

Il dolore toracico: dal territorio alla terapia di riperfusione
Gli errori diagnostici più frequenti: quali provvedimenti per ridurre l'incidenza ed evitare decisioni inadeguate.

La mancata diagnosi e quindi il mancato ricovero di pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) che si presentano presso il Dipartimento di Emergenza ed Accettazione (DEA), si accompagna ad una prognosi sfavorevole con un aumento significativo della morbilità e mortalità. Precedenti studi hanno dimostrato che una dimissione impropria si verifica in percentuali variabili dal 2-8 % nei pazienti con infarto del miocardio (IMA) e nel 2% circa in pazienti con angina instabile (1).

Un recente lavoro di Magrid DJ “ Chest Pain in the Emergency Department: In Search of the Holy Grail” sottolinea la difficoltà di ottenere una ulteriore riduzione della frequenza di diagnosi omesse di SCA (2) già peraltro non particolarmente elevata.

E' possibile però cercare di individuare quali sono gli elementi che possono determinare una dimissione inadeguata di un paziente con SCA e quindi valutare le correzioni possibili.

Questi possono comprendere:

1. Organizzazione
2. Elementi clinico/anamnestici
3. Migliore interpretazione dell'elettrocardiogramma
4. Corretto impiego dei marcatori biochimici
5. Test di provocazione

1. Un primo fattore è quello legato all'organizzazione. E' stata infatti dimostrata una relazione inversa fra il numero di pazienti ammessi al DEA e la percentuale di mancata diagnosi di SCA.

Infatti un notevole afflusso di pazienti al DEA spinge alla costituzione di Unità dedicate al dolore precordiale organizzate e strutturate in modo più completo. Ad esempio negli Stati Uniti la percentuale di SCA dimesse impropriamente è pari al 2,1% rispetto al 5.3 % del Canada; questo miglior risultato veniva attribuito alla costituzione delle “Chest Pain Evaluation Units”, presenti solo nel primo Paese, che determinava un approccio diagnostico strutturato ed intensivo con un miglioramento della sicurezza pur con un aumento dei costi (3,4).

2. In un' analisi multivariata gli elementi che paiono correlare significativamente con una dimissione impropria dal DEA sono il sesso femminile soprattutto con età inferiore ai 55 anni, i pazienti di colore e le alterazioni del tratto ST all'elettrocardiogramma (ECG) di 1 o 2 mm (1). Questi dati confermano come un'attenta anamnesi ed una corretta interpretazione dell'ECG possano giocare un ruolo fondamentale. Fattore importante è l'età dei pazienti, perchè con l'aumentare di questa aumenta l'incidenza e la gravità della SCA. Non va però trascurato che anche nella giovane età, la possibilità di una SCA non può essere esclusa a priori, in quanto un uomo di 35 anni con dolore toracico ha una probabilità di SCA pre-test del 5% circa. Una storia precedente di SCA aumenta di cinque volte il rischio di un evento coronarico successivo. Un dolore riferito come uguale al dolore avuto con il precedente IMA porta ad un rischio addizionale del 2.8% (5).

Una corretta anamnesi porta poi a considerare le caratteristiche del dolore. La presenza di un dolore tipico piuttosto che atipico non ha nessun valore predittivo. Infatti il 40% dei pazienti con IMA si presenta con dolore atipico ed il 35% dei pazienti senza IMA si presenta con dolore cardiaco tipico. I pazienti con dolore irradiato ad entrambe le braccia sono coloro che hanno maggiore probabilità di avere un IMA (OR 7.1), ma ad esempio i pazienti con dolore toracico come sintomo principale presentano un OR di 2 analogo a quelli che si presentano con diaforesi. Un altro luogo comune che va sfatato è il criterio ex iuvantibus legato al sollievo del dolore con nitroglicerina. Uno studio retrospettivo ha dimostrato infatti un miglioramento dei sintomi nell'88% dei pazienti con dolore

cardiaco e nel 92% dei pazienti con dolore non cardiaco. Altro elemento da considerare con attenzione è che l'assenza di fattori di rischio non esclude l'ischemia cardiaca acuta come causa del dolore del paziente (6,7).

3. L'ECG è il singolo esame più importante nella valutazione del paziente con dolore toracico. Mc Carthy BD ha dimostrato che la metà degli IMA, che inizialmente non erano stati diagnosticati, erano legati ad una modesta capacità di lettura dell'ECG da parte degli operatori (8). La possibilità di poter esaminare altri tracciati precedenti può accelerare la diagnosi di IMA e prevenire ricoveri impropri nei pazienti con anomalie dell'ECG di base. Inoltre l'ECG iniziale non è sensibile per identificare le sindromi coronariche acute in quanto solo il 20-50% dei pazienti con IMA hanno modificazioni diagnostiche all'ECG. I fattori che possono più confondere un medico di emergenza nell'interpretazione di un ECG sono: aneurismi del ventricolo sinistro, IMA con sopraslivellamento atipico del tratto ST, ripolarizzazione precoce benigna, pericardite, IVS ed il BBSx. Altri elementi di notevole importanza nel migliorare la precisione diagnostica sono sia l'utilizzo di derivazioni addizionali (destre e posteriori) che il ricorso ad ECG seriati nel tempo (9) come raccomandato anche dalla linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (10).

4. Altro elemento importante è un corretto utilizzo dei marcatori biochimici di danno miocardico che comporta sia un'adeguata scelta del marcatore da utilizzare sia un'adeguata tempistica. Le troponine si rilevano nel siero 3-6 ore dopo una necrosi delle cellule miocardiche e rimangono elevate per 4-8 giorni. La troponina I ha una sensibilità del 50% entro le prime quattro ore dall'esordio dei sintomi ma sono positive in più del 95% dei pazienti con IMA otto ore dopo l'inizio dei sintomi. Dopo un IMA la mioglobina è rilevabile in 1-4 ore, raggiunge il picco a 6-9 ore e scompare in 12-24 ore; è sensibile ma non specifica per il muscolo cardiaco. Per questa ragione la mioglobina deve essere utilizzata con altri marcatori cardiaci e mai da sola. La normalità del CK-MB e delle troponine entro sei ore dall'inizio del dolore non esclude però un IMA. È necessario ripetere il test in DEA, a 3-6 ore e dopo un intervallo di 6-10 ore, dopo la prima determinazione, per escludere un danno miocardico acuto (11). È sempre opportuno ricordare che un valore elevato di troponina è espressione di danno cardiaco ma non necessariamente di danno ischemico (aumenta ad esempio nello scompenso cardiaco congestizio e nell'embolia polmonare). Nei pazienti con troponina negativa un valore di proteina c reattiva (PCR) normale identifica i pazienti a più basso rischio di eventi clinici dopo un follow-up a breve e a lungo termine. L'associazione di PCR, VES e troponina normale aumenta il valore predittivo negativo.

Altri marcatori sono in fase di valutazione quali la mieloperossidasi. È stato dimostrato nel CAPTURE trial (12) che la mieloperossidasi con un cutoff di 350 ..g/L presenta un HR 7.48 (95% CI, 1.98-28.29) nei pazienti con troponina T indosabile (cTnT; <0.01 ..g/L). Il problema è che la mieloperossidasi, essendo espressione di attivazione dei neutrofili e macrofagi, aumenta anche in molte altre situazioni quali le infezioni, l'infiammazione o le malattie infiltrative.

SCD40L è derivato dalle piastrine attivate e può fungere da trigger della reazione infiammatoria nelle cellule endoteliali attraverso lo stimolo alla secrezione di citochine e chemochine e quindi può essere considerato un precoce indicatore di instabilità di placca. È stato dimostrato che SCD40L in combinazione con la troponina I migliora la stratificazione del rischio per la mortalità e IMA non fatale.

Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A) appare utile nel valutare le SCA instabili ove i markers di necrosi, quali cTnI, non sono aumentati in quanto è stato dimostrato possa essere un marcatore indipendente di eventi ischemici. Numerosi studi sperimentali supportano il concetto che l'attivazione della fosfolipasi D (PLD) svolga un ruolo fondamentale nella destabilizzazione della placca determinando anche un aumento delle coline plasmatiche quali la whole-blood coline (WBCHO) e la colina plasmatica (PLCHO). WBCHO è un potente predittore di eventi coronarici in pazienti con cTnI indosabile.

