

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in
Diagnostica per Immagini Avanzata Toracica
(Cardiopolmonare)

Ciclo XXIII

**Ecocardiografia da stress con mezzo di contrasto per la
stratificazione prognostica nei pazienti con dolore toracico: un
confronto con elettrocardiogramma da sforzo.**

Anno 2011

Dottorando: Dr.Nicola Gaibazzi

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Bernasconi

Introduzione

La stratificazione della prognosi cardiaca nei pazienti che si presentano in ospedale con un recente episodio di dolore toracico, in assenza di sindrome coronarica acuta (SCA) in atto, resta una sfida per il clinico (1).

Negli Stati Uniti ci sono ogni anno 8 milioni di visite al pronto soccorso (PS) per “dolore toracico” o altri sintomi compatibili con ischemia del miocardio, cosa che rende questo sintomo la seconda causa di ingressi in PS più frequente tra gli adulti; tuttavia, solo una minoranza di questi pazienti hanno una reale condizione di pericolo di vita (2). Pertanto, la sfida per i medici che per primi visitano il paziente è la rapida identificazione di coloro che richiedono il ricovero per la gestione d'urgenza e quelli con una causa di dolore invece presumibilmente benigna, che possono essere dimessi direttamente da PS. La mancata individuazione di una SCA e la dimissione accidentale di tali pazienti dal PS può superare il 2%, con un rischio di mortalità che è quasi il doppio di quella degli stessi pazienti con SCA correttamente identificata, che al contrario vengono ospedalizzati; tale evenienza è ovviamente associata anche a considerevoli problematiche medico legali (3). Meno del 5% dei pazienti che si presentano con dolore toracico hanno un infarto miocardico (MI) con sopraslivellamento del tratto ST, mentre fino al 25% sono SCA senza sopraslivellamento ST (angina instabile o infarto senza sopraslivellamento ST) (1,4-6)

Una rapida ed efficace terapia deve essere iniziata al più presto per i pazienti con accertata SCA, mentre per i pazienti con sindromi non critiche l'ospedalizzazione o anche la prolungata osservazione divengono inutili, costose, potenzialmente pericolose e rappresentano un uso inefficiente delle limitate risorse disponibili oggi in sanità. Per affrontare questa sfida sono state applicate e verificate una serie di strategie e modalità diagnostiche, compresa l'istituzione della cosiddetta chest pain unit (CPU) dedicata, l'utilizzo di nuovi biomarcatori cardiaci, di sistemi di valutazione di rischio a punteggio, protocolli diagnostici

accelerati e metodiche di imaging cardiaco e coronarico non invasive (7,8). L'utilità di alcuni di questi metodi, come il dosaggio di troponina ematica a 12 ore o degli ECG seriati al fine di una sicura ed accurata identificazione dei pazienti con un basso rischio di SCA, è ben definito, mentre numerosi nuovi recenti approcci si sono dimostrati promettenti, ma i dati in letteratura sono ancora pochi e certamente non conclusivi. A questo proposito, va sottolineato che l'obiettivo primario della valutazione di tali pazienti in fase acuta è l'accurata stratificazione del rischio e l'identificazione o l'esclusione di SCA conclamata o altre gravi condizioni, piuttosto che la rilevazione della malattia ostruttiva coronarica (CAD), che di per sé può rappresentare un semplice “spettatore innocente” (innocent bystander). Per raggiungere questo obiettivo, la maggior parte delle strategie hanno usato stress-tests, con o senza imaging cardiaco, o anche scintigrafia miocardica di perfusione a riposo, sulla base del presupposto che un risultato negativo riduce notevolmente la probabilità di diagnosi di SCA a brevissimo termine. L'assenza di CAD ostruttiva, ben dimostrabile e con alto potere predittivo negativo dall'angioTAC coronarica, è stata recentemente usata per confermare un rischio molto basso di SCA in atto.

Con ognuno di questi metodi, il giudizio clinico rimane comunque sempre centrale ed essenziale, soprattutto perché ogni test presenta zone grigie di incertezza diagnostica e/o prognostica.

In conclusione, l'ottimizzazione del percorso diagnostico nel dolore toracico rappresenta una delle maggiori opportunità in sanità pubblica per l'ottimizzazione della scelta di test contemporaneamente cost-effective, sicuri ed accurati, e quindi con alto potere predittivo, sia negativo che positivo.

Elenco delle cause più frequenti di dolore toracico non-ischemico

Molte patologie non cardiache possono manifestarsi con sintomatologia per certi versi similanginosa: vedi tabella 1.

Studi pubblicati in letteratura e linee guida di riferimento in questa tipologia di pazienti:

Precedenti studi con utilizzo di Exercise-ECG in chest pain unit: La presunta capacità dell'Exercise-ECG (Ex-ECG) per quanto riguarda la stratificazione del rischio a medio-lungo termine in pazienti con ECG e Troponina normali è stata ampiamente mutuata da studi condotti in differenti contesti clinici, quali l'angina stabile o la stratificazione del rischio dopo MI, e tale dato va quindi analizzato criticamente (4). Diversi studi hanno in effetti dimostrato che questi pazienti, quando sono in grado di esercitare un elevato carico di lavoro mantenendo un ECG normale, hanno un basso tasso di eventi cardiaci a breve termine (30 giorni) e possono di conseguenza essere dimessi in sicurezza. (5) Tuttavia nessun studio ha mai potuto dimostrare che Ex-ECG è in grado di stratificare gli eventi cardiaci/SCA a medio-lungo termine. (2-7,12) Ciò può essere dovuto alla notevole percentuale di pazienti con un test non-conclusivo, come sovente si verifica nella pratica clinica per l'Ex-ECG (insufficiente capacità di esercizio del paziente), alla prognosi cardiaca comunque peggiore conferita da un Ex-ECG negativo per i pazienti con angina instabile rispetto ai pazienti con angina cronica/stabile (15), o anche alla numerosità limitata delle popolazioni arruolate in questi studi. Tuttavia, tra le cause possibili che possono giustificare questa limitata capacità di stratificazione prognostica dell'Ex-ECG, dovremmo prendere in considerazione anche quella più ovvia, cioè che l'Ex-ECG può non essere sufficientemente accurato per stratificare in modo efficace gli eventi cardiaci in pazienti a basso/bassissimo rischio, come sono la maggior parte dei pazienti ricoverati in chest pain unit, per definizione caratterizzati da normali ECG e troponina seriati.

Precedenti studi di ecocardiografia da stress in chest pain unit: Sono pochi gli studi di ecocardiografia da stress (SE) condotti nel contesto della chest pain unit, e nessuno di questi ha dimostrato differenze significative nella stratificazione di eventi cardiaci maggiori al follow-up (9,10,12,17-19). Tali studi, non riuscendo a dimostrare una differenza negli eventi cardiaci cosiddetti “hard” (morte o infarto del miocardio) tra i pazienti con risultato del test positivo versus negativo, hanno dovuto comprendere eventi “soft” nei loro endpoint combinati, compreso il numero di procedure di rivascolarizzazione elettive (per lo più test-driven), angina ricorrente o la semplice diagnosi angiografica di CAD. Varie ragioni possono spiegare il parziale insuccesso di questi studi nella stratificazione dei futuri eventi cardiaci: campioni di studio numericamente limitati, l'uso di SE standard (che non si avvantaggia della maggior fattibilità e accuratezza conferita dai mezzi di contrasto con aggiunta di analisi di perfusione miocardica), follow-up troppo brevi e la selezione di popolazioni a rischio eccessivamente basso.

Precedenti studi di angioTAC coronarica multistrato (MDCT): Anche questa recente ma già collaudata metodica si è dimostrata molto promettente in tale tipologia di pazienti con dolore toracico e normale ECG e troponina; ciò grazie all'elevata accuratezza nella diagnosi di CAD ostruttiva (stenosi >50%), alla eccezionale capacità predittiva negativa di CAD ostruttiva (prossima al 100%) e di eventi cardiovascolari a 6 o 12 mesi. Comunque la numerosità dei pazienti arruolati negli studi finora pubblicati rimane inferiore di un ordine di grandezza rispetto ai campioni degli studi realizzati utilizzando altre metodiche, come quella ecocardiografica o scintigrafica (4).

Anche la MDCT coronarica comporta alcune limitazioni intrinseche, tra le quali l'impossibilità di determinare il significato fisiologico delle stenosi coronariche intermedie, l'utilizzo obbligatorio di mezzo di contrasto iodato (e inerente rischio nefrologico), un 10% di esami tecnicamente inadeguati anche in pazienti selezionati e, come tutte le metodiche che utilizzano radiazioni

ionizzanti, rischio radiologico a lungo termine certamente molto basso, ma non necessariamente trascurabile (5).

Linee guida Europee e USA:

Il più grande problema si pone nei pazienti con elettrocardiogramma (ECG) normale/non diagnostico e normali enzimi cardiaci, che rappresentano la maggioranza dei pazienti ricoverati nelle “chest pain unit” di tutto il Mondo. La maggior parte di questi pazienti hanno un basso rischio non solo di avere una SCA in corso, ma anche di sviluppare eventi cardiaci a medio termine; tuttavia una parte significativa di questi pazienti sono ad aumentato rischio di futuri eventi cardiaci, che potrebbero essere teoricamente prevedibili e prevenibili (2,3). Le attuali linee guida consigliano un test provocativo di ischemia per fornire la valutazione prognostica in questa coorte di pazienti prima o appena dopo la dimissione (4), ma va sottolineato come le linee guida non possano colmare il vuoto di letteratura scientifica circa questi pazienti, tipicamente “orfani”, a metà strada tra la medicina d’urgenza e la cardiologia. Di seguito vengono riassunte le flow chart raccomandate dalla società Europea di Cardiologia (Figura 1) e dalle società cardiologiche USA (AHA/ACC) (Figura 2) per la valutazione diagnostica e prognostica del dolore toracico in Pronto Soccorso/chest pain unit.

Scopo dello studio: Abbiamo analizzato retrospettivamente l’outcome di tutti i pazienti consecutivi che si sono presentati presso il Dipartimento di Medicina d'urgenza dell’Azienda ospedaliero-universitaria di Parma nel corso del 2008 per un episodio di dolore toracico di sospetta origine cardiaca, senza anomalie dell'ECG significative o elevazione della troponina a 12 ore e che sono stati successivamente sottoposti a SE con contrasto (contrasto-SE) o Ex-ECG entro 5 giorni dall’episodio di dolore toracico. Le procedure (coronarografia, angioplastica coronarica e Bypass aortocoronarico) e gli eventi cardiaci a 1 anno di follow-up medio sono stati registrati e la capacità predittiva di entrambi i test sui futuri eventi cardiaci è stata poi determinata.

METODI

Disegno dello studio: Lo studio è stato condotto in un ospedale universitario di 1.300 posti letto, centro di riferimento terziario. Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, non randomizzato in pazienti con dolore toracico di sospetta origine cardiaca, ECG normale/non diagnostico e troponina I a 12 ore negativa, che hanno poi eseguito Ex-ECG o contrasto-SE entro 5 giorni.

Tipologia dei pazienti: Nell'analisi abbiamo incluso tutti i pazienti che presentavano tutte le seguenti caratteristiche:

a) presentazione presso il Dipartimento di Emergenza nel corso dell'anno 2008 per un episodio di dolore toracico di sospetta origine cardiaca, **b)** ECG seriati normali/non diagnostici e troponina I negativa a 12 ore e **c)** essere stati sottoposti o a ECG-Ex o contrasto-SE entro 5 giorni dall'episodio di dolore toracico (durante la loro permanenza in chest pain unit oppure nei primi giorni dopo la dimissione).

I pazienti che hanno eseguito entrambi i test provocativi entro 5 giorni dall'episodio di dolore toracico sono stati esclusi. Tuttavia, nel caso in cui il primo test fosse stato effettuato entro 5 giorni, ma il secondo test fosse stato invece eseguito più tardi, il paziente non è stato escluso, e solamente la prima prova è stata considerata ai fini dello studio. Per la natura retrospettiva dello studio, la scelta del test provocativo da eseguire era sempre a carico del cardiologo consulente per la chest pain unit, basata sulle linee guida interne del nostro ospedale. Il nostro protocollo locale per la gestione del dolore toracico raccomanda l'Ex-ECG, in assenza di controindicazioni al test, come test provocativo di prima scelta quando i pazienti appaiono in grado di eseguire un esercizio con un carico di lavoro almeno moderato; per tutti gli altri pazienti è indicato uno stress-test farmacologico. Contrasto-SE viene preferito ai test di medicina nucleare, per le competenze locali,

motivi logistici e l'assenza di radiazioni ionizzanti. I pazienti inizialmente selezionati per contrasto-SE non hanno comunque eseguito il test nel caso presentassero uno dei seguenti criteri di esclusione: a) frazione di eiezione ventricolare sinistra gravemente ridotta (FEVS <30%), b) grave malattia valvolare, c) aritmia ventricolare sostenuta o instabilità emodinamica, d), dolore toracico nelle ultime 24 ore, e), impossibilità di discontinuare i β bloccanti nelle ultime 24 ore, f), allergia nota ai sulfamidici, g), stato di gravidanza o allattamento. In presenza di d) o e) il test è stato semplicemente rinviato al giorno dopo. Lo studio è stato eseguito in conformità alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico istituzionale. Tutti i pazienti hanno dato consenso informato scritto.

Gestione clinica del paziente: la gestione clinica dei pazienti è stata quella raccomandata dai nostri protocolli standard ospedalieri. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente con anamnesi, valutazione del profilo di rischio cardiaco, uso di farmaci, e TIMI risk score. (11) La valutazione comprendeva ECG a 12 derivazioni e misurazioni della troponina cardiaca sierica; gli ECG sono stati registrati alla presentazione, ogni 6 ore e nel corso di ogni eventuale nuovo episodio di dolore toracico. La troponina I cardiaca è stata misurata al momento del ricovero e ogni 6 ore, fino a un minimo di 12 ore dopo l'insorgenza del dolore, utilizzando il test del nostro laboratorio centrale per la Troponina I (valore normale <0,04). Il punteggio di rischio TIMI è stato usato come una guida per la probabilità pre-test di eventi cardiaci (10,12). Un punteggio TIMI di 0-1 è stato considerato basso rischio, 2-4 rischio intermedio e ≥ 5 alto rischio. Una probabilità post-test di eventi cardiaci è stata determinata sulla base del risultato del test provocativo. Un test provocativo rispettivamente positivo o negativo riclassificava il paziente ad un rischio alto o basso post-test. Un risultato del test "indeterminato" classificava il paziente ad un rischio intermedio. Eventuali ulteriori accertamenti o procedure potevano essere effettuati a discrezione del cardiologo curante, e includevano ulteriore imaging non invasivo e, se appropriata, angiografia

coronarica. L'indicazione ad angiografia coronarica veniva eventualmente posta dal cardiologo curante, il quale era a conoscenza dei risultati dello stress-test e basava la sua decisione sul giudizio clinico e l'eventuale presenza di ischemia inducibile.

ECG da sforzo: Exercise-ECG è stato effettuato con il protocollo di Bruce modificato, utilizzando un tapis-roulant con monitoraggio continuo dell' ECG a 12 derivazioni e misurazioni periodiche della pressione sanguigna. Si sono utilizzati end-points standard: affaticamento, grave ischemia (angina grave, sottoslivellamento ≥ 2 mm del tratto ST), ipertensione (pressione sistolica ≥ 220 mmHg), ipotensione, sincope o aritmia. Venivano registrati i dettagli circa i sintomi anginosi, la deviazione del tratto ST, la risposta emodinamica e la capacità di esercizio. I pazienti in grado di eseguire a un carico di lavoro ≥ 7 METS senza compromissione emodinamica o modificazioni ECG venivano considerati "test negativo". I pazienti che invece sviluppavano una significativa ipotensione, aritmia o depressione ST ≥ 1 mm significativa venivano considerati "test positivo", tutti gli altri pazienti venivano considerati "test indeterminato".

Stress Ecocardiografia: Il protocollo di contrasto-SE è riassunto in Figura 3. In breve, i pazienti venivano sottoposti a ecocardiografia con dipiridamolo-atropina e valutazione aggiuntiva MPI tra la fine dell'infusione di dipiridamolo (0,84 mg/kg/10min) e l'inizio dell'infusione di atropina, quattro minuti più tardi. L'aminofillina veniva regolarmente infusa per invertire effetto del dipiridamolo dopo il test. Si sono utilizzati gli endpoint e le controindicazioni consolidate in letteratura (13). Per l'ecocardiografia si è utilizzato un ecocardiografo iE33 con un sonda S5 (Philips ultrasuoni, Bothell, Washington) sia per la parte di WM che per lo studio di MPI. La perfusione miocardica è stata valutata utilizzando SonoVue® (Bracco Imaging Italia srl, Milano, Italia) in infusione continua (0,8 cc / min) con sequenze di flash-replenishment a basso indice meccanico. Un ulteriore infusione di SonoVue® (1,0 cc / min) per l'analisi MPI è stata eseguita

dopo aminofillina solo in pazienti in cui è stato rilevato un difetto di perfusione durante stress, per valutare la reversibilità del difetto. L'analisi regionale della WM è stata eseguita al basale e al picco dello stress con score semi quantitativo (normale, ipocinesia e acinesia) su un modello a 17 segmenti del ventricolo sinistro, secondo le raccomandazioni della Associazione Europea di Ecocardiografia (13). Si è definita una discinesia reversibile della WM come la presenza in almeno un segmento di nuova dissinergia in una regione con funzione normale a riposo o peggioramento di una preesistente ipocinesia a riposo. La perfusione dopo dipiridamolo si è definita normale se il miocardio era completamente ripperfuso 1,5-2 secondi dopo la fine dell'impulso flash; la perfusione del miocardio è stata definita invece anormale se non si era ripperfuso completamente. Il cut-off per la normale riperfusione dopo infusione di aminofillina (fase di recupero) è stato considerato 4 secondi dopo l'impulso flash. Un difetto di perfusione è stato definito fisso o reversibile in base alla sua persistenza o meno in fase di recupero. L'esame di contrasto-SE è stato definito "anormale" in presenza di almeno uno dei seguenti rilievi in ≥ 1 segmento del miocardio: 1) anomalità reversibile della WM, 2) difetto di perfusione miocardica reversibile, 3) difetto di perfusione miocardica fisso in pazienti senza un precedente infarto (MI) (9). La presenza di un difetto di perfusione fisso nel sito di un noto precedente infarto miocardico è stato considerato un risultato "normale" di contrasto-SE. Tutti i test sono stati valutati da due ecocardiografisti esperti. Il disaccordo è stato risolto da un consenso con un terzo ecocardiografista.

Angiografia coronarica quantitativa (QCA): tutte le coronarografie elettive effettuate entro 60 giorni dopo i test sono stati considerati nella valutazione diagnostica della malattia coronarica (CAD). QCA è stato eseguito da un cardiologo esperto. Qualsiasi stenosi visivamente evidente è stata misurata utilizzando un caliper elettronico (Tesa SA, Renes, Svizzera), gestito con software specifico (14). Le misurazioni sono state espresse come la percentuale di stenosi rispetto alla

regione più vicina con aspetto normale come riferimento. CAD è stata definita come una stenosi > 50% del lume di una o più arterie coronariche.

Follow-Up: Il follow-up è stato calcolato a partire dal momento del test fino alla data dell'eventuale end-point o la data di ultimo contatto con il paziente. Un endpoint hard cardiaco è stato definito come morte cardiaca o infarto miocardico non fatale, mentre l'end point combinato "SCA" è stato definito come angina instabile che richiede una rivascolarizzazione urgente e non pianificata, infarto miocardico non fatale o morte cardiaca. La morte cardiaca è stata definita come la morte associata a infarto miocardico noto o sospetto, aritmia minacciosa, o insufficienza cardiaca. L'infarto miocardico non fatale è stato definito sulla base di criteri di dolore toracico tipico, elevati livelli degli enzimi cardiaci, con o senza modifiche tipiche all'ECG. I dati di follow-up sono stati ottenuti dalla cartella clinica del paziente, documenti elettronici e colloquio telefonico con il paziente.

Analisi statistica: Le variabili continue sono state espresse come media e deviazione standard (SD); le variabili categoriche sono state espresse come proporzioni. Il confronto delle variabili continue è stato fatto mediante t-test. Per le variabili categoriche si è utilizzata l'analisi del Chi-quadrato. Le curve di Kaplan-Meier sono state utilizzate per stimare la distribuzione nel tempo degli endpoint. Le differenze tra le curve "time-to-event" sono state confrontate con il log-rank test. Il modello di Cox per rischio proporzionale è stato utilizzato per valutare eventuali predittori di eventi cardiaci. Età, LVEF e TIMI risk score sono stati analizzati come variabili qualitative a causa del loro significato clinico variabile a differenti valori di cutoff. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti ed i risultati dei test sono mostrati in Tabella 2 e Figura 4: i pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione durante il periodo di studio sono stati 1081. I pazienti sottoposti a Ex-ECG erano significativamente più giovani e avevano un più basso punteggio di rischio TIMI rispetto ai pazienti del gruppo di contrasto-SE (Tabella 1). Di conseguenza, i fattori di rischio cardiovascolare e l'uso di farmaci sono stati più frequenti nel gruppo contrasto-SE. Il gruppo di contrasto-SE ha avuto un maggior numero di pazienti positivi al test, rispetto a Ex-ECG (Tabella 2). Dei 536 pazienti del gruppo Ex-ECG, 129 (24%) non sono stati in grado di raggiungere i 7 METS carico di lavoro, senza criteri di positività, sono stati classificati come risultati indeterminati e considerate a rischio intermedio di eventi cardiaci. Il test è stato normale, sia per i criteri ECG che la capacità di esercizio (> 7 METS) in 338 pazienti (63%). Contrasto-SE era normale in 350 pazienti (64%) e patologico in 195 (36%) e non vi erano risultati indeterminati. Tutti i pazienti con una risposta anomala all'analisi della WM ($n = 101$) ha avuto anche anormale MPI, in modo che la risposta WM durante lo sforzo non ha modificato i risultati finali di diagnosi, che sono stati interamente guidata da risultati MPI.

Risultati delle coronarografie diagnostiche (Tabella 3): tra i 545 pazienti del gruppo di contrasto-SE, 170 sono stati sottoposti ad angiografia coronarica a discrezione del medico curante. CAD significativa è stata rilevata in 130 (76%) pazienti. Dei 536 pazienti del gruppo Ex-ECG, 53 sono stati sottoposti ad angiografia coronarica a discrezione del medico curante. CAD significativa è stata rilevata in 36 (68%) pazienti. La tabella 3 mostra i dati diagnostici per entrambi i test in pazienti sottoposti ad angiografia coronarica entro 2 mesi dal test provocativo.

Eventi Cardiaci (Tabella 2): il follow-up è stato completato nel Luglio 2009, con un tempo di follow-up medio = 358 ± 127 giorni.

Exercise-ECG: il tempo mediano di follow-up per i pazienti che non hanno avuto eventi è stato 358 giorni. Un totale di 14 pazienti (2,6%) hanno avuto eventi cardiaci durante il follow-up. Gli eventi hard cardiaci si sono verificati in media 234 giorni (intervallo 9-505 giorni) dopo la prova da sforzo e comprendevano MI non fatale in 6 (1,1%) e morte cardiaca in 1 (0.2%) paziente, che non appartenevano al gruppo dei rivascolarizzati. Angina instabile che ha richiesto rivascolarizzazione urgente e non pianificata è stata registrata in 7 pazienti a una mediana di 156 giorni (range: 8-462 giorni). Venti pazienti sono stati sottoposti intervento percutaneo elettivo (n = 14) o bypass coronarico (n = 6), test-driven, entro 2 mesi da Ex-ECG.

Contrasto-SE: la mediana di follow-up per i pazienti che non hanno avuto un evento è stato 361 giorni. Un totale di 25 pazienti (4,6%) hanno avuto eventi cardiaci durante il follow-up. Gli eventi hard cardiaci si sono verificati in media 163 giorni (intervallo 23-370 giorni) dopo la prova da sforzo e comprendevano MI non fatale in 12 pazienti (2,2%) che non avevano subito rivascolarizzazione, angina instabile che aveva richiesto rivascolarizzazione urgente e non pianificata si è verificata in 13 pazienti a una mediana di 129 giorni (range, da 37 a 362 giorni). Nessuna morte cardiaca è avvenuta in questo gruppo; un paziente è deceduto per cause non-cardiache. Ottantadue pazienti sono stati sottoposti all'intervento percutaneo elettivo (n = 65) o bypass coronarico (n = 17), test-driven, entro 2 mesi dal test di contrasto-SE.

Sopravvivenza libera da eventi: Si è verificata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da eventi (log-rank p <0,0001) per entrambi gli endpoints, hard (morte

cardiaca fatale + MI) (Fig. 5) e combinato (SCA) (Fig. 6) tra pazienti con contrasto-SE normale e anormale. Al contrario, nei pazienti del gruppo Ex-ECG la sopravvivenza libera da eventi non era significativamente differente tra le 3 categorie di risultato possibile (normale, indeterminato, anormale) (log-rank $p = ns$).

Analisi di Cox e predittori di SCA: La tabella 4 presenta i fattori predittivi di eventi cardiaci combinati (SCA) al follow-up per entrambi i gruppi, secondo l'analisi di Cox. Nel gruppo di ex-ECG il risultato del test non era significativamente associato con eventi cardiaci ad 1 anno, mentre la presenza di angina durante il test è risultato il solo predittore significativo (hazard ratio = 3,47, $p = 0.047$). Nel gruppo di contrasto-SE, il solo predittore significativo di eventi è stata la presenza di un test anormale ($p < 0,0001$), che ha conferito un rischio maggiore di circa dieci volte (hazard ratio = 10.7) di sviluppare una SCA a 1 anno di follow-up, rispetto a un test normale.

Stima del rischio cardiaco per ECG da sforzo e Contrasto-SE: La Figura 7 fornisce il rapporto tra rischio stimato pre-test e post-test di SCA a lungo termine (a sinistra), e come il rischio post-test si rapportasse rispetto alla reale incidenza della SCA ad 1 anno in entrambi i gruppi (a destra). A differenza del contrasto-SE che è sempre risultato positivo o negativo, Ex-ECG è risultato indeterminato in 129 pazienti. Il risultati del contrasto-SE ha effettivamente previsto l'incidenza di SCA futura (11,3% per il positivo vs 0,8% per i risultati negativi), mentre questo non è stato il caso per l'Ex-ECG, con il 2,7%, 2,3% e 2,9% di incidenza di SCA rispettivamente per il test Ex-ECG positivo, negativo o indeterminato.

Sottogruppo di pazienti con basso punteggio di rischio TIMI: Nel sottogruppo di pazienti specificamente con un basso punteggio TIMI (240 pazienti nel gruppo contrasto-SE e 426 nel gruppo Ex-ECG), entrambe le prove hanno dimostrato capacità prognostica simile rispetto al

quella sulle intere popolazioni: il contrasto-SE ha mantenuto il suo significativo valore prognostico per SCA future ($p < 0,05$) mentre Ex-ECG è rimasta non predittiva (figure 8 e 9).

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha analizzato una popolazione eterogenea a basso rischio (mortalità cardiaca <1% per anno) che è di norma valutata in chest pain unit, dopo che i pazienti con SCA confermate sono stati ricoverati in cardiologia o rapidamente avviati a rivascolarizzazione coronarica precoce. L'utilizzo delle troponine cardiache consente oggi di identificare i pazienti ad alto rischio, ma tali marcatori rimangono indicatori di necrosi miocardica e la loro assenza (cioè l'assenza di necrosi) non esclude la presenza di CAD significativa come la causa dei sintomi che hanno portato a cercare l'attenzione del medico e eventi cardiaci a lungo termine (2-4,16). Nel corso di questa analisi retrospettiva il contrasto-SE ha dimostrato di stratificare in maniera molto efficiente il rischio nei pazienti con dolore toracico senza troponina ed ECG anomali per l'insorgenza di SCA a medio-lungo termine. Un normale contrasto-SE, che si è verificato nel 64% dei pazienti, prevede il 99% di sopravvivenza libera da SCA ad 1 anno, mentre un test anormale (patologico), che si è verificato nel 36% dei pazienti, ha previsto una non trascurabile incidenza di SCA del 11,3% ad 1 anno. Al contrario l'Ex-ECG, che è stato tuttavia eseguito in genere in una popolazione a più basso rischio, non si è dimostrato utile per la stratificazione del rischio a lungo termine. Se questi risultati saranno confermati in studi prospettici randomizzati, ciò potrebbe portare a una riconsiderazione critica della prassi corrente e delle raccomandazioni ad Ex-ECG nei pazienti della chest pain unit con le caratteristiche della popolazione di studio. Come atteso in uno studio non randomizzato, i pazienti sottoposti a Ex-ECG hanno una media inferiore di score di rischio TIMI rispetto ai pazienti sottoposti a contrasto-SE. Tuttavia, quando i solo pazienti con un basso punteggio di TIMI sono stati analizzati, il contrasto-SE rimaneva predittivo di SCA a 1 anno, mentre l'Ex-ECG rimaneva non predittivo (Figura 6). Grazie all'uso di routine del contrasto per ecografia la fattibilità di contrasto-SE è stata molto elevata e quindi i pazienti non selezionati o quasi (solo 12/557 sono stati esclusi a causa delle scarse finestre acustiche nel nostro studio, a

differenza di precedenti studi SE.

Limitazioni dello studio: si tratta di uno studio retrospettivo, non dovrebbe essere interpretato come un confronto testa a testa tra Ex-ECG e contrasto-SE. Ogni paziente, infatti, ha eseguito una solo test provocativo e la scelta del test non è stata randomizzata. È piuttosto un'analisi descrittiva, che misura la capacità di ognuno dei due test di predire gli eventi cardiaci ad 1 anno nel gruppo di pazienti in cui sono comunemente utilizzati nella pratica clinica. Questo è uno studio eseguito inoltre in un singolo centro e le expertise richieste per eseguire contrasto-SE non sono ancora diffuse.

Studi multicentrici sono necessari per verificare la riproducibilità dei nostri dati. L'interpretazione degli esami di contrasto-SE ha una tipica curva di apprendimento, non diversamente da altre tecniche di imaging. