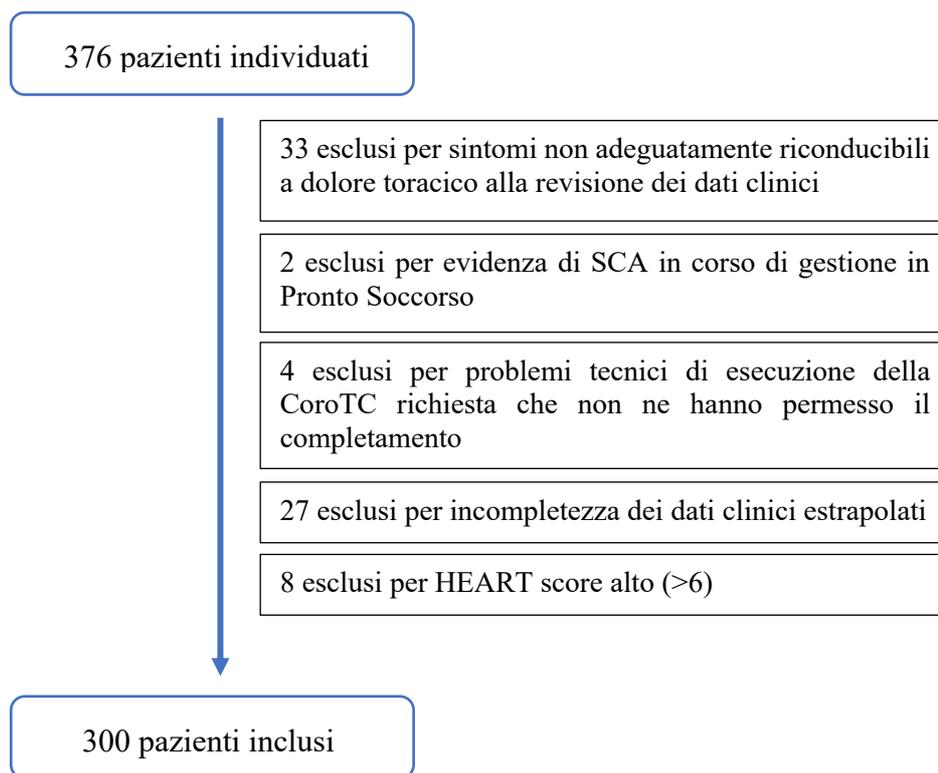
- Esplorare le potenzialità della TC coronarica nell'indirizzare il percorso diagnostico del paziente con dolore toracico in Pronto Soccorso, rispondendo ad alcune domande precise:
  1. Ricoveriamo in maniera appropriata i pazienti giusti?
  2. Dimettiamo in maniera appropriata i pazienti giusti?
  3. Quali strumenti di stratificazione diagnostica e prognostica possono essere utilizzati per distinguere al meglio i pazienti con appropriata indicazione al ricovero da quelli con appropriata indicazione alla dimissione?

### **3.3 Selezione dei partecipanti**

Il reclutamento dei pazienti ha coperto un arco di tempo che va dal 7 gennaio 2019 al 21 aprile 2023. Questo periodo di tempo è stato individuato in base all'accessibilità dell'esecuzione di TC coronarica in regime urgente da Pronto Soccorso. I criteri di inclusione utilizzati sono i seguenti:

1. Età  $\geq$  18 anni
2. Presenza di un sintomo compreso nella definizione ampia di dolore toracico (inclusi discomfort, dolore mandibolare, dolore agli arti superiori, dolore epigastrico ...).
3. Assenza di criteri indicativi di SCA nell'arco dell'intera gestione in PS.
4. Richiesta ed esecuzione di una TC coronarica esclusivamente in regime di PS.

La selezione dei partecipanti è riportata nella *Flow Chart 1*



**Flow Chart 1** Selezione partecipanti che hanno eseguito CoroTC nel periodo di studio indicato (7 Gennaio 2019 – 21 Aprile 2023)

Nella flow chart sopra riportata come ultimo criterio di esclusione è stato inserito un HEART score alto (>6). In accordo con le linee guida di gestione del dolore toracico e stratificazione del rischio prognostico, la Coronarografia è l'esame di prima scelta nell'algoritmo decisionale dei pazienti ad alto rischio.

La TCC può essere al massimo considerata un esame di seconda scelta (vedi paragrafo 1.6.1.3)

### 3.4 Tipologia di dati analizzati

Dalle cartelle elettroniche di PS sono stati ricavati i seguenti dati e riportati nel database secondo le modalità esposte di seguito:

- Dati anagrafici: sesso, età.
- Data di acceso in PS ed esecuzione della TC coronarica, data di eventuale rientro in PS
- Dati anamnestici, corrispondenti ai fattori di rischio cardiovascolari e riportati in matrice binaria (presenza/assenza), fatta eccezione per il parametro “fumo”: obesità ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), ipertensione arteriosa,

dislipidemia, diabete mellito, familiarità per CAD, arteriopatia obliterante degli arti inferiori, coronaropatia non trattata, pregresso stroke (per il quale è stato allargato il bacino di inclusioni a pregressi episodi di *attacco ischemico transiente*), pregresso intervento di bypass aorto-coronarico, pregressa esecuzione di angioplastica coronarica con apposizione di stent. Al fattore di rischio *fumo* sono stati assegnati valori indicativi di: attuale tabagista, tabagista in astensione (non fumatore da meno di 6 mesi), pregresso tabagista (non fumatore da più di 6 mesi), come da definizione dell'Istituto Superiore della Sanità<sup>30</sup>.

- ECG secondo HEART score, attenendosi al sistema riportato in *figura 6*. È stato preso in considerazione il primo ECG svolto all'arrivo in PS, refertato nel verbale DEA.
- Valori della troponina: prima, seconda ed eventuale terza misurazione, espressi in ng/L.
- Valore assoluto dell'HEART score, calcolato sui seguenti parametri: caratteristiche della sintomatologia, referto ECG, età del paziente, fattori di rischio (*figura 6*), valore della prima troponina (*figura 5*), ottenendo un valore minimo di 0 e un valore massimo di 10.
- Consulenza cardiologica effettuata prima dell'esecuzione della TC coronarica
- Esiti della TC coronarica. Questi sono stati divisi in tre macro-risultati: l'esito della TCC per bridge intramiocardico, l'esito della TCC per restenosi su stent o BPAC, l'esito della TCC per coronaropatia. I primi due sono stati valutati in matrice binaria, presenza o assenza della lesione. All'esito per coronaropatia sono stati assegnati valori da 0 a 5 con le seguenti assegnazioni: assenza di lesione = 0, presenza di una lesione monovasale non occlusiva o non significativa (determinante un'occlusione del lume <50%) = 1, presenza di una lesione multivasale non occlusiva o non significativa (due o più vasi coinvolti con un'occlusione del lume <50%) = 2, presenza di lesione monovasale occlusiva o significativa (presenza di un vaso con lesione occludente  $\geq 50\%$  il diametro del lume) = 3, presenza di lesione multivasale occlusiva o significativa (presenza di due o più vasi con lesione occludente  $\geq 50\%$  il diametro del lume) = 4, esito dubbio, la presenza di artefatti procedurali e/o di ricostruzione delle immagini non ha consentito

al radiologo di esprimersi con certezza sulla presenza di lesioni coronariche = 5.

- L'esito del Pronto Soccorso, riportando la dimissione o il ricovero del paziente.
- L'esecuzione o meno di una coronarografia ed eventuale esito, refertati con un sistema sovrapponibile (da 0 a 4, escludendo il risultato "dubbio") a quanto riportato per la TC coronarica.