L'ischemia miocardica determina una minore capacità dell'albumina di legare il cobalto e pertanto sono stati sviluppati sistemi per il suo dosaggio (ACB test). Il test presenta però una limitata specificità con molti falsi positivi. Il Placental Growth Factor (PIGF) svolge un ruolo fondamentale quale elemento espressione di instabilità della placca. E' inoltre dimostrato che l'inibizione del PIGF, determina una maggiore stabilità della placca, riducendo le manifestazioni cliniche coronariche (13). Nello studio CAPTURE si dimostra, con un modello multivariato, che le aumentate concentrazioni di cTnT ($p=0.03$), SCD40L ($p=0.002$) e PIGF ($p<0.001$) sono predittori indipendenti di morte o IMA a 30 giorni. Ma elemento ancora di maggiore interesse è che i pazienti negativi per cTnT, SCD40L e PIGF sono veramente a basso rischio di eventi cardiaci (nessun evento a 7 giorni, 2.1% a trenta giorni dalla presentazione in DEA) (12).

5. Una volta ottenuti questi elementi è possibile stratificare il rischio. Il Medical College of Virginia ha progettato un metodo pratico di stratificazione del rischio di sindrome coronaria acuta, utilizzando un approccio a cinque livelli. I pazienti del livello 1 includono quelli con sopraslivellamento del tratto ST che richiede una riperfusione d'emergenza. I pazienti del livello 2 (rischio elevato) hanno marcatori positivi, una elevazione transitoria del segmento ST, una depressione del tratto ST o una SCA nota con sintomi tipici. Questi pazienti richiedono il ricovero in terapia intensiva con un trattamento medico intensivo. I pazienti del livello 3 (rischio intermedio) hanno una probabilità moderata di angina instabile, sono asintomatici e non hanno un ECG diagnostico. I pazienti del livello 4 (basso rischio) hanno una bassa probabilità di angina instabile ed un ECG normale o non diagnostico. I pazienti del livello 5 hanno un dolore cardiaco che clinicamente non risulta di origine cardiaca. Sono i pazienti a rischio intermedio e basso, livello 3 e 4, che spesso devono essere sottoposti ad un supplemento di indagine con: test da sforzo, ecocardiogramma, scintigrafia miocardica (14).

Il test di esercizio graduale è il tipo di test di provocazione più semplice ed economico. Esso richiede che i pazienti raggiungano il 70-85% della frequenza cardiaca massimale prevista, di solito utilizzando un treadmill o una bicicletta ergometrica. La sensibilità è del 70%. I pazienti però con un basso rischio se presentato una prova da sforzo normale hanno un rischio consecutivo di eventi nel periodo successivo da due settimane a sei mesi molto basso. Per poter effettuare una prova da sforzo il paziente deve essere asintomatico, avere un ECG normale ed essere in grado sia di camminare su un treadmill sia di andare in bicicletta per raggiungere il 70-85% della frequenza cardiaca massima prevista (220-età) (15).

L'esame ecocardiografico anche con apparecchio portatile (Hand Carried Ultrasound – HCU) presenta una sensibilità del 100% per SCA, 93% di specificità, 71% di valore predittivo positivo e 100% di valore predittivo negativo. Limite della metodica è legata all'incapacità di discriminare se le alterazioni di motilità di parete sono legate all'ischemia in corso o a precedenti eventi ischemici. Inoltre la sensibilità di HCU per identificare alterazioni di motilità correla con le dimensioni dell'area ischemica. L'area di ischemia deve essere di dimensioni tali da determinare un'alterazione della motilità di parete. I pazienti con ischemia non transmurale (ad esempio ischemia subendocardica) possono non presentare alterazione della cinetica. E' stato dimostrato che per interessare la motilità di parete deve essere coinvolto più del 20% dello spessore del miocardio (16). L'ecocardiogramma da stress con dobutamina permette di condurre la frequenza cardiaca nell'ambito stabilito e di valutare le anomalie inducibili della motilità della parete. La sensibilità dell'ecocardiogramma da stress è superiore all'85%. I pazienti a basso rischio con un ecocardiogramma da stress negativo hanno una percentuale inferiore all'1% di IMA e morte cardiaca nell'anno seguente (17).

