

# Rassegne

## La gestione del dolore toracico acuto in Pronto Soccorso. La realtà attuale, le prospettive future, i punti controversi

Pietro Tanzi<sup>1</sup>, Francesco Pelliccia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servizio Centrale di Cardiologia e Pronto Soccorso Cardiologico, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma,

<sup>2</sup>U.O.C. di Emodinamica, A.O. San Filippo Neri, Roma

### Key words:

Acute coronary syndromes;  
Angina pectoris;  
Chest pain;  
Chest Pain Unit.

Acute chest pain is one of the most common symptoms in emergency departments. Immediate assessment is mandatory on arrival in order to ensure the appropriate care.

Diagnostic work-up should be based on conventional tools, i.e. clinical presentation, physical examination, electrocardiogram, as well as on modern information, i.e. biochemical markers of myocardial damage or provocative tests. Firstly, physicians should assess the likelihood that signs and symptoms have a cardiac origin secondary to coronary artery disease. Afterwards, the risk for ischemic complications should be stratified. To this end, several scores have been derived from clinical trials in order to improve prediction of outcome. Also, use of critical pathways can improve guideline adherence.

In the "real world", a variety of barriers to optimal management of acute chest pain still exists. An agreement on specific protocols is often difficult to achieve between different specialties. Also, no official guidelines on low-risk chest pain patients or patients with non-cardiac chest pain are available. Finally, the minimal data set of diagnostic tools that should be applied in case of acute chest pain in any emergency setting is still lacking.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (3): 165-175)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 4 agosto 2005;  
nuova stesura il 15  
novembre 2005; accettato  
il 22 novembre 2005.

### Per la corrispondenza:

Dr. Pietro Tanzi

Servizio Centrale  
di Cardiologia e Pronto  
Soccorso Cardiologico  
A.O. San Camillo-  
Forlanini  
Circonvallazione  
Gianicolense, 87  
00152 Roma  
E-mail:  
pietro.tan@libero.it

### Il dolore toracico acuto: le dimensioni del problema, le possibili cause

Il dolore toracico acuto è uno dei più frequenti sintomi riportati dai pazienti che si presentano in Pronto Soccorso (PS) o nel Dipartimento di Emergenza-Accettazione (DEA)<sup>1</sup>. Già oltre 10 anni fa, nel 1991, un'inchiesta dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)-Lombardia condotta in 13 ospedali indicava che gli interventi per problemi cardiologici erano il 7% di tutti gli interventi del DEA e che in oltre la metà dei casi (4%) il motivo della richiesta di soccorso cardiologico era il dolore toracico. Questi numeri sono rimasti costanti anche negli anni 2000. Nel 2004, ad esempio, i pazienti con dolore toracico giunti al DEA dell'Ospedale San Camillo di Roma sono stati il 6.4% del totale degli accessi urgenti (5.1% nel 2000)<sup>2</sup> e di questi ben il 43.8% sono stati ricoverati<sup>2</sup> (Tabella 1).

Per quanto concerne la distribuzione dell'eziologia<sup>3</sup>, le varie forme di sindrome coronarica acuta costituiscono nel loro insieme fino al 30% dei casi di dolore toracico acuto

che si presentano in PS<sup>1</sup>. Tra le altre possibili cause vanno sempre ricordate quelle non coronariche potenzialmente letali, come ad esempio la dissezione aortica e la malattia tromboembolica polmonare<sup>2</sup> (Tabella 1).

### La valutazione iniziale: il triage

La prima valutazione del paziente con dolore toracico è affidata ad un *triage* infermieristico<sup>4</sup> attuato da personale addestrato ad identificare, applicando specifiche tavole di stima della prognosi, le situazioni cliniche ad alto rischio di vita attribuendo un differente codice cromatico d'urgenza per indicare la priorità con cui il malato sarà sottoposto all'attenzione del medico. Per convenzione, la presenza del sintomo "dolore toracico" impone l'attribuzione del codice giallo o rosso e l'esecuzione e la valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG) entro 10 min<sup>5</sup>.

Il principale obiettivo delle varie componenti del *triage* è la riduzione dei sensibili ritardi nella diagnosi e nella terapia che possono verificarsi anche dopo l'arrivo del paziente con dolore toracico in ospedale. A

**Tabella 1.** Diagnosi poste nei pazienti con dolore toracico acuto giunti al Dipartimento di Emergenza-Accettazione dell'Ospedale San Camillo di Roma nel 2004.

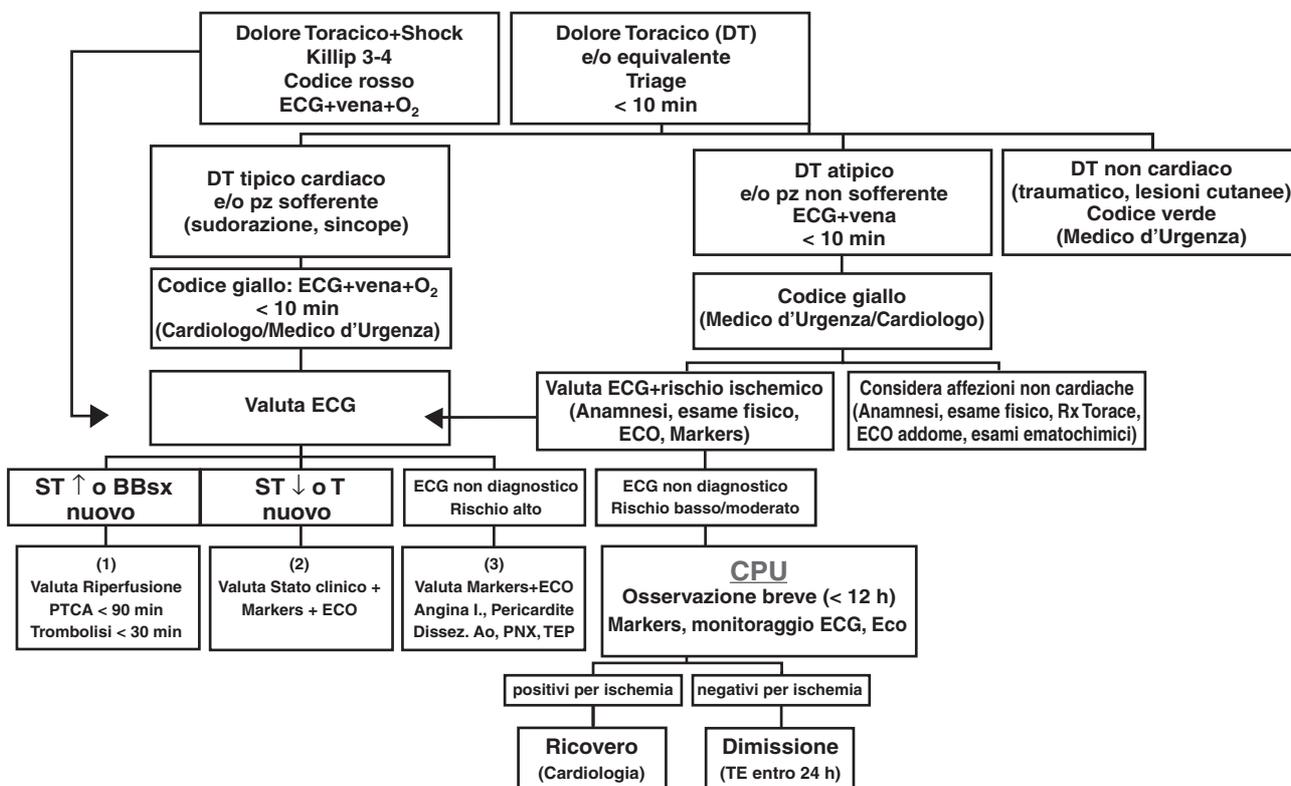
Diagnosi	Pazienti afferiti	Pazienti ricoverati
Infarto miocardico acuto	372 (6.9%)	357 (14.9%)
Angina	387 (7.2%)	328 (13.8%)
Pleurite	205 (3.8%)	178 (7.5%)
Pericardite	37 (0.6%)	26 (1.1%)
Aneurisma aortico	37 (0.6%)	32 (1.4%)
Embolia polmonare	49 (0.9%)	46 (1.9%)
Dolore toracico non cardiaco	4359 (80%)	1419 (59.5%)