### **3.5 Analisi statistica**

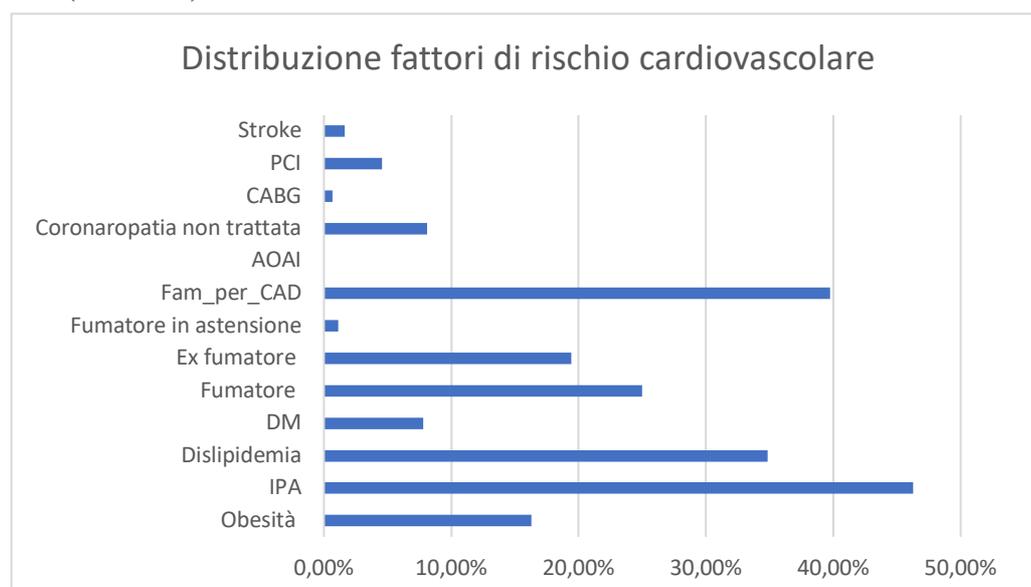
Le variabili continue sono state descritte come mediane (range interquartile) e confrontate con il test di Wilcoxon. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri (percentuali) e analizzate, utilizzando il test chi-quadro. In entrambi i casi è stata applicata una correzione per confronti multipli secondo Benjamini-Hochberg <sup>31</sup>. Un livello significativo è stato considerato  $p < 0.05$  per tutti i test. La concordanza tra le diverse metodiche diagnostiche è stata stimata con il coefficiente kappa <sup>32</sup>. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software R <sup>33</sup>, utilizzando i pacchetti tidyverse, vcd. L'elaborazione dei dati ottenuti è stata integrata con il software Microsoft Office Excel.

## 4. RISULTATI

### 4.1 Caratteristiche demografiche e cliniche

Sono stati arruolati per lo studio 300 pazienti, di cui 86 donne (29%) e 214 uomini (71%), in un periodo compreso tra il 7 gennaio 2019 e il 21 aprile 2023. La mediana dell'età al tempo dell'esecuzione della TC coronarica era di 54 anni ( $\pm$  11,06 anni) tra gli uomini e di 60 anni ( $\pm$  12,05 anni) tra le donne.

La raccolta dei dati anamnestici ha permesso di evidenziare la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (FRCV) nella popolazione, pur essendo limitata da un'intrinseca difficoltà nel reperire le informazioni necessarie alla risposta dei diversi quesiti. La *tabella XIII* e la *figura 14* mostrano i risultati di tale analisi, in cui sono stati documentati i FRCV, riportati di seguito con numero di casi e percentuale sul totale della popolazione: obesità (47, 16,31%), ipertensione arteriosa (142, 46,25%), dislipidemia (107, 35,84%), diabete mellito (24, 7,82%), condizione di fumatore (67, 25%), condizione di ex-fumatore (52, 19,40%), condizione di fumatore in astensione (3, 1,10%), familiarità per CAD (101, 39,76%), arteriopatia obliterante degli arti inferiori (0, 0%), coronaropatia non trattata (25, 8,12%), pregresso intervento di bypass aorto-coronarico (2, 0,65%), pregresso intervento di angioplastica percutanea (14, 4,54%), pregresso stroke o TIA (5, 1,62%).

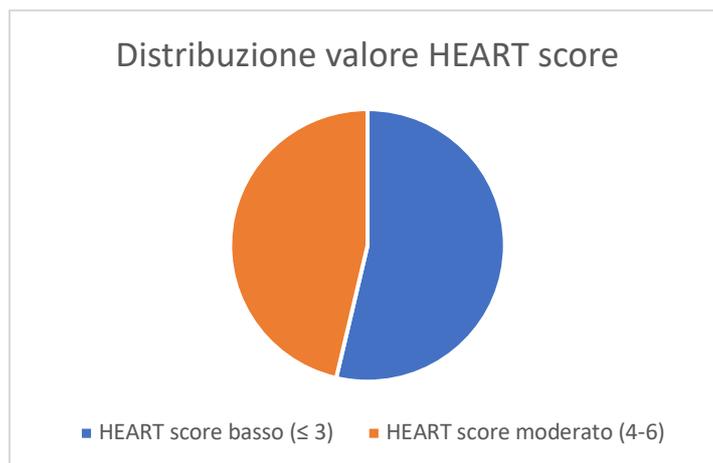


**Figura 14** Distribuzione fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione arruolata

Fattori di rischio cardiovascolare	N pazienti con FRCV	% su totale di pazienti con parametro conosciuto	N pazienti con parametro sconosciuto
Obesità	47	16,31%	20
IPA	142	46,25%	1
Dislipidemia	107	35,84%	1
DM	24	7,82%	1
Fumatore	67	25,00%	40
Ex fumatore	52	19,40%	40
Fumatore in astensione	3	1,10%	40
Familiarità per CAD	101	39,76%	54
AOAI	0	0%	0
Coronaropatia non trattata	25	8,12%	0
CABG	2	0,65%	0
PCI	14	4,54%	0
Stroke	5	1,62%	0

**Tabella XIII** Dati anamnestici per FRCV nella popolazione analizzata

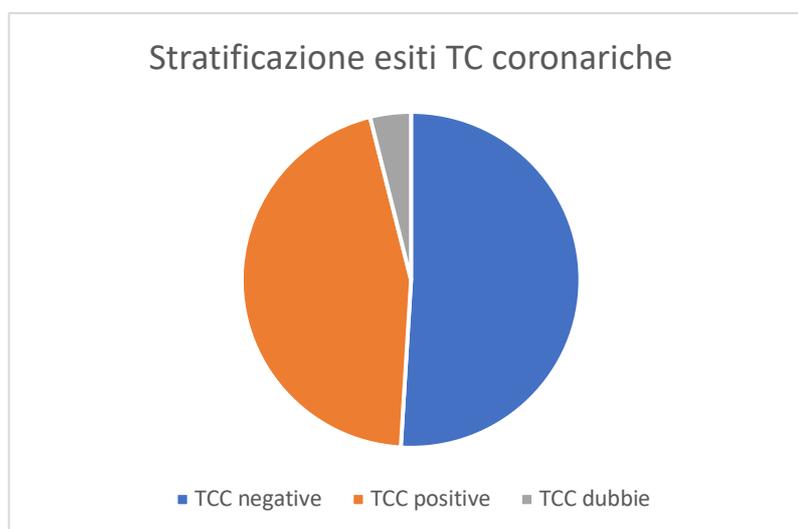
I pazienti sono stati stratificati in base al valore HEART score, calcolato sui dati anamnestici e laboratoristici, ottenendo 161 individui (54%) con HEART score basso ( $\leq 3$ ), 139 individui (46%) con HEART score moderato (4-6) (*figura 15*).



**Figura 15** Stratificazione della popolazione secondo HEART score in HEART score basso ( $\leq 3$ ) e HEART score moderato (4-6)

#### 4.2 Esiti TC coronarica

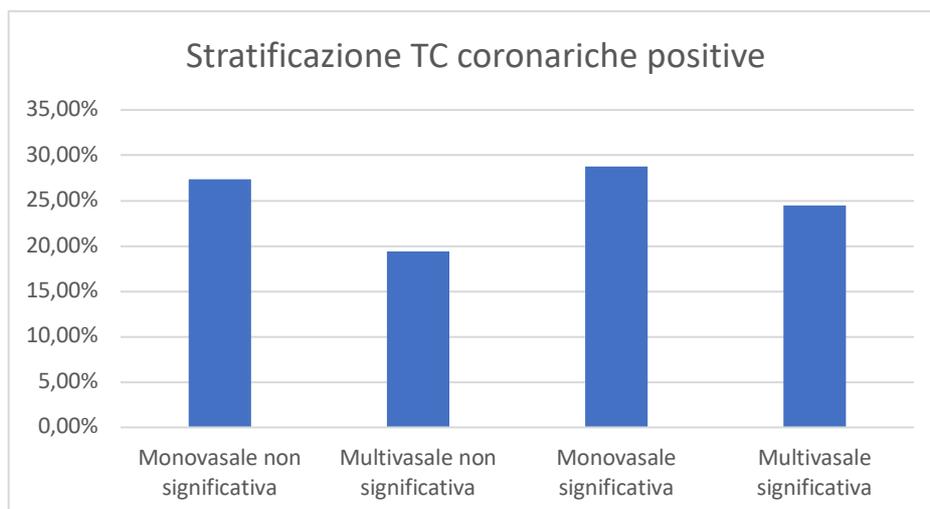
La popolazione è stata stratificata in base agli esiti del TC coronarica, effettuata nel corso dell'iter diagnostico, in tre categorie (figura 16): TCC negative (154, 51%), TCC positive (135, 45%), TCC dubbie (11, 4%).



**Figura 16** Stratificazione degli esiti delle TCC coronariche in TCC negative, TCC positive, TCC dubbie.

La categoria “TCC positive” è stata ulteriormente stratificata in base al grado di estensione della coronaropatia: coronaropatia monovasale non occlusiva (36, 27%), coronaropatia multivasale non occlusiva (27, 20%), coronaropatia

monovasale occlusiva (39, 29%) coronaropatia multivasale occlusiva (33, 24%) (figura 17).



**Figura 17** Stratificazione TC coronariche positive in quattro categorie: monovasale non occlusiva, multivasale non occlusiva, monovasale occlusiva, multivasale occlusiva

Inoltre, 98 coroTC sono state refertate positive per ponte intramiocardico (35% delle TCC non dubbie), tra queste 43 (44%) erano positive per ponte intramiocardico e coronaropatia, mentre 55 (56%) erano positive unicamente per ponte intramiocardico.

Infine, 2 coroTC hanno evidenziato una restenosi su bypass aorto-coronarico o su stent (14% delle coroTC eseguite su pazienti con precedenti interventi di CABG o PCI).

#### **4.3 Distribuzione esiti TCC in pazienti con HEART score basso VS pazienti con HEART score moderato**

Su un totale di 154 TCC eseguite in pazienti con HEART score basso, 98 TCC sono state refertate negative (64%) e 56 TCC positive (36%). Dei 56 pazienti con HEART score basso e TCC positiva, 19 (34%) sono stati sottoposti ad approfondimento con CGNF in regime di ricovero, 32 (57%) sono stati dimessi con CAD non ostruttiva, 5 (9%) sono stati dimessi con CAD monovasale ostruttiva giudicata non critica (50-60%, CAD-RADS 3) in considerazione del quadro clinico. Sul totale di 135 TCC (“dubbie” escluse) eseguite in pazienti con HEART score moderato, 56 TCC sono state refertate negative (41%) e 79 TCC positive (59%). Dei 79 pazienti con HEART score moderato e TCC positiva, 56 (71%) sono stati

ricoverati, tra questi 52 sono stati sottoposti ad approfondimento con CGNF; 19 (24%) sono stati dimessi con CAD non ostruttiva, 4 (5%) sono stati dimessi con CAD monovasale ostruttiva. La percentuale di TCC positive è risultata significativamente più alta nel gruppo di pazienti con HEART score moderato rispetto al gruppo con HEART score basso ( $p < 0.001$ ).

	Modified HEART			p-value <sup>2</sup>
	Overall, N = 289 <sup>1</sup>	basso, N = 154 <sup>1</sup>	moderato, N = 135 <sup>1</sup>	
<b>TC coronaropatia</b>				<b>&lt;0.001</b>
negativo	154 (53%)	98 (64%)	56 (41%)	
positivo	135 (47%)	56 (36%)	79 (59%)	

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Benjamini & Hochberg correction for multiple testing

**Tabella XIV** Distribuzione esiti TCC su HEART score basso e moderato

#### 4.4 Distribuzione dei risultati delle TCC positive e dubbie in HEART score basso e moderato

Nella popolazione con TCC positiva o dubbia (n=146, 135 positive da 1 a 4 e 11 dubbie\_5) è stata valutata la distribuzione dei risultati (da 1 a 5, vedi paragrafo 3.4) nei due sottogruppi di HEART score basso e HEART score moderato.

Nel gruppo con HEART score basso sono state osservate un totale di 56 TCC positive (da 1 a 4) e 7 TCC dubbie.

Nel gruppo con HEART score moderato sono state osservate un totale di 79 TCC positive (da 1 a 4) e 4 TCC dubbie.

I dati sono riportati nella *tabella XV* come numero assoluto e percentuale del totale di TCC positive e dubbie.

HEART strata	Esito TCC positive					Dubbie (5), N = 11	p-value <sup>2</sup>
	Overall, N = 146 <sup>1</sup>	Monovasale non occlusive (1), N = 36 <sup>1</sup>	Multivasale non occlusive (2), N = 27 <sup>1</sup>	Monovasale occlusive (3), N = 39 <sup>1</sup>	Multivasale occlusive (4), N = 33 <sup>1</sup>		
basso (<3)	63 (43%)	22 (61%)	11 (41%)	18 (46%)	5 (15%)	7 (64%)	<b>&lt;0.001</b>
moderato (4-6)	83 (57%)	14 (39%)	16 (59%)	21 (54%)	28 (85%)	4 (36%)	

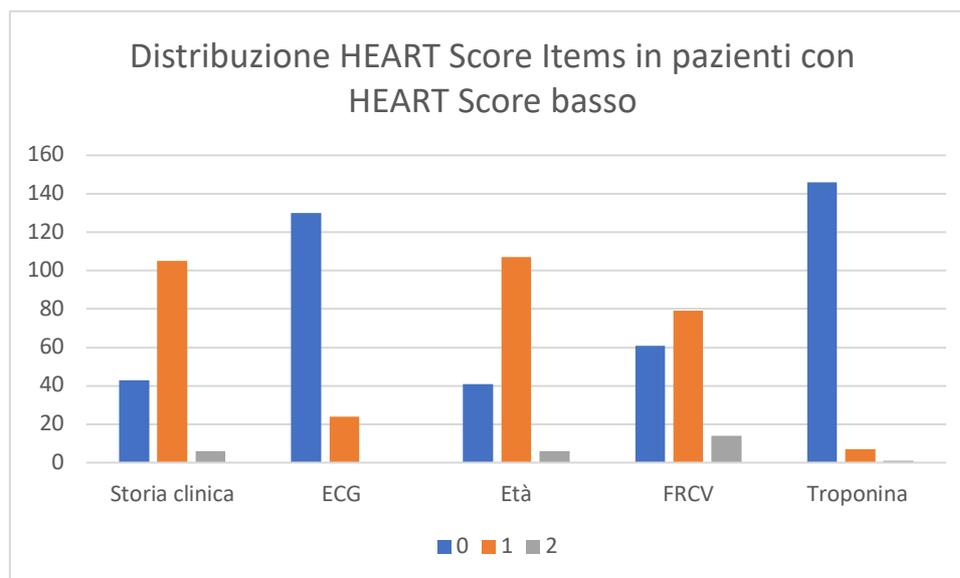
<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test

**Tabella XV** Distribuzione esiti TCC positivi in pazienti con HEART score basso e moderato

#### 4.5 Distribuzione dei vari elementi costitutivi HEART score nei pazienti a basso rischio

Nella popolazione dei pazienti con HEART score basso che sono stati sottoposti a TCC (n=154, TCC “dubbe” escluse) è stata valutata la distribuzione dei vari “items” costitutivi l’HEART score. I risultati sono mostrati nel seguente grafico di distribuzione di frequenza (*figura 18*), integrato da tabella con numeri assoluti e valore percentuale rispetto alla popolazione di interesse (*tabella XVI*)



**Figura 18** Distribuzione HEART score Items in pazienti con HEART score basso

Storia Clinica/ Dolore toracico	Non Sospetto	Moderatamente Sospetto	Fortemente Sospetto
	43 (28%)	104 (68%)	6 (4%)
ECG	Normale	Anomalie aspecifiche ripolarizzazione	Slivellamenti significativi del tratto ST
	130(84%)	24 (16%)	0
Età	< 45 aa	45-64 aa	≥ 65 aa
	41 (27%)	107 (69%)	6 (4%)
FRVC	Nessuno	1-2	≥ 3
	61 (40%)	79 (51%)	14 (9%)
Troponina	< cutoff	1-3 volte x cutoff	>3 volte x cutoff
	146 (95%)	7 (4%)	1 (1%)

**Tabella XVI** Items dell'HEART score nei pazienti con HEART score basso

#### 4.6 Concordanza TCC/CGNF in pazienti con HEART score basso

È stata calcolata la concordanza dei risultati della TCC e della CGNF, considerando gli esiti negativi, dubbi e positivi. Per l'analisi è stata utilizzata la *Kappa di Cohen*. Il coefficiente di concordanza ottenuto sul totale dei pazienti che si sono sottoposti ad approfondimento diagnostico con la Coronarografia è di 0,406, con un intervallo di riferimento da 0,090 e 0,722 (*tabella XVII*)

		Reference		
Prediction		neg	pos	dub
neg		3	1	0
pos		0	74	0
dub		0	7	0
value				
0.4061135				
lwr		upr		
0.08975122		0.72247585		

*Tabella XVII* Concordanza TCC/CGNF nel totale dei pazienti

Nella *tabella XVIII* viene mostrato il valore della Kappa di Cohen con il relativo intervallo di confidenza dei pazienti con HEART score basso in cui sono state eseguite TCC e successiva CGNF, si ottengono i seguenti risultati: una kappa di Cohen di 0,621 in un intervallo di confidenza da 0,257 a 0,986.

		Reference		
Prediction		neg	pos	dub
neg		3	0	0
pos		0	19	0
dub		0	3	0
value				
0.6212121				
lwr		upr		
0.2566403		0.9857839		

*Tabella XVIII* Concordanza TCC/CGNF in pazienti con HEART score basso

Dei 19 pazienti con HEART score basso con evidenza di coronaropatia alla TCC, la Coronarografia eseguita ha mostrato: 5 casi di malattia non ostruttiva (monovasale o multivasale) e 14 casi di malattia ostruttiva (monovasale o multivasale).

Nei pazienti con HEART score moderato, non avendo tra questi nessun esito negativo della metodica di riferimento (CGNF), non è stato possibile applicare la Kappa di Cohen. La concordanza è stata valutata con il calcolo della sensibilità

della TCC, considerando la Coronarografia il gold standard. È stata ottenuta una sensibilità del 93%.

#### **4.7 Distribuzione esiti TCC per fattori di rischio**

Considerato il gruppo di pazienti con TCC positive (n=135), è stata osservata la seguente distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolari: obesità in 24 pazienti (18%), ipertensione arteriosa in 78 pazienti (58%), dislipidemia in 60 pazienti (45%), diabete mellito in 17 pazienti (13%), fumo attivo in 33 pazienti (25%), fumo in astensione in 0 pazienti, fumo pregresso in 33 pazienti (25%), familiarità per CAD in 53 pazienti (39%), arteriopatia obliterante degli arti inferiori in 0 pazienti, coronaropatia non trattata in 15 pazienti (11%), pregresso CABG in 1 paziente (0,7%), pregresso PCI in 7 pazienti (5%), pregresso stroke o TIA in 3 pazienti (2,2%).

Nel gruppo di pazienti con TCC negativa (n=154), i risultati delle analisi statistiche hanno evidenziato la seguente distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolari: obesità in 21 pazienti (14%), ipertensione arteriosa in 53 pazienti (35%), dislipidemia in 40 pazienti (27%), diabete mellito in 5 pazienti (3,8%), fumo attivo in 32 pazienti (25%), fumo in astensione in 2 pazienti (1,6%), fumo pregresso in 13 pazienti (8%), familiarità per CAD in 40 pazienti (33%), arteriopatia obliterante degli arti inferiori in 0 pazienti, coronaropatia non tratta in 5 pazienti (3,2%), pregresso CABG in 1 paziente (0,6%), pregresso PCI in 2 pazienti (1,3%), pregresso stroke o TIA in 1 pazienti (1,3%) (*tabella XIX, figura 19 e figura 20*).

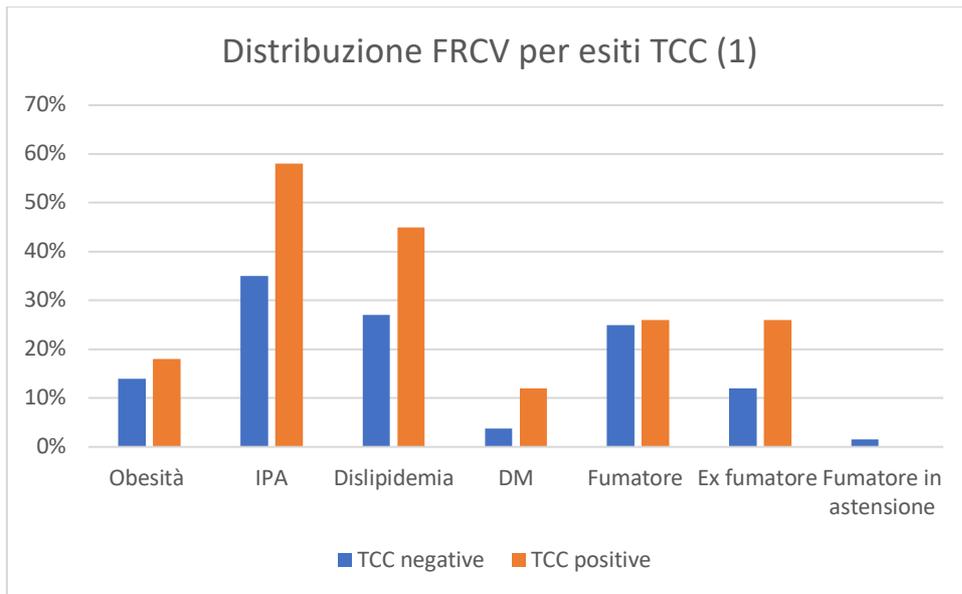
	Esito TC per coronaropatia			p-value <sup>2</sup>
	Overall, N = 289 <sup>1</sup>	negativo, N = 154 <sup>1</sup>	positivo, N = 135 <sup>1</sup>	
<b>obesita</b>				0.5
0	224 (78%)	121 (79%)	103 (76%)	
1	45 (16%)	21 (14%)	24 (18%)	
Unknown	20	12	8	
<b>ipa</b>				<b>&lt;0.001</b>
0	157 (54%)	100 (65%)	57 (42%)	
1	131 (46%)	53 (35%)	78 (58%)	
Unknown	1	1	0	
<b>dislipidemia</b>				<b>0.006</b>
0	188 (65%)	113 (73%)	75 (55%)	
1	100 (35%)	40 (27%)	60 (45%)	
Unknown	1	1	0	
<b>dm</b>				<b>0.016</b>
0	266 (92%)	148 (96%)	118 (87%)	
1	22 (7.8%)	5 (3.8%)	17 (13%)	
Unknown	1	1	0	
<b>smoke</b>				<b>0.016</b>
0	138 (48%)	78 (61%)	60 (44%)	
1	65 (23%)	32 (25%)	33 (25%)	
2	2 (0.6%)	2 (1.6%)	0 (0%)	
3	46 (16%)	13 (8%)	33 (25%)	
Unknown	38	29	9	
<b>fam_cad</b>				0.086
0	144 (50%)	79 (52%)	65 (48%)	
1	93 (32%)	40 (33%)	53 (39%)	
Unknown	52	34	18	
<b>aoai</b>				>0.9
0	289 (100%)	154 (100%)	135 (100%)	
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>coronaropatia_non_trattata</b>				<b>0.006</b>
0	269 (93%)	149 (97%)	120 (89%)	
1	20 (7%)	5 (3.2%)	15 (11%)	
<b>cabg</b>				>0.9
0	287 (99%)	153 (99%)	134 (99%)	
1	2 (0.7%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	
<b>pci</b>				<b>0.033</b>
0	280 (97%)	152 (99%)	128 (95%)	
1	9 (3%)	2 (1.3%)	7 (5%)	
<b>stroke</b>				0.8
0	285 (98%)	153 (99%)	132 (98%)	
1	4 (1.7%)	1 (1.3%)	3 (2.2%)	

<sup>1</sup>n (%)

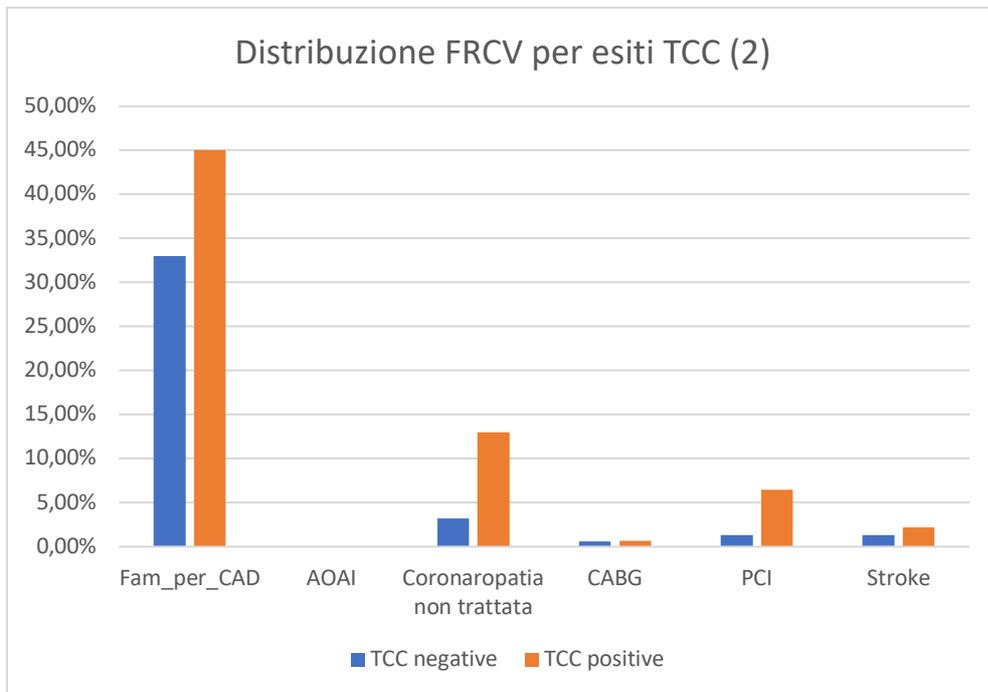
<sup>2</sup>Benjamini & Hochberg correction for multiple testing

□

**Tabella XIX** Distribuzione esiti TCC per fattori di rischio



**Figura 19** Distribuzione fattori di rischio cardiovascolari per esiti TCC (1)



**Figura 20** Distribuzione fattori di rischio cardiovascolari per esiti TCC (2)

È stata calcolata la distribuzione della popolazione, in base al numero di FRCV, ottenendo i seguenti risultati: nel totale dei pazienti con TCC diagnostiche (n=289), è stata osservata una mediana di 2 FRCV, nella sottopopolazione delle TCC negative (n=154), è stata evidenziata una mediana di 1 FRCV, nella sottopopolazione TCC positive (n=135), è stata evidenziata una mediana di 3 FRCV (*tabella XX*).

Esito TC per coronaropatia				
	Overall, N = 289 <sup>1</sup>	negativo, N = 154 <sup>1</sup>	positivo, N = 135 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>n_fdr</b>	2.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)	<b>&lt;0.001</b>

<sup>1</sup>Median (IQR)

<sup>2</sup>Benjamini & Hochberg correction for multiple testing

*Tabella XX* Esiti TCC distribuite per numero di fattori di rischio

#### 4.8 Distribuzione TCC positive per fasce di età e concordanza TCC/CGNF

È stata studiata la distribuzione delle TCC positive (n=135) per fasce di età, ottenendo i seguenti risultati: 9 TCC positive per età < 45 anni (6,5% di TCC positive), 45 TCC positive per età ≥ 65 anni (33%), 81 TCC positive per età comprese tra i 45 e i 64 anni (60%) (*tabella XXI*).

Esito TC per coronaropatia				
	Overall, N = 289 <sup>1</sup>	negativo, N = 154 <sup>1</sup>	positivo, N = 135 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>eta_strata2</b>				<b>&lt;0.001</b>
<45	44 (15%)	35 (23%)	9 (6.5%)	
>=65	59 (20%)	14 (9%)	45 (33%)	
45-64	186 (64%)	105 (68%)	81 (60%)	

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Benjamini & Hochberg correction for multiple testing

*Tabella XXI* Distribuzione esiti TCC per fasce di età

È stata, inoltre, calcolata la concordanza tra TCC e CGNF nelle diverse fasce di età: per i pazienti con età inferiore ai 45 anni, è stato rilevato un numero di osservazioni non sufficiente ad un calcolo affidabile di concordanza; per i pazienti tra i 45 e i 64 anni, è stata ottenuta una Kappa di Cohen di 0,787 (*tabella XXII*), con un intervallo di confidenza che va da 0,385 a 1; per i pazienti con età maggiore o uguale a 65 anni è stata calcolata la sensibilità della TCC, comparata al gold standard, ottenendo un valore del 100%.

	Reference		
Prediction	neg	pos	dub
neg	2	1	0
pos	0	38	0
dub	0	0	0

value  
0.7875648

lwr                      upr  
0.3856952    1.0000000

*Tabella XXII* Concordanza TCC/CGNF in pazienti con età compresa tra 45 e 64 anni.

#### 4.9 Distribuzione TCC positive per valori di Troponina

La popolazione è stata stratificata in due gruppi, in base al valore delle prime due misurazioni di Troponina eseguite in PS:

- Primo gruppo (1): Troponina stabile e negativa (entrambe le misurazioni sono sotto il cutoff)
- Secondo gruppo (2): Troponina stabile e positiva (una o entrambe le misurazioni sono sopra il cutoff ma con delta non significativo)

Considerata l'eterogeneità dei valori di Troponina nei pazienti con delta significativo, la cui definizione come riportato nel paragrafo 1.4.3.2, comprende variazioni maggiori o uguali al 50% del valore della prima misurazione, per valori di quest'ultima inferiori al cut-off, e variazioni maggiori o uguali al 20% del valore della prima misurazione, per valori di quest'ultima superiori al cut-off, questi sono stati esclusi dalla stratificazione (26 pazienti su 289).

Sono stati utilizzati i seguenti cut-off corretti per età e sesso:

- Pazienti maschi di età  $\geq 45$  anni: 34 ng/L
- Pazienti maschi di età  $< 45$  anni: 16 ng/L
- Pazienti femmine di qualsiasi età: 16 ng/L.

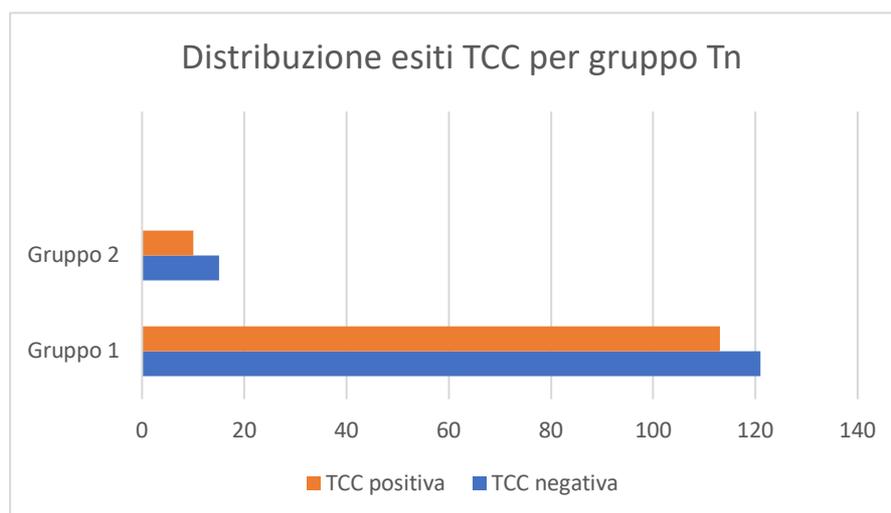
I risultati ottenuti dall'analisi statistica hanno evidenziato tra i pazienti con TCC positive quanto segue: 116 individui con troponina stabile e negativa (94%), 8 individui con troponina stabile e positiva (6%) (*Tabella XXIII e figura 21*).

Characteristic	Overall, N = 263 <sup>1</sup>	negativo, N = 139 <sup>1</sup>	positivo, N = 124 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
gruppo_tn_i				0.3
1	241 (92%)	125 (90%)	116 (94%)	
2	22 (8%)	14 (10%)	8 (6%)	

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test

**Tabella XXIII** Distribuzione esiti TCC per gruppi basati su valori della Troponina



**Figura 21** Grafico distribuzione esiti TCC per gruppi basati su valori della Troponina

#### 4.10 Distribuzione esiti PS in pazienti con HEART basso VS pazienti con HEART moderato

È stata osservata una differenza statisticamente significativa nella distribuzione degli esiti degli accessi (dimissione o ricovero) in PS, delle due sottopopolazioni di HEART score basso e moderato. Tra i pazienti con HEART score basso (n=161) sono state registrate 130 dimissioni (81%) e 31 ricoveri (19%), mentre, nei pazienti con HEART score moderato (n=139) sono state registrate 71 dimissioni (51%) e 68 ricoveri (49%) (*tabella XXIV*).

heart_strata	Overall, N = 300 <sup>1</sup>	Dimissione (0), Ricovero (1)		p-value <sup>2</sup>
		0, N = 201 <sup>1</sup>	1, N = 99 <sup>1</sup>	
basso	161 (54%)	130 (65%)	31 (31%)	<0.001
moderato	139 (46%)	71 (35%)	68 (69%)	

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Benjamini & Hochberg correction for multiple testing

**Tabella XXIV** Distribuzione esiti PS per HEART score basso VS HEART score moderato

#### 4.11 Distribuzione esiti PS in pazienti con coroTC positiva e confronto tra HEART score basso e HEART score moderato.

Tra i pazienti con CoroTC positiva (n=135) sono state registrate

- 60 dimissioni (44%), di cui 37 (62%) con HEART score basso e 23 (38%) con HEART score moderato
- 75 ricoveri (56%), di cui 19 con HEART score basso (25%) e 56 con HEART score moderato (75%) (*tabella XXV*)

Esito_PS	Modified HEART			p-value <sup>2</sup>
	Overall, N = 135 <sup>1</sup>	basso, N = 56 <sup>1</sup>	moderato, N = 79 <sup>1</sup>	
0	60 / 135 (44%)	37 / 56 (66%)	23 / 79 (29%)	<b>&lt;0.001</b>
1	75 / 135 (56%)	19 / 56 (34%)	56 / 79 (71%)	

<sup>1</sup>n / N (%)

<sup>2</sup>Benjamini & Hochberg correction for multiple testing

*Tabella XXV* Distribuzione esiti PS in pazienti con coroTC positiva e confronto tra HEART score basso e moderato

È stata valutata la concordanza tra TC coronarica e Coronarografia nei pazienti ricoverati e stimata la sensibilità della TCC, utilizzando la CGNF come gold standard di riferimento, ottenendo un valore prossimo al 90%.

#### 4.12 Distribuzione esiti in PS in pazienti con multipli FRCV che hanno eseguito TCC

Nella popolazione in studio 98 pazienti presentavano un numero maggiore di 3 FRCV. Tra questi 46 sono stati ricoverati e 52 sono stati dimessi dopo esecuzione di TCC con i seguenti risultati (*tabella XXVI*):

Negativa	Monovasale non occlusivo	Multivasale non occlusivo	Monovasale occlusivo	Multivasale occlusivo	Dubbia
<b>29 (56%)</b>	10 (19%)	8 (15%)	3 (6%)	1 (2%)	1 (2%)

*Tabella XXVI* Risultati TCC in pazienti dimessi con n. FRCV > 3

## 5. DISCUSSIONE

Premessa doverosa è il contesto temporale in cui la raccolta dei dati è stata effettuata: il periodo di riferimento (7 gennaio 2019 – 21 aprile 2023) è stato indubbiamente condizionato dalle complessità pandemiche che l'UOC di Pronto Soccorso e l'intera catena diagnostica dell'AOPD ha dovuto gestire. Questo, sicuramente, ha influito sulla numerosità del campione di riferimento, basti pensare che nel solo quadrimestre del 2023 è stato effettuato un numero di CoroTC pari a circa l'80% di quelle eseguite nell'intero arco del 2020 (primo anno di pandemia da SARS CoV2).

La seconda considerazione è che la disponibilità della CoroTC è attualmente in fase espansiva, con un aumento di sedute diurne e possibilità di esecuzione di un numero maggiore di esami urgenti, per cui il reclutamento dello studio può essere stato limitato in alcuni momenti anche da semplici ragioni di fattibilità dello studio di imaging.

Le domande clinico-gestionali a cui il lavoro prova a dare una risposta sono le seguenti:

- Ricoveriamo in maniera appropriata i pazienti giusti?
- Dimettiamo in maniera appropriata i pazienti giusti?
- Quali strumenti di stratificazione diagnostica e prognostica possono essere utilizzati per distinguere al meglio i pazienti con appropriata indicazione al ricovero da quelli con appropriata indicazione alla dimissione?

Segue una disamina per punti dei risultati principali del lavoro.

### 5.1 Heart score e risultato della CoroTC

Come atteso, all'aumentare del valore di HEART score e, in particolare, dal confronto tra pazienti con HEART score basso e quelli con HEART Score moderato, aumenta la probabilità di avere coroTC positiva (Tabella XIV).

Emergono due considerazioni clinicamente rilevanti:

1. Nel 36% dei pazienti con HEART score basso che ha eseguito la CoroTC in Pronto Soccorso, questa è risultata positiva (56 casi positivi su 154 CoroTC eseguite). Questo dato sicuramente ha accelerato il processo diagnostico e terapeutico per i pazienti individuati. Tra questi, 19 casi sono

stati ricoverati ed hanno eseguito una Coronarografia diagnostica che concordava con l'esito della CoroTC in tutti i casi, gli altri pazienti con CoroTC positiva sono stati indirizzati allo svolgimento di un percorso diagnostico e terapeutico in tempi brevi ma non in regime di ricovero diretto dal Pronto Soccorso.