Lo studio per immagini della perfusione miocardica possono essere effettuati con composti rapidamente assunti dal tessuto miocardico vitale. Gli isotopi non sono assorbiti dal miocardio lesionato in modo irreparabile o morto, ed il miocardio ischemico dimostra in modo tipico un ritardo nella captazione del tracciante. Le immagini si ottengono in due fasi, a riposo e dopo un esercizio o uno stress farmacologico, il che richiede fino a sei ore per ottenere tutte e due le serie di

immagini. Gli studi per immagine di perfusione nucleare riportano una sensibilità per la SCA superiore al 90% (18), quantificando le dimensioni dell'infarto e predicono la necessità di rivascularizzazione. Altro dato di notevole importanza è il significato prognostico. Iskander et al, hanno revisionato 14 studi, che includevano oltre 12.000 pazienti, ed hanno trovato una percentuale di eventi pesanti (morte o IMA) ad un anno dopo una scintigrafia nucleare normale pari all'0-1,8%(19).

Alcuni autori (20) propongono di effettuare una scintigrafia miocardica di perfusione in DEA dopo la stratificazione del rischio prima dell'esito dei markers di necrosi. Ad esempio è stato dimostrato in pazienti di livello 4 che l'utilizzo precoce di questa metodica permetteva una migliore e più accurata diagnosi con un periodo di degenza ospedaliera inferiore. Non solo ma si dimostrava anche un minore e più accurato ricorso a coronarografie che determinava un impiego delle procedure di rivascularizzazione maggiore ma più appropriato. Tutto questo senza un aumento dei costi in quanto è soprattutto la durata della degenza a condizionare l'entità della spesa. E' stato anche dimostrato che nei pazienti non sottoposti ad un test provocativo da stress l'incidenza nel follow-up di IMA non fatale e la mortalità erano superiori rispetto a coloro che eseguivano rapidamente una scintigrafia miocardica. Shoyet et al hanno dimostrato che i pazienti dimessi con uno studio da stress normale ritornarono in DEA entro tre mesi nel 4% ma nessuno presentò un IMA a differenza di coloro che presentavano un test alterato che si ripresentarono nel 19% e cinque con un IMA (21).

Bibliografia.

1. Pope H, Aufderheide TP, Ruthazer R et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70
2. Magrid DJ, Rumsfeld JS, Masoudi FA. Chest Pain in the Emergency Department. In Search of the Holy Grail. *Ann Emerg Med* 2004;44:575-76
3. Kontos MC, Jesse RL. Evaluation of the Emergency Department Chest Pain Patient. *Am J Cardiol* 2000;85:32B-39B
4. Christenson J, Innes G, McKnight D et al. Safety and efficiency of emergency department assesment of chest discomfort. *CMAJ* 2004;170(12):1803-7
5. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1974;300(24):1350-8
6. Lee TH, Cook EF, Weisberg M et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985;145(1):65-9
7. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GU et al. The rational clinical examination. Is the patients having a myocardial infarction? *JAMA* 1998 Oct 14;280(14):1256-63
8. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB et al. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993;22(3):579-82
9. Brady WJ, Perron AD, Chan T. Electrocardiographic ST-segment elevation: correct identification of acute myocardial infarction (AMI) and non-AMI syndromes by emergency physicians. *Acad Emerg Med* 2001;8(4): 349-60
10. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AI et al. Pratical Implementation of the Guidelines for Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2005;46:185-97
11. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:321-37
12. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T et al. Myeloperoxidase serum levels predicts risk in patients with coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5
13. Apple FS, Wu A, Mair J et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry* 2005;51(5):810-24
14. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of chest pain patients. *Ann Emerg Med* 1997;29(1):116-25

15. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1995;91(1):54-65
16. Atar SA, Feldman A, Darawshe A et al. Utility and Diagnostic Accuracy of Hand-Carried Ultrasound for Emergency Room Evaluation of Chest Pain. *Am J Cardiol* 2004;94:408-9
17. Marwick TH, Metha R, Arheart K et al. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):83-90
18. Fesmire FM, Hughes Ad, Stout PK et al. Selective dual nuclear scanning in low-risk patients with chest pain to reliably identify and exclude acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2001;38(3):207-15
19. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):57-62
20. Kontos MC, Sdhmidt KL, McCue M et al. A comprehensive strategy for the evaluation and triage of chest pain patients: a cost comparison study. *J Nucl Cardiol* 2003;10:284-90
21. Shoyeb A, Bokhari S, Sullivan J et al. Value of Definitive Diagnostic Testing in the Evaluation of Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Am J Cardiol* 2003;91:1410-14