questo proposito, il Documento di Consenso europeo sulla gestione del dolore toracico ha fornito raccomandazioni proprio su come valutare i pazienti e su quando iniziare le terapie più appropriate<sup>5</sup>. Anche secondo le linee guida sull'attacco cardiaco<sup>6</sup>, per ridurre al massimo i ritardi intraospedalieri è determinante il lavoro del personale infermieristico che dopo il *triage* del paziente con dolore toracico, deve registrare di routine un ECG e portarlo subito al medico per la refertazione, istituire un accesso venoso e fare un prelievo ematico per i test di laboratorio. Così organizzato, il *triage* è altamente efficace. È quanto dimostrato nel 2002 in uno studio di confronto tra decisioni basate sull'applicazio-

ne di protocolli infermieristici e il *triage* effettuato da medici di PS, internisti e cardiologi. I dati sono senza dubbio sorprendenti, visto che le indicazioni dei sanitari nel diagnosticare correttamente una sindrome coronarica acuta sono state meno sensibili (85 vs 96%) e meno specifiche (38 vs 41%) rispetto a quelle scaturite dagli algoritmi prognostici cardiaci<sup>7</sup>.

### Gli strumenti disponibili per la diagnosi e la stratificazione

Diagnosi e stratificazione del rischio precoci sono della massima importanza per almeno due motivi: per la programmazione del trattamento più tempestivo e idoneo (invasivo o conservativo) e per la scelta del reparto di degenza più appropriato (unità coronarica, degenza ordinaria, eventuale unità di valutazione del dolore toracico). Contrariamente a quanto avveniva in passato, quando la ricerca della definizione diagnostica precedeva e spesso prescindeva dalla stratificazione del rischio, oggi si tende a riunire queste due fasi, in quanto è dimostrato che il livello del rischio costituisce una guida determinante delle decisioni operative e può innescare percorsi accelerati nei casi più gravi. Per costruire questi algoritmi (Figura 1) si usano sia strumenti antichi, ma insostituibili anche nella medicina moderna, come l'anamnesi, l'esame fisico, l'ECG e la ra-



**Figura 1.** Algoritmo per la diagnosi e stratificazione del dolore toracico acuto applicato all'Ospedale San Camillo di Roma. BBsx = blocco di branca sinistro; CPU = Chest Pain Unit; ECG = elettrocardiogramma; ECO = ecocardiogramma; PNX = pneumotorace; PTCA = angioplastica coronarica; TE = test ergometrico; TEP = malattia tromboembolica polmonare.

diografia del torace, che strumenti più moderni e sofisticati, come la ricerca dei marker di necrosi, l'ecocardiogramma ed i test provocativi.

### **I dati clinici**

La storia clinica con l'analisi dei principali fattori di rischio e l'attenta valutazione dei sintomi, associate all'esame fisico del paziente, sono di fondamentale importanza nella fase iniziale del processo diagnostico. Ad esempio, nell'ACI-TIPI Project<sup>8</sup> è stato dimostrato che l'associazione di età avanzata, sesso maschile e sintomatologia anginosa tipica aumentava esponenzialmente la possibilità che il paziente avesse una sindrome coronarica acuta. Anche i sintomi da attivazione adrenergica, spesso associati, e l'esame fisico possono essere di aiuto nell'identificare i pazienti a più alto rischio di eventi. Nessuna caratteristica del dolore toracico è invece in grado di definire la probabilità di malattia cardiaca. Malgrado ciò, tutti i medici con esperienza di PS conoscono bene i criteri di valutazione del corteo sintomatologico nel paziente con dolore toracico ben fotografati dal Multicenter Chest Pain Study<sup>9</sup>, in cui una sindrome coronarica acuta veniva diagnosticata nel 22% dei pazienti che si presentavano con dolore toracico continuo di tipo urente, nel 13% dei pazienti con dolore toracico a tipo pleuritico, ma solo nel 7% dei pazienti il cui dolore toracico era riprodotto dalla palpazione toracica.

### **L'elettrocardiogramma**

L'ECG rappresenta lo strumento più semplice ed efficace nelle prime fasi del percorso diagnostico. In caso di infarto miocardico acuto, infatti, la decisione di ri-perfondere un paziente si fonda solo sulla presentazione clinica e il tipico reperto del tratto ST. Di converso, in assenza di alterazioni dell'ECG compatibili con ischemia, il rischio di infarto è solo del 4% tra i pazienti con storia di cardiopatia ischemica e del 2% in caso di anamnesi negativa. I limiti dell'ECG standard sono legati alla relativa latenza della comparsa delle alterazioni e alla non ottimale sensibilità e specificità, per cui l'interpretazione deve essere sempre molto prudente e richiede non di rado una specifica competenza. Quando il primo tracciato è "non diagnostico"<sup>10</sup>, è assolutamente necessario registrare ECG seriati o, preferibilmente, fare ricorso al monitoraggio continuo dell'ECG a 12 derivazioni, in grado soprattutto nei pazienti con dolore toracico acuto a basso rischio di fornire informazioni diagnostiche e prognostiche aggiuntive identificando il sottogruppo che presenta una peggiore prognosi intraospedaliera<sup>11,12</sup>.

### **I marker di danno miocardico**

Il parametro ematochimico ideale dovrebbe essere presente nel miocardio in alte concentrazioni, non essere dosabile in altri tessuti e nel siero, essere rilasciato rapidamente in circolo dopo un danno miocardico, e persistere nel sangue per un tempo sufficiente a fornire una

"finestra" diagnostica adeguata. La creatinichinasi (CK) totale e il suo isoenzima MB, enzimi citoplasmatici rilasciati in caso di morte cellulare, non hanno specificità e sensibilità elevate per la diagnosi di miocitolisi<sup>13</sup>. Proprio per ovviare a tale limitazione, negli ultimi anni si è diffuso nei laboratori l'impiego di anticorpi monoclonali specifici per l'isoenzima MB consentendo così la determinazione del cosiddetto "CK-MB massa", vale a dire della concentrazione proteica dell'enzima<sup>13</sup>. Oltre ad essere rapida e di facile impiego anche in urgenza, la misura del CK-MB massa è dotata di specificità praticamente assoluta per la CK-MB e di una sensibilità analitica < 1 µg/l che consente quindi di evidenziare anche variazioni minime della concentrazione plasmatica dell'isoenzima in caso di danni cardiaci di limitata estensione<sup>14</sup>. Ciononostante, neppure il CK-MB massa consente di rilevare danni di modesta entità, quali i cosiddetti "microinfarti", che possono invece essere correttamente identificati solo grazie alle troponine<sup>15</sup>.

Le troponine I e T cardiache hanno un'elevata specificità e sensibilità nell'identificazione della lisi miocellulare, non sono presenti nel siero di soggetti sani e consentono di diagnosticare anche gradi minori di necrosi in quanto il valore cut-off per indicare un danno miocardico è posto solo alcune unità sopra il livello di rumore del test<sup>16</sup>. Le troponine T ed I sono codificate da differenti geni nel muscolo cardiaco, nel muscolo scheletrico a fibre rosse e nel muscolo scheletrico a fibre bianche. Ciò spiega perché questi marker siano molto specifici nell'identificare il danno o la morte della miocellula cardiaca rispetto alla "vecchia" isoforma della CK-MB, della latticodeidrogenasi e della mioglobina<sup>17</sup>. Dopo un danno miocardico, i livelli di troponina aumentano rapidamente (4-6 h) nello stesso intervallo di tempo impiegato dal CK-MB ma rimangono elevati molto più a lungo (circa 10 giorni). Le troponine hanno addirittura determinato la revisione dell'inquadramento fisiopatologico della sindrome coronarica acuta nell'ultimo decennio, spingendo a modificare la definizione stessa di infarto miocardico.

I marker di necrosi miocardica non mancano però di limitazioni. Non solo sono spesso impiegati in modo tutt'altro che ottimale<sup>18</sup>, ma soprattutto il loro ruolo è ridimensionato quando il prelievo è effettuato entro le prime 2 h dall'insorgenza dei sintomi a causa del ritardo della comparsa in circolo e dei tempi di laboratorio. Tuttavia, il loro vero limite è rappresentato dal fatto che non aumentano in caso di semplice ischemia miocardica, proprio quella che si vorrebbe identificare con sicurezza in caso di dolore toracico acuto. Ciò spiega perché un ampio spettro di potenziali indicatori biochimici di ischemia miocardica sia attualmente in corso di valutazione<sup>19,20</sup>. Si tratta di marker di infiammazione come la proteina C reattiva<sup>21</sup> e il sCD-40L<sup>22</sup>, delle molecole di adesione vascolare<sup>23</sup>, di sostanze come le metalloproteinasi (in particolare la *pregnancy-associated plasma protein-A*)<sup>24</sup> presente nelle placche ateromasi-

che instabili, o l'*ischemia modified albumin*<sup>25</sup>, una forma di albumina modificata dall'ischemia. Interessanti prospettive si aprono anche per il peptide natriuretico di tipo B<sup>26-28</sup>, che aumenta prima ed indipendentemente dalla necrosi verosimilmente per lo stress emodinamico generato dall'ischemia transitoria. Sebbene sia prematuro proporre l'uso routinario dei nuovi indici ematochimici visto che non appaiono al momento superiori alle troponine<sup>29</sup>, è stato espresso un ragionevole ottimismo circa la possibilità di utilizzare al più presto un approccio multimarker accanto agli altri strumenti già consolidati<sup>19,20</sup>.

### **L'ecocardiogramma**

L'indicazione ad eseguire un ecocardiogramma nei pazienti con dolore toracico resta nella pratica clinica estremamente eterogenea. Nei pazienti a basso rischio, in particolare, non c'è accordo unanime sull'utilità di un ecocardiogramma di routine prima di decidere se ricoverare o dimettere il paziente. Secondo le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association<sup>30</sup>, in caso di dolore toracico è indicato eseguire un ecocardiogramma per escludere una valvulopatia, una pericardite, una cardiomiopatia o una dissezione aortica. L'ecocardiografia in PS è invece meno utile quando è evidente un'eziopatogenesi extracardiaca o quando l'ECG è già chiaramente indicativo di ischemia o infarto miocardico. Tuttavia l'ecocardiogramma mantiene un elevato potere predittivo negativo particolarmente quando eseguito in corso o a breve distanza da un episodio di dolore toracico acuto e inoltre fornisce informazioni irrinunciabili nella diagnosi differenziale con le altre grandi patologie cardiovascolari del torace<sup>31</sup>. In una serie consecutiva di 100 pazienti con dolore toracico studiati presso il PS dell'Ospedale San Camillo, gli ultrasuoni hanno reso possibile l'immediata diagnosi di infarto miocardico in 4 casi con alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche, di dissezione aortica in 4 pazienti su 100 (4%), di pericardite con versamento in altri 4 casi (4%), e di trombosi di protesi valvolare meccanica in un ulteriore paziente (1%)<sup>32</sup>. Recentemente, infine, è stata dimostrata l'utilità dell'ecocontrastografia nel differenziare direttamente nel PS il dolore toracico ischemico da quello non ischemico<sup>33-35</sup>, al punto che ne è stata ipotizzata l'integrazione negli algoritmi di valutazione rapida del dolore toracico acuto<sup>35</sup>.

### **Test provocativi di ischemia miocardica**

Una grande mole di studi ha ormai chiaramente dimostrato che i pazienti ricoverati per dolore toracico acuto e tipizzati come "a basso rischio" possono essere dimessi direttamente dal PS/DEA anche dopo 6-12 h di osservazione a condizione che siano sottoposti a test provocativo di ischemia miocardica e che questo risulti nei limiti della norma.

Per quanto riguarda il tipo di *stressor*, la maggior parte dei protocolli impiega il diffuso test da sforzo al cicloergometro o al treadmill<sup>36</sup>. In alcuni Istituti, tutta-

via, viene effettuata di routine prima della dimissione una stratificazione prognostica del rischio coronarico, effettuando al posto di un test da sforzo, un eco-stress o una scintigrafia miocardica con tallio-201 o sestamibi.

Il valore diagnostico e prognostico della scintigrafia nei pazienti con ECG e marker non diagnostici è stato largamente studiato<sup>37</sup>. I numerosi studi ne hanno però concordemente evidenziato i limiti dovuti soprattutto alle difficoltà logistiche, come la limitata disponibilità di strutture di medicina nucleare o il problema di iniettare il tracciante radioattivo nell'area del DEA e alle limitazioni legate ai falsi positivi o alla ridotta specificità del risultato in caso di precedenti infarti o alterazioni dell'ECG a tipo blocco di branca sinistro. Il ruolo della scintigrafia rimane però importante nei pazienti in cui la stratificazione operata nel periodo di osservazione nel DEA attraverso determinazioni seriate di ECG e dei marker non evidenzia alterazioni ischemiche certe, ma permanga una probabilità di alto rischio in base al profilo clinico. Si tratta di particolari categorie, come i diabetici, le donne e i pazienti con coronaropatia nota, specie se con precedente infarto miocardico o già sottoposti ad angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico, nei quali è cruciale escludere un'ischemia inducibile utilizzando test provocativi.

Di recente anche l'eco-stress ha dimostrato di offrire informazioni preziose alla valutazione rapida del dolore toracico acuto. È quanto dimostrato dal trial italiano SPEED nel quale l'eco-dipiridamolo o l'eco-dobutamina sono risultati fattibili, sicuri ed efficaci per la stratificazione precoce dei pazienti giunti in PS, mostrando un valore predittivo negativo del 98.8% per tutti gli eventi<sup>38</sup>. Risultati altrettanto favorevoli sono stati di recente riportati anche in uno studio di Conti et al.<sup>37</sup> che hanno confrontato l'ecocardiografia da sforzo con la scintigrafia da sforzo riportando che l'eco-stress ha avuto maggiore accuratezza diagnostica, migliore specificità e più alto valore predittivo positivo dell'indagine nucleare, riducendo il numero di coronarografie non necessarie.

### **Criteri per la diagnosi differenziale e la stratificazione**

Le informazioni desumibili dai dati clinici e strumentali descritti possono essere integrate efficacemente in criteri utili per stabilire in prima istanza la probabilità che il sintomo "dolore" sia di natura coronarica e successivamente il rischio incombente di eventi maggiori.

#### **La probabilità di origine ischemica del dolore toracico acuto**

Lo snodo principale nel processo gestionale dei pazienti che si presentano in PS con dolore toracico è la valutazione della probabilità di essere affetti da cardiopatia ischemica, processo che richiede grande esperienza e sensibilità, e la capacità di interpretare i dati strumentali

li iniziali (ECG e marcatori) alla luce dei dati anamnestici e del quadro clinico di presentazione. Questo aspetto è spesso trascurato sia dalle varie linee guida di diagnosi e cura del dolore toracico sia nella pratica clinica dove l'attenzione viene spesso focalizzata solo sulla lettura dei tracciati elettrocardiografici o sulla rapidità con cui i laboratori di analisi sono in grado di determinare i valori di troponina<sup>39</sup>. La stima della probabilità di cardiopatia ischemica dovrebbe invece rappresentare un perno attorno al quale condizionare qualsiasi scelta operativa in PS. È quanto proposto dalle ormai "storiche" raccomandazioni promulgate nel 1994 dalla Agency for Health Care Policy and Research<sup>40</sup> e reiterate in un recentissimo aggiornamento delle linee guida americane

sull'angina instabile e l'infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST, dove viene ribadito che i medici di medicina d'urgenza devono inizialmente determinare la probabilità che il paziente con dolore toracico acuto abbia una sindrome coronarica acuta<sup>41</sup>. A questo fine, le linee guida forniscono un'apposita tabella (Tabella 2) che riassume i sintomi e i segni che indicano la probabilità (alta, intermedia, bassa) che ci si trovi di fronte a una sindrome coronarica acuta secondaria ad aterosclerosi coronarica. E per ottimizzare questo processo cruciale, il recente documento americano sull'implementazione pratica delle raccomandazioni è giunto ad elencare i parametri da valutare in PS all'arrivo del paziente con dolore toracico acuto (Tabella 3).

**Tabella 2.** Elenco dei sintomi e segni che indicano la probabilità (alta, intermedia, bassa) che ci si trovi di fronte a una sindrome coronarica acuta secondaria a cardiopatia ischemica.

Caratteristiche	Alta probabilità	Probabilità intermedia	Bassa probabilità
Anamnesi	Dolore toracico analogo ai precedenti Storia di infarto miocardico acuto	Dolore toracico come sintomo principale Età > 70 anni Sesso maschile Diabete mellito	Recente uso di cocaina
Obiettività	Insufficienza mitralica Ipotensione Edema polmonare	Vasculopatia periferica	Dolore toracico riprodotto dalla palpazione
ECG	Slivellamento (> 0.5 mm) del tratto ST Inversione onda T	Onde Q patologiche Anomalie ST-T già note	Onda T piatta o invertita ECG normale
Marker cardiaci	Aumento di CK-MB o delle troponine	Normali	Normali

CK = creatin chinasi; ECG = elettrocardiogramma. Da Heesch et al.<sup>24</sup>, modificata.

**Tabella 3.** Elenco dei parametri da valutare all'arrivo in ospedale del paziente con dolore toracico acuto per stratificarne il rischio a breve termine.

Caratteristiche	Alto rischio	Rischio intermedio	Basso rischio
Anamnesi	Sintomi ischemici nelle precedenti 48 h	Infarto pregresso Patologia cerebrovascolare Vasculopatia periferica Uso di aspirina	
Caratteristiche del dolore toracico acuto	Dolore toracico prolungato a riposo (> 20 min)	Angina prolungata (> 20 min) Angina a riposo (> 20 min) Angina sensibili ai nitrati	Angina di nuova insorgenza (< 2 settimane) Angina di breve durata (< 20 min)
Obiettività	Edema polmonare Ipotensione Bradycardia o tachycardia Età > 75 anni	Età > 70 anni	
ECG	Slivellamento transitorio del tratto ST (> 0.5 mm) durante dolore Blocco di branca di nuova insorgenza Tachycardia ventricolare sostenuta	Inversione onda T Onde Q patologiche	Normale Invariato durante dolore toracico
Marker cardiaci	Aumentati (troponine > 0.1 ng/ml)	Lievemente aumentati (troponine < 0.1 ng/ml)	Normali

ECG = elettrocardiogramma. Da Heesch et al.<sup>24</sup>, modificata.

Ma linee guida a parte, nella realtà quotidiana sarebbe impensabile affidare qualsiasi decisione solo ai dati elettrocardiografici o al riscontro di una troponina negativa<sup>42</sup>. Quando il paziente con dolore toracico acuto ha una storia di pregresso infarto miocardico, oppure è stato sottoposto in precedenza a rivascolarizzazione miocardica, o se è diabetico o comunque ha un'alta probabilità di avere un'aterosclerosi coronarica non è prudente la dimissione, ma piuttosto è necessario richiedere il ricovero e intraprendere un tempestivo iter diagnostico aggressivo al fine di escludere con certezza l'origine cardiaca del dolore toracico.

### **Il "rule out"**

Nella pratica clinica, solo il 15-20% dei pazienti che si presentano in PS/DEA per un dolore toracico acuto presentano segni elettrocardiografici o ematochimici di danno ischemico<sup>43</sup>. Da sempre, quindi, per i medici di medicina d'urgenza il vero problema non consiste tanto nell'identificare questa minoranza di casi, ma piuttosto nel differenziare correttamente quel 30-35% di pazienti con dolore di probabile origine cardiaca (che devono essere trattenuti in ospedale) dal restante 50% di casi in cui i sintomi sono di natura non cardiaca e che quindi possono essere rapidamente rimandati a casa<sup>43</sup>.

Purtroppo la forbice tra dimissione impropria per mancata diagnosi e ricovero inutile è molto stretta: un paziente con infarto miocardico acuto non riconosciuto, e quindi erroneamente dimesso dal PS, presenta una mortalità a breve termine di circa il 25%, pari al doppio di quella attesa in caso di ricovero<sup>44,45</sup>, con implicazioni medico-legali facilmente intuibili<sup>46</sup>. D'altra parte il ricovero di un paziente a basso rischio per infarto miocardico o la collocazione in strutture non appropriate determina un inutile aumento dei costi, proprio in un periodo in cui la spesa sanitaria deve essere contenuta<sup>17</sup>.

Queste riflessioni rendono conto del perché negli ultimi anni un gran numero di ricerche sia stato dedicato proprio all'identificazione di protocolli di "rule out" che consentano una dimissione rapida e sicura dei pazienti direttamente dal PS/DEA. È quanto originariamente proposto da Gaspoz et al.<sup>47</sup> e successivamente meglio definito da numerosi altri gruppi<sup>48-50</sup>. Tutti questi studi hanno sottolineato l'efficacia della strategia di dimettere i pazienti con dolore toracico acuto che non presentano anomalie elettrocardiografiche o enzimatiche durante un breve periodo di osservazione di 6-12 h<sup>48</sup>. Anche se questo approccio resta largamente utilizzato in tutti i PS o DEA, la sua validità è però condizionata da un corretto *triage* iniziale<sup>51</sup> e dall'esecuzione pre-dimissione di un test ergometrico per dimostrare che non vi sia davvero ischemia miocardica<sup>39</sup>.

### **Gli score di rischio**

Una volta definita la probabilità di sindrome coronarica acuta, è necessario identificare rapidamente i pazienti ad alto rischio di complicanze ischemiche mag-

giori. Questa seconda stratificazione si realizza in modo efficace utilizzando nomogrammi e score di rischio<sup>52</sup>. Numerosi studi hanno messo in relazione le caratteristiche demografiche, cliniche ed elettrocardiografiche con l'incidenza di morte o infarto miocardico acuto. Tali correlazioni hanno consentito l'elaborazione di veri e propri punteggi del rischio, come il TIMI risk score<sup>53</sup>, che tengono conto di alcuni elementi semplici da raccogliere: età, sesso, fattori di rischio, caratteri e frequenza del dolore, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, segni di insufficienza cardiaca, alterazioni dell'ECG e dei marker<sup>39</sup>.

Che l'uso degli score sia cruciale per una corretta stratificazione del rischio dei pazienti con dolore toracico acuto è emerso in un recente lavoro di Gombert-Maitland et al.<sup>51</sup>, i quali hanno riscontrato nell'ambito del Registro GUARANTEE una profonda inappropriata delle indicazioni a procedure invasive di rivascolarizzazione, che nell'analisi condotta *a posteriori* sono risultate richieste paradossalmente più di frequente nei pazienti che non ne avevano bisogno perché con basso punteggio TIMI.

### **Gli algoritmi di diagnosi differenziale**

Qual è il destino successivo del paziente con dolore toracico acuto dopo averne stimato la probabilità di malattia coronarica e averne stratificato il rischio? Sin dai primi anni '80, sono stati sviluppati negli Stati Uniti numerosi algoritmi di trattamento per i pazienti che si presentano in PS con dolore toracico acuto. Il più autorevole e diffuso protocollo è stato per molti anni quello del Brigham and Women's Hospital di Boston<sup>54</sup>, mentre ora non vi è in pratica istituzione cardiologica statunitense o europea che non abbia proposto un proprio iter diagnostico-terapeutico in caso di dolore toracico acuto.

Partendo dall'osservazione che le varie forme di sindrome coronarica acuta sono nettamente prevalenti rispetto alle altre patologie gravi, si può ipotizzare un algoritmo decisionale che preveda in primo luogo l'identificazione dei pazienti con infarto miocardico acuto, in secondo luogo la valutazione della probabilità di cardiopatia ischemica e il rischio di eventi acuti nei soggetti senza evidenza di necrosi miocardica e infine la ricerca delle altre patologie non coronariche che richiedono interventi di emergenza/urgenza. È questo il caso dei pazienti a bassa probabilità di cardiopatia ischemica e senza segni elettrocardiografici di ischemia, ma con compromissione emodinamica o perdita di coscienza, con dolore intenso e protratto, che devono essere valutati con estrema urgenza secondo protocolli accelerati che prevedono l'utilizzo di tecniche di indagine più sofisticate (tomografia computerizzata, ecocardiografia transesofagea, scintigrafia polmonare, ecc.).

Il sottogruppo che ha un'alta probabilità di essere affetto da cardiopatia ischemica (ad esempio per età, fattori di rischio o storia clinica), ma che però all'arrivo in ospedale presenta solo indici di basso rischio di

avere una sindrome coronarica acuta (ad esempio perché il dolore toracico è atipico) è proprio quello che presenta le maggiori difficoltà ai fini decisionali. Questi pazienti dovrebbero essere osservati in PS, o preferibilmente in un'unità dedicata al dolore toracico con monitoraggio elettrocardiografico continuo e controllo seriato della curva enzimatica (almeno ogni 3 h). Se l'osservazione di tali pazienti risulta normale a 12-24 h, è indicato eseguire un test provocativo di ischemia con la possibilità di dimissione se negativo. Alternativamente, se il follow-up mostra alterazioni cliniche/strumentali indicative di ischemia, i pazienti devono essere trasferiti in terapia intensiva o nel reparto più idoneo a proseguire l'iter diagnostico-terapeutico.

### **Le “critical pathways”**

Al fine di codificare e verificare i modelli gestionali stabiliti in ogni singola Istituzione, negli ultimi anni si sono affermate e diffuse le cosiddette “critical pathways” che elencano i parametri clinici e diagnostici da rilevare in ogni caso di dolore toracico acuto<sup>55</sup>. L'efficacia di questo approccio è stata da anni collaudata negli Stati Uniti, ma anche in Italia sono stati dimostrati i vantaggi dell'adozione di tali strumenti soprattutto nella gestione dell'infarto miocardico e del dolore toracico acuto in PS. Con l'impiego di specifici “critical pathways” è stata infatti osservata una maggiore percentuale di ri-perfusioni, la riduzione degli eventi avversi e della mortalità totale, l'accorciamento degli intervalli “door-to-needle” e “door-to-balloon” e la diminuzione della durata del ricovero<sup>56</sup>.

Più in generale, le “critical pathways” costituiscono uno strumento per migliorare l'aderenza alle linee guida e/o ai protocolli decisi da ogni singolo centro ospedaliero. Così facendo si soddisfano le recentissime raccomandazioni di aumentare l'uso di strategie di trattamento basate sulla medicina dell'evidenza, migliorando così la qualità di cura e la prognosi dei pazienti che si presentano con dolore toracico acuto. Questo punto è cruciale soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti con dolore toracico che presentano tradizionalmente un rischio aumentato e che sono solitamente più difficili da gestire, come le donne, i diabetici e gli anziani. In un recente studio è stato dimostrato che utilizzando le “critical pathways” si migliora in modo significativo l'accuratezza diagnostica per infarto miocardico e la prognosi di questi pazienti, e si evita che essi vengano gestiti in modo meno efficace rispetto ai pazienti di sesso maschile, più giovani e non diabetici<sup>57</sup>.

### **Le unità per la valutazione del dolore toracico: le *Chest Pain Units***

Diffusissime ormai negli Stati Uniti<sup>4</sup>, ma ancora rare in Europa, le *Chest Pain Units* sono aree di osservazione, generalmente limitrofe al PS, dotate di sistemi di monitoraggio elettrocardiografico continuo e di quanto ne-

cessario per fronteggiare l'eventuale necessità di una rianimazione cardiopolmonare, ma sprovviste delle altre costose e complesse attrezzature che caratterizzano invece le unità intensive. L'obiettivo principale è quello di arrivare alla diagnosi definitiva entro un breve lasso di tempo dall'arrivo in PS/DEA (al massimo 24 h). Numerosi studi sia non randomizzati<sup>58</sup> che randomizzati<sup>59,60</sup> hanno dimostrato sin dagli anni '90 che le *Chest Pain Units* migliorano la qualità e l'efficacia delle prestazioni mediche nei pazienti con dolore toracico, soprattutto rispetto alla vecchia politica di ricovero per tutti. Un periodo di osservazione di 12-24 h è infatti adeguato per stabilire o escludere una diagnosi corretta di infarto miocardico in oltre il 99% dei casi.

### **Realtà attuale e prospettive future: sono utili le *Chest Pain Units* anche in Italia?**

#### **Le attuali normative**

La necessità di evitare molti degli attuali ricoveri inutili, rinviando i pazienti a casa dopo un periodo di osservazione relativamente breve, è contemplata dal Decreto sul Sistema di Emergenza Sanitaria (DPR 27-3-1992), il quale indica che il DEA deve assicurare oltre alle funzioni di PS anche l'osservazione breve, con assistenza cardiologica e rianimatoria. Tale direttiva è stata recepita nel documento “Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia” elaborato congiuntamente da ANMCO e Società Italiana di Cardiologia, che hanno proposto la gestione direttamente in PS dei pazienti a basso rischio in apposite aree di “osservazione” con letti monitorizzati<sup>61</sup>. Anche nel nostro paese, dunque, è previsto che per contenere quanto più possibile i costi è necessario effettuare rapidamente gli esami diagnostici ricorrendo a reparti diversi dall'unità di terapia intensiva coronarica. Queste strutture appaiono utili al duplice scopo di individuare le emergenze/urgenze e avviarle al trattamento più appropriato nel più breve tempo possibile e di accogliere adeguatamente i pazienti a medio e basso rischio per evitare sia gli sprechi (ricoveri inappropriati) che gli errori diagnostici (dimissioni inappropriate).

#### **Rapporto costo-beneficio**

Un breve periodo di permanenza in una *Chest Pain Unit* ha un profilo economico vantaggioso rispetto a un ricovero tradizionale. È quanto evidenziato già nel 1994 grazie al lavoro di Gaspoz et al.<sup>47</sup> i quali dimostrarono che i costi dell'osservazione in una *Chest Pain Unit* (4421 ± 7071\$) erano significativamente inferiori a quelli del ricovero in un reparto di degenza (7869 ± 8385\$), in unità subintensiva (8011 ± 9750\$), o in unità coronarica (12 853 ± 11 394\$), sebbene fossero inevitabilmente maggiori di quelli derivanti dall'immediato ritorno a casa del paziente (2012 ± 5071\$). Analoghi risultati sono stati pubblicati successivamente da Toston et al.<sup>62</sup>, i quali hanno usato i dati clinici riguardanti

l'utilizzazione delle risorse in 12 139 pazienti presentatisi al PS per un dolore toracico dimostrando che l'unità coronarica andrebbe riservata solo ai soggetti con probabilità relativamente elevata di infarto miocardico. Più di recente è stato calcolato che le *Chest Pain Units* fanno diminuire i giorni di degenza ospedaliera, comportando un risparmio medio di circa 4000\$ nel sottogruppo dei pazienti con sindrome coronarica e di quasi 2000\$ nei pazienti senza evidenza di ischemia miocardica<sup>63</sup>.

Un breve periodo di osservazione in una *Chest Pain Unit*, infine, ha un profilo economico vantaggioso rispetto al ricovero tradizionale anche negli ospedali italiani. È quanto dimostrato da Mauri et al.<sup>64</sup> che hanno calcolato che i costi dell'osservazione in *Chest Pain Unit* ammontano a 716€ contro 2244€ che rappresentano il valore del DRG 143 (dolore toracico) da conteggiare in caso di ricovero. Questi numeri sono sovrapponibili a quelli risultati in una serie consecutiva di 117 pazienti ricoverati nell'ultimo trimestre del 2004 nell'Unità del Dolore Toracico dell'Ospedale San Camillo, in cui il costo totale è stato di circa 700€ (1000 per degenze > 24 h) di cui 393€ per le prestazioni strumentali e 305€ per il personale e i costi generali<sup>65</sup>.

### **Cosa dicono le linee guida**

Secondo le linee guida europee, la struttura di una unità per il dolore toracico può e deve essere diversa da ospedale a ospedale, a seconda delle differenti configurazioni del DEA<sup>5</sup>. L'obiettivo futuro potrebbe quindi essere più opportunamente rappresentato dalla realizzazione di un *Chest Pain Project*<sup>5</sup>, nel quale protocolli condivisi tra cardiologi e medici di medicina d'urgenza vengono sviluppati e applicati congiuntamente nel PS/DEA di ogni singolo ospedale, piuttosto che dalla costruzione di una vera e propria *Chest Pain Unit*, secondo un modello già sperimentato con successo proprio in Italia<sup>49</sup>. Più in generale, come affermato dall'American College of Emergency Physicians<sup>4</sup>, le *Chest Pain Units* dovrebbero essere considerate solo una parte del programma multisfaccettato che deve includere soprattutto gli sforzi per minimizzare il ritardo dei pazienti nel cercare assistenza e chiedere soccorso al DEA.

### **Le prospettive future**

L'attivazione di una *Chest Pain Unit*, in verità, è innanzitutto una scelta di filosofia assistenziale e di servizio alle esigenze dei cittadini e, nelle varie realtà, si può calare con fisionomia differente, conservando tuttavia le medesime caratteristiche di efficacia, efficienza e qualità. Più che un luogo, dovrebbe quindi rappresentare un modo di essere e di attendere alla definizione diagnostica dei pazienti con dolore toracico acuto. Occorre infatti tenere presente che negli ospedali minori il cardiologo non c'è affatto o è presente solo nelle ore di apertura del servizio. Il medico di guardia al PS non sempre ha competenze cardiologiche e/o elettrocardio-

grafiche, per cui c'è il rischio di sovrastimare o di sottostimare sintomi e segni, ricoverando in eccesso nel primo caso o rinviando a domicilio anche pazienti ad elevato rischio nel secondo caso. Più e prima di discutere di spazi fisici rigidamente attribuiti alla *Chest Pain Unit* è necessario quindi delineare i percorsi clinici che i pazienti con dolore toracico devono seguire e che – nella sostanza – devono essere analoghi in tutti gli ospedali, indipendentemente dalle loro dimensioni. In Italia l'esigenza di migliorare la rapidità e l'efficacia delle decisioni nel DEA si è concretizzata nella creazione da parte delle principali società scientifiche interessate, l'ANMCO e la Società Italiana d'Emergenza-Urgenza, di una commissione congiunta che ha il compito di affrontare le problematiche comuni di gestione del dolore toracico.

### **Le reti del dolore toracico acuto**

Nella realtà clinica di tutti i giorni, purtroppo, non sempre è possibile applicare quanto raccomandato dalle linee guida: sia in Italia che all'estero, infatti, non tutti gli ospedali sono dotati di unità di terapia intensiva coronarica o di un servizio di emodinamica. Proprio al fine di ovviare alle limitazioni strutturali delle proprie strutture sanitarie, un numero crescente di città e regioni stanno lavorando alla definizione di proprie "reti del dolore toracico acuto". Esse sono nate per consentire l'integrazione funzionale delle strutture presenti in una determinata area geografica, con il fine di garantire un livello di assistenza omogeneo e conforme alle linee guida in tutto il territorio, indipendentemente dalle potenzialità dei singoli PS.

La Regione Lazio, ad esempio, coordina attraverso l'Agenzia di Sanità Pubblica il Progetto "Cuore Sicuro", esperienza pilota che prevede la gestione dell'infarto miocardico acuto in un territorio prestabilito attraverso il cosiddetto modello "Hub & Spoke 118". Tale modello è ormai considerato il solo modo per consentire la scelta del trattamento in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti e non alle dotazioni tecniche degli ospedali<sup>66</sup>. Lo dimostrano i brillanti risultati conseguiti in alcune aree geografiche del nord Italia, e in particolare in Lombardia<sup>67,68</sup>, dove grazie anche al ricorso alle tecnologie più innovative di telecardiologia è stato possibile ridurre consistentemente i tempi di valutazione dei pazienti con dolore toracico e migliorarne la gestione e la prognosi.

### **Dolore toracico acuto in Pronto Soccorso/ Dipartimento di Emergenza-Accettazione: gli aspetti ancora controversi**

Diversamente da quanto successo per le sindromi coronariche acute, non si è adeguatamente sviluppata nel nostro paese la cultura della gestione del dolore toraci-

co attraverso protocolli discussi e condivisi tra le varie componenti del *continuum* DEA-Divisione di Cardiologia. In particolare, non sono stati affrontati grandi temi, come i percorsi ospedalieri in caso di dolore toracico a basso rischio o per il dolore toracico di probabile origine non cardiaca.

Di contro, la situazione internazionale non è migliore. Nel documento della Società Europea di Cardiologia si riconosce che, a tutt'oggi, non vi è un algoritmo universalmente applicabile e raccomandabile per la gestione dei pazienti con dolore toracico e che il giudizio clinico è ancora il fattore più importante per l'adeguato trattamento dei pazienti<sup>5</sup>. Nello stesso documento gli algoritmi computerizzati vengono considerati possibilmente utili ma con raccomandazione dubbia (classe IIb, livello B). Questa situazione di *vacatio legis* dovrebbe preoccupare visto che i cardiologi potrebbero ritrovarsi in un futuro vicino ad operare secondo protocolli decisi da altre figure professionali e non condivisi. È quanto già accaduto negli Stati Uniti, dove sono state pubblicate raccomandazioni sul dolore toracico acuto e sulla *Chest Pain Unit* per iniziativa di società scientifiche non cardiologiche<sup>69,70</sup>.

Protocolli a parte, restano da risolvere numerosi problemi strutturali: basti pensare allo spettacolo vergognoso di pazienti costretti a restare per ore nelle sale di attesa dei PS/DEA durante il necessario periodo di osservazione di almeno 6 h dopo l'iniziale *triage* per dolore toracico acuto. Dal punto di vista organizzativo, resta poi ambiguo il ruolo del cardiologo nelle fasi iniziali del percorso nel DEA e nella successiva fase di osservazione per i pazienti a rischio basso-intermedio. E ancora sono da risolvere aspetti medico-legali delicati, come l'identificazione degli esami diagnostici minimi cui sottoporre i pazienti giunti per dolore toracico acuto in un qualsiasi PS/DEA. Nel caso che esista una *Chest Pain Unit* o comunque un *Chest Pain Project* resta infine da definire se l'organizzazione e la gestione siano di competenza cardiologica o interdisciplinare.

Risposte concrete a tutte queste cruciali problematiche non possono certo scaturire da singoli esperti, ma devono piuttosto essere date dalle nostre società scientifiche (ANMCO/Società Italiana di Cardiologia/Federazione Italiana di Cardiologia). È certamente ad esse che spetta il diritto/dovere istituzionale di elaborare soluzioni congiunte, portarle all'attenzione dei decisori pubblici e poi vigilare sulla loro attuazione.

## Considerazioni conclusive

Il riconoscimento delle cause di un dolore toracico acuto e del rischio ad esso correlato è un impegnativo problema multidisciplinare che va risolto nel più breve tempo possibile, in quanto un'interpretazione non corretta o tardiva può avere conseguenze gravi, a volte fatali. Gli strumenti che si possono usare nelle differenti realtà locali sono generalmente semplici, ma non sem-

pre sufficienti a raggiungere la certezza della diagnosi. I risultati migliori si possono ottenere non tanto con indagini sofisticate, spesso non disponibili, ma attraverso un'organizzazione sistematica dei percorsi diagnostico-assistenziali, costruita pazientemente in collaborazione con le varie professionalità disponibili. In questa ottica le patologie a maggior rischio di vita devono essere gestite con il sistema delle "critical pathways", se necessario nell'ambito di una rete loco-regionale; quelle a rischio più basso, ma comunque meritevoli di approfondimento, possono giovare di un sistema di osservazione tipo *Chest Pain Unit* o comunque di un *Chest Pain Project* specificamente adattato alle potenzialità ed esigenze locali.

È quindi tempo di cambiare mentalità, procedere con rapidità e realismo sulla via delle indicazioni scientifiche emerse e soprattutto redigere protocolli operativi concordati. In questa direzione si stanno muovendo le principali società scientifiche italiane interessate (cardiologia e medicina d'urgenza), che stanno elaborando le future indicazioni per la gestione ottimale del dolore toracico acuto.

## Riassunto

Il dolore toracico acuto, uno dei più frequenti sintomi riportati dai pazienti che si presentano in Pronto Soccorso o nel Dipartimento di Emergenza-Accettazione, impone diagnosi e stratificazione del rischio precoci per programmare la gestione più appropriata.

Ogni decisione si basa sia su strumenti antichi, come l'anamnesi, l'esame fisico, l'elettrocardiogramma, che su strumenti più moderni, come i marker di necrosi ed i test provocativi. L'obiettivo iniziale deve essere stabilire in prima istanza la probabilità che il dolore sia di natura coronarica. Subito dopo è appropriato ricorrere a score per stratificare il rischio di eventi maggiori e a "critical pathways" per migliorare l'aderenza alle linee guida.

Nella realtà clinica, non sono sempre disponibili protocolli condivisi tra le varie componenti del *continuum* Dipartimento di Emergenza-Accettazione-Divisione di Cardiologia. Inoltre, restano indefiniti i percorsi ospedalieri in caso di dolore toracico a basso rischio o di probabile origine non cardiaca. Dal punto di vista organizzativo, resta poi ambiguo il ruolo del cardiologo nella successiva fase di osservazione per i pazienti a rischio basso-intermedio. E ancora sono da risolvere aspetti medico-legali delicati, come l'identificazione degli esami diagnostici minimi cui sottoporre i pazienti giunti per dolore toracico acuto in un qualsiasi Pronto Soccorso/Dipartimento di Emergenza-Accettazione.

*Parole chiave:* Angina pectoris; Chest Pain Unit; Dolore toracico; Sindromi coronariche acute.

## Bibliografia

1. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000; 342: 1187-95.
2. Salvini P, Parma A. Dolore toracico e infarto miocardico acuto in Pronto Soccorso: percorsi diagnostici e terapeutici. L'esperienza dell'Ospedale San Camillo di Roma. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 659-67.

3. Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 563-8.
4. Graff L, Joseph T, Andelman R, et al. American College of Emergency Physicians Information Paper: chest pain units in emergency departments - a report from the Short-Term Observation Services Section. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1036-9.
5. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task Force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002; 23: 1153-76.
6. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. *Eur Heart J* 1998; 19: 1140-64.
7. Reilly BM, Evans AT, Schaidler JJ, Wang Y. Triage of patients with chest pain in the emergency department: a comparative study of physicians' decisions. *Am J Med* 2002; 112: 95-103.
8. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, et al. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 845-55.
9. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med* 2002; 9: 203-8.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
11. Pelliccia F, Cianfrocca C, Marazzi G, Pagliei M, Mariani M, Rosano GM. Continuous 12-lead ST-segment monitoring improves identification of low-risk patients with chest pain and a worse in-hospital outcome. *Clin Cardiol* 2002; 25: 57-62.
12. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. Continuous multilead ST-segment monitoring should be a part of the clinical routine. *Eur Heart J* 2002; 23: 918-21.
13. Panteghini M. Creatinichinasi MB e sue isoforme: fisiologia e aspetti metodologici. *Med Lab* 1996; 4: 136-40.
14. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1187-96.
15. Ottani F, Galvani M, Nicolini F, et al. Quantification of the prognostic role of cardiac troponins through a cumulative meta-analysis of the available clinical trials. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20: 396.
16. Ottani F, Galvani M, Panteghini M, et al, a nome del Gruppo di Studio Interdisciplinare Intersocietario ANMCO-SIBioC-SIMeL, Marcatori di Lesione Miocardica. Ruolo dei marcatori biochimici di danno miocardico nella pratica clinica: diagnosi di infarto e stratificazione del rischio. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 54-64.
17. Cassin M, Badano LP, Solinas L, et al. È realizzabile una strategia operativa più efficace per la gestione in urgenza del paziente con dolore toracico acuto? *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 186-201.
18. Jaffe AS, Katus H. Acute coronary syndrome biomarkers: the need for more adequate reporting. *Circulation* 2004; 100: 104-6.
19. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multi-marker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-7.
20. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108: 250-2.
21. Biasucci LM, CDC, AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004; 110: e560-e567.
22. Conde ID, Kleiman NS. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2575-7.
23. Tekin G, Tekin A, Sipahi I, Kaya A, Sansoy V. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and oncoming cardiovascular risk in patients with unstable angina pectoris and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 379-81.
24. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM, for the CAPTURE Study Investigators. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 229-37.
25. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
26. Wong KY, McSwiggan S, Kennedy NS, Macwalter RS, Struthers AD. BNP identifies silent myocardial ischaemia in stroke survivors. *Heart* 2005, in press.
27. Win HK, Chang SM, Raizner M, et al. Percent change in B-type natriuretic peptide levels during treadmill exercise as a screening test for exercise-induced myocardial ischemia. *Am Heart J* 2005; 150: 695-700.
28. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al. Raccomandazioni sull'impiego dei peptidi natriuretici cardiaci. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 308-25.
29. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Combining different biochemical markers of myocardial ischemia does not improve risk stratification in chest pain patients compared to troponin I alone. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 315-9.
30. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on clinical application of echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
31. Romano S, Varveri A, Aurigemma G, et al. Echocardiography in the coronary care unit: diagnostic and prognostic impact in comparison with clinical and other indicators. *Am J Cardiol* 1998; 81: 13G-16G.
32. Salvini P, Boccanelli A. Ruolo del Pronto Soccorso Cardiologico in un Dipartimento di Emergenza di II livello. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 579-85.
33. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, et al. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis in Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 920-7.
34. Senior R, Ashrafian H. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department. The answer is in seeing the heart: why look further? *Eur Heart J* 2005; 26: 1573-5.
35. Vannan MA, Narula J. Ischemic versus nonischemic chest pain in the emergency room: echoes of contrast. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 928-9.

36. Macor F, Cassin M, Pitzorno C, et al. Usefulness of exercise test in selected patients coming to the emergency department for acute chest pain. *Ital Heart J* 2003; 4: 92-8.
37. Conti A, Sammiceli L, Gallini C, Costanzo EN, Antonucci D, Barletta G. Assessment of patients with low-risk chest pain in the emergency department: head-to-head comparison of exercise stress echocardiography and exercise myocardial SPECT. *Am Heart J* 2005; 149: 894-901.
38. Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, et al. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol* 2005; 102: 461-7.
39. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart* 2005; 91: 1013-8.
40. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 311-29.
41. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Society of Chest Pain Centers. *Circulation* 2005; 111: 2699-710.
42. Levinsky MJ, Ohman EM. Risk stratification in acute coronary syndromes: the need for continued vigilance in "low-risk" patients. *Am Heart J* 2002; 144: 750-2.
43. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987; 60: 219-24.
44. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-70.
45. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987; 60: 219-24.
46. Rusnak RA, Stair TO, Hansen K, Fastow JS. Litigation against the emergency physician: common features in cases of missed myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 1342-9.
47. Gaspoz JM, Lee TH, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of a new short-stay unit to "rule out" acute myocardial infarction in low risk patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1249-59.
48. Bholasingh R, de Winter RJ, Fischer JC, Koster RW, Peters RJ, Sanders GT. Safe discharge from the cardiac emergency room with a rapid rule-out myocardial infarction protocol using serial CK-MB(mass). *Heart* 2001; 85: 143-8.
49. Cassin M, Macor F, Cappelletti P, et al. Management of patients with low-risk chest pain at the time of admission: a prospective study on a non-selected population from the emergency department. *Ital Heart J* 2002; 3: 399-405.
50. Koukkunen H, Pyorala K, Halinen MO. Low-risk patients with chest pain and without evidence of myocardial infarction may be safely discharged from emergency department. *Eur Heart J* 2004; 25: 329-34.
51. Gomberg-Maitland M, Murphy SA, Moliterno DJ, Cannon CP. Are we appropriately triaging patients with unstable angina? *Am Heart J* 2005; 149: 613-8.
52. Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 729-31.
53. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
54. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, et al. A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 1982; 307: 588-96.
55. Every NR, Hochman J, Becker R, Kopecky S, Cannon CP. Critical pathways: a review. Committee on Acute Cardiac Care, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 101: 461-5.
56. Pelliccia F, Cartoni D, Verde M, et al. Critical pathways in the emergency department improve treatment modalities for patients with ST-elevation myocardial infarction in a European hospital. *Clin Cardiol* 2004; 27: 698-700.
57. Pelliccia F, Cartoni D, Verde M, et al. Comparison of presenting features, diagnostic tools, hospital outcomes and quality of care indicators in older (> 65 years) to younger, men to women and diabetics to nondiabetics with acute chest pain triaged in the emergency department. *Am J Cardiol* 2004; 94: 216-9.
58. Conti A, Paladini B, Toccafondi S, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J* 2002; 144: 630-5.
59. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 25-33.
60. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ* 2004; 328: 254-9.
61. Federazione Italiana di Cardiologia. Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia. Appendice C. Percorsi. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 917-21.
62. Tosteson AN, Goldman L, Udvarhelvi IS, Lee TH. Cost-effectiveness of a coronary care unit versus an intermediate care unit for emergency department patients with chest pain. *Circulation* 1996; 94: 143-50.
63. Zarich S, Bradley K, Seymour J, et al. Impact of troponin T determinations on hospital resource utilization and costs in the evaluation of patients with suspected myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 732-6.
64. Mauri F, Mafrici A, Pirelli S, Doneda R. Riduzione dei costi nella valutazione del dolore toracico con la "Chest Pain Unit" in Pronto Soccorso. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 518-25.
65. Pandolfi C, Notargiacomo B, De Rosa R, et al. Fattibilità ed analisi costo/beneficio di un'unità del dolore toracico. Problemathe e prospettive. (abstr) *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 4): 34S.
66. Olivari Z. Hospital networks for the treatment of acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2005; 6: 459-64.
67. Zanini R, Romano M, Buffoli F, et al. La telecardiologia nella gestione dell'infarto miocardico acuto: l'esperienza della rete provinciale di Mantova. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 165-71.
68. Oltrona L, Mafrici A, Marzegalli M, et al, a nome dei Partecipanti allo Studio GestIMA e della Sezione Regionale Lombarda dell'ANMCO e della SIC. La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA). *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 489-97.
69. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the initial approach to adults presenting with a chief complaint of chest pain, with no history of trauma. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 274-99.
70. American College of Emergency Physicians. Chest pain evaluation units. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 541-4.