2. Nel 41% dei pazienti con HEART score moderato che ha eseguito la CoroTC in Pronto Soccorso, questa è risultata negativa (56 casi negativi su 135 CoroTC eseguite). Questo dato merita altrettanta enfasi, poiché, a fronte di un adeguato inquadramento clinico, integrato dall'esecuzione di due punti di Troponina che escludono una lesione miocardica e con una CoroTC negativa, un paziente con HEART score moderato può essere ragionevolmente dimesso in sicurezza con un programma di follow up e approfondimenti ambulatoriali.

Una riflessione opportuna è sui criteri di scelta della tipologia di paziente con HEART score basso da sottoporre a TCC (vedi paragrafo 4.5).

In questo sottogruppo di popolazione 110 individui su 154 (71%) descrivono una sintomatologia clinica-dolore toracico moderatamente o fortemente suggestiva. Tra questi la quasi totalità (104 su 110) ha ricevuto un punteggio di 1, indicativo, cioè, di moderato sospetto clinico e solo 6 su 110 hanno ricevuto un punteggio di 2, indicativo di elevato sospetto clinico. 44 individui su 154 (28%) presentavano una sintomatologia clinica-dolore toracico con caratteristiche di basso rischio (valore 0 all'HEART score).

Questa distribuzione riflette a pieno la complessità della presentazione clinica della coronaropatia ischemica in PS ed i potenziali errori di interpretazione diagnostica che possono essere compiuti nell'individuazione precoce di pazienti con coronaropatia rilevante.

Procedendo con le considerazioni relative agli *items* di HEART score nei pazienti con HEART score basso, è interessante notare come 130 individui su 154 (85%) presentino un ECG negativo (valore 0) e 146 su 154 (95%) presentino una Troponina negativa (valore 0).

Di fatto, quindi, nella nostra popolazione del presente studio, la stratificazione del rischio evolutivo dei pazienti con dolore toracico si è basata prevalentemente su

3 dei 5 *items* dell'HEART score: sintomatologia clinica-dolore toracico, numero di FRCV ed età.

## 5.2 Concordanza tra TCC e CGNF

A supporto delle considerazioni precedentemente elencate vi è una sostanziale concordanza tra TC coronarica e Coronarografia tra i pazienti con HEART score basso, descritta da un valore della Kappa di Cohen di 0,621, pur con un relativamente ampio intervallo di confidenza, dovuto al basso numero di casi.

Da sottolineare che una percentuale rilevante (il 74%, 14 su 19 casi) di pazienti con HEART score basso sottoposti a CGNF, dopo l'evidenza di TCC positiva, aveva una malattia coronarica occlusiva (monovasale o multivasale).

Nei pochi casi in esame, l'imbuto diagnostico si è rivelato efficiente nella diagnosi precoce della stessa, il che ha permesso l'inizio di un percorso terapeutico adeguato in prevenzione di un evento acuto.

## 5.3 Ruolo dell'anamnesi nella gestione del dolore toracico

I risultati ottenuti sul campione in analisi riguardo la distribuzione dei FRCV nei pazienti con TCC positiva hanno confermato il ruolo di "*Red flags*" che questi possono e devono ricoprire nella gestione dell'iter diagnostico in pazienti con dolore toracico, avendo un importante impatto sulla valutazione complessiva del rischio cardiovascolare e nel conseguente processo decisionale di approfondimenti diagnostici.

È necessario sottolineare la difficoltà riscontrata durante lo studio nel reperire le informazioni anamnestiche necessarie ad includere o escludere un determinato fattore di rischio, sia nei verbali di dimissione del PS che nei referti di consulenza cardiologica, in particolare per "familiarità per CAD" (52 pazienti con parametro sconosciuto), "fumo" (38 pazienti con parametro sconosciuto) e "obesità" (20 pazienti con parametro sconosciuto).

Senza dubbio, la necessità di gestione integrata dell'alto flusso di pazienti che quotidianamente accedono nell'UOC di PS condiziona l'accuratezza e la completezza della raccolta anamnestica.

È interessante, inoltre, notare come, anche in caso di fattori di rischio multipli ( $\geq 3$  per singolo paziente), la TC coronarica si sia, comunque, rivelata uno

strumento essenziale nel ridurre ricoveri ed indirizzare adeguatamente la scelta del clinico: dei 98 pazienti che presentavano un numero di fattori di rischio maggiore o uguale a 3 (pur non sempre corrispondendo ad un valore di 2 al parametro “fattori di rischio” dell’HEART score, per via delle caratteristiche degli stessi), 52 pazienti (52%) sono stati dimessi, tra questi 29 (56%) con TCC negativa ed esclusione di patologia coronarica, i restanti 23, di cui 18 (35%) con TCC positiva per malattia monovasale o multivasale non occlusiva e 4 (8%) positive per malattia monovasale o multivasale occlusiva, sono stati indirizzati ad approfondimenti non in regime di degenza urgente.

Questo sottolinea, ancora una volta, l’efficacia della CoroTC nel discriminare i pazienti che necessitano di approfondimenti in regime di ricovero urgente da quelli in cui approfondimenti in elezione o differiti, un’adeguata terapia e/o uno stretto follow up, associati a modifiche dello stile di vita, possono ridurre il rischio di eventi acuti cardiovascolari futuri.

#### **5.4 Età e esito TC coronarica**

Come prevedibile, i risultati ottenuti hanno dimostrato un aumento della frequenza delle TCC positive per coronaropatia all’aumentare dell’età, associabile a numerosi fattori, tra cui le caratteristiche fisiopatologiche della malattia stessa.

Tuttavia, occorre evidenziare come la TC coronarica abbia contribuito a completare il quadro clinico per la dimissione in sicurezza di 37 pazienti su 44 (84%) con età inferiore a 45 anni, 32 dei quali (86%) hanno ottenuto un esito negativo per coronaropatia alla TCC, escludendo con adeguata certezza alterazioni patologiche dell’albero coronarico; 5 su 37 (14%) hanno ottenuto un esito positivo per coronaropatia alla TCC, dando il via a programmi di prevenzione e follow up.

#### **5.5 Troponina ed esito TC coronarica**

Come evidenziato nel paragrafo 4.9, il dosaggio della Troponina è risultato stabilmente negativo nelle due determinazioni effettuate in PS nella maggioranza dei pazienti con TCC positiva (116 casi su 135, 92%). In 8 casi (6%) la Troponina è risultata stabilmente positiva e senza un delta significativo.

Nel 92% dei casi (somma dei risultati dei primi due gruppi) le due determinazioni di Troponina non hanno offerto al clinico alcuno strumento di

stratificazione del rischio, il che potrebbe essere dovuto a differenti fattori, tra cui quello clinicamente più rilevante potrebbe essere la durata del dolore toracico.

### **5.6 Esiti Pronto Soccorso in pazienti con TC coronarica positiva**

Nel paragrafo 4.10 viene esposta la distribuzione degli esiti di Pronto Soccorso nei pazienti con TC coronarica positiva, in questo contesto sono opportune alcune considerazioni:

- il 44% dei pazienti (60 su 135) è stato dimesso, ciò supporta l'efficacia della TCC nel quantificare con discreta sicurezza alterazioni di parete delle coronarie e discernere tra CAD ostruttiva  $\geq 50\%$  e CAD non ostruttiva  $< 50\%$ . Questa caratteristica risulta rilevante nel raggiungimento di due fondamentali obiettivi: ridurre al minimo i ricoveri in pazienti a basso rischio, come esposto all'inizio dell'elaborato, e permettere una diagnosi precoce di CAD per iniziare un opportuno follow up e supporto terapeutico.
- Del 56% dei pazienti (75 su 135) che sono stati ricoverati, nei casi in cui è stata effettuata una coronarografia come esame di secondo livello, la TCC ha dimostrato una sensibilità prossima al 90%, che evidenzia una concordanza rilevante con il gold standard.

## 6. CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio conferma l'efficacia della TC coronarica (TCC) nel filtrare gli accessi in un PS ad alto flusso. Questo dato è in linea con i risultati di molti studi pubblicati nella letteratura scientifica internazionale<sup>34-36</sup>.

L'esecuzione di una TCC in regime di urgenza consente di individuare i pazienti che necessitano di approfondimenti e/o terapie urgenti in regime di ricovero e, allo stesso tempo, identificare i pazienti dimissibili con indicazione di approfondimenti in elezione e/o adeguato trattamento preventivo di un evento acuto, associato a modifiche dello stile di vita per il controllo dei FRCV.

L'approccio integrato con TCC eseguita in PS riduce significativamente il numero di ricoveri rispetto ad un approccio standard ed anche i tempi di degenza del paziente con dolore toracico, come è stato evidenziato nel lavoro di *M. Poon, et al.*<sup>34</sup>.

Tale potenzialità emerge anche dal presente studio, considerata la percentuale rilevante di pazienti con un rischio di CAD moderato, calcolato con HEART score, che sono stati dimessi dopo l'esecuzione in PS di una TCC che ha escluso una Coronaropatia Ostruttiva e che ha, quindi, indirizzato il paziente ad una gestione ambulatoriale ordinaria.

La gestione in PS del paziente con dolore toracico, integrata con TCC, acquista ulteriore rilievo se si pensa alla correlazione tra affollamento del PS e aumento del tasso di mortalità nei pazienti ricoverati, dovuto ad una progressiva inefficienza delle cure prestate, come evidenziato nel lavoro di *Farkouh ME et al.*<sup>37</sup>

La TC coronarica ha le giuste caratteristiche per mitigare il problema esposto, specialmente in un PS ad alto flusso di pazienti giornaliero come quello dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, in cui contenere i tempi di permanenza in PS ed in reparto di degenza è tematica attuale e cruciale.

Infine, nel presente studio, oltre al consolidato valore della TCC nel *rule out* del paziente con dolore toracico e diagnostica tomografica negativa per coronaropatia, sono state osservate: un'elevata sensibilità diagnostica che ha, quindi, consentito il *rule in* della contenuta, ma comunque rilevante, percentuale di pazienti a basso rischio pre-test di CAD ostruttiva, ed un'eccellente accuratezza diagnostica nei

pazienti con CAD non ostruttiva, sia con HEART score moderato che con HEART score basso.

Come dimostrato nello studio SCOT-HEART<sup>35</sup>, l'accuratezza della diagnosi si traduce in un miglior management del paziente, integrato con un trattamento più adeguato, una maggiore attenzione al controllo dei FRCV, dimostratosi carente in molti studi<sup>38,39</sup>, e uno stretto follow up; questo riduce nel lungo termine il rischio di morte per coronaropatia o IM non fatale.

La TCC, dunque, si afferma, oltre che come esame di imaging “*gatekeeper*”, anche come un importante strumento di prevenzione secondaria, come sottolineato nel lavoro di *Duffy et al.*<sup>38</sup>.

Per concludere, il presente studio offre uno spunto per continuare nell'esplorazione delle potenzialità dell'integrazione della TC coronarica nell'iter diagnostico del paziente con sospetta coronaropatia in Pronto Soccorso e nel definire accuratamente i casi che maggiormente possono beneficiare di questa metodica diagnostica, per ridurre idealmente al minimo il numero di ricoveri non necessari e il rischio di MACE nei pazienti dimessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zuin G, Parato VM, Groff P, et al. ANMCO-SIMEU Consensus Document: in-hospital management of patients presenting with chest pain. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 2017;19(Suppl D):D212-D228. doi:10.1093/eurheartj/sux025
2. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart Br Card Soc*. 2005;91(2):229-230. doi:10.1136/hrt.2003.027599
3. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, et al. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics and risk stratification. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(9):953-959.
4. Mockel M, Searle J, Muller R, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. 2013;20(2):103-108. doi:10.1097/MEJ.0b013e328351e609
5. Ekelund U, Akbarzadeh M, Khoshnood A, Björk J, Ohlsson M. Likelihood of acute coronary syndrome in emergency department chest pain patients varies with time of presentation. *BMC Res Notes*. 2012;5:420. doi:10.1186/1756-0500-5-420
6. Bjørnsen LP, Naess-Pleym LE, Dale J, Grenne B, Wiseth R. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J SCJ*. 2019;53(1):28-34. doi:10.1080/14017431.2019.1583362
7. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-1170. doi:10.1056/NEJM200004203421603
8. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-e454. doi:10.1161/CIR.0000000000001029
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
10. Marzari A, Badano L, Bordignon G, et al. Percorso Assistenziale persona con dolore toracico. Published online July 7, 2015.
11. Kontos MC, de LJA, Deitelzweig SB, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Evaluation and Disposition of Acute Chest Pain in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(20):1925-1960. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.750
12. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Association of Sex With Severity of Coronary Artery Disease, Ischemia, and Symptom Burden in Patients With Moderate or Severe Ischemia: Secondary Analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):773-786. doi:10.1001/jamacardio.2020.0822

13. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 21th ed. McGraw Hill-Education; 2022.
14. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol*. 1989;64(18):1087-1092. doi:10.1016/0002-9149(89)90857-6
15. Regione del Veneto. Decreto n.52 del 28 Maggio 2019 “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in Pronto Soccorso del paziente con dolore toracico non traumatico.” Published online May 28, 2019.
16. Martí D, Mestre JL, Salido L, et al. Incidence, angiographic features and outcomes of patients presenting with subtle ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168(6):884-890. doi:10.1016/j.ahj.2014.08.009
17. Smith S. Dr. Smith's ECG Blog: The OMI Manifesto. Accessed June 14, 2023. <http://hqmeded-ecg.blogspot.com/2018/04/the-omi-manifesto.html>
18. Pendell Meyers H, Bracey A, Lee D, et al. Accuracy of OMI ECG findings versus STEMI criteria for diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction. *IJC Heart Vasc*. 2021;33:100767. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100767
19. Ashburn NP, O'Neill JC, Stopyra JP, Mahler SA. Scoring systems for the triage and assessment of short-term cardiovascular risk in patients with acute chest pain. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1393-1403. doi:10.31083/j.rcm2204144
20. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(2):195-203. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001384
21. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(1):76-89. doi:10.1177/2048872619885346
22. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
23. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
24. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

25. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. doi:10.1093/eurheartj/ehv318
26. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000001106
27. Emren ZY, Emren SV, Kılıçaslan B, et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:153. doi:10.1186/s13019-014-0153-1
28. Ahn JH, Kim SM, Park SJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction as a Mechanism of Angina in Severe AS: Prospective Adenosine-Stress CMR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1412-1422. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.013
29. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2022;75(6):524. doi:10.1016/j.rec.2022.05.006
30. EpiCentro. Indicatori Passi: abitudine al fumo. Accessed June 14, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/passi/indicatori/fumo>
31. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995;57(1):289-300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
32. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales - Jacob Cohen, 1960. Accessed June 9, 2023. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/001316446002000104>
33. R: The R Project for Statistical Computing. Accessed June 9, 2023. <https://www.r-project.org/>
34. Poon M, Cortegiano M, Abramowicz AJ, et al. Associations between routine coronary computed tomographic angiography and reduced unnecessary hospital admissions, length of stay, recidivism rates, and invasive coronary angiography in the emergency department triage of chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):543-552. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.040
35. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971
36. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-1300. doi:10.1056/NEJMoa1415516
37. Sun BC, Hsia RY, Weiss RE, et al. Effect of emergency department crowding on outcomes of admitted patients. *Ann Emerg Med*. 2013;61(6):605-611.e6. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.10.026

38. CCTA as a Tool for Prevention in Patients with Stable Chest Pain. American College of Cardiology. Accessed June 17, 2023. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2020/09/10/12/16/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fArticles%2f2020%2f09%2f10%2f12%2f16%2fCCTA-as-a-Tool-for-Prevention-in-Patients-with-Stable-Chest-Pain>
39. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1607-1615. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.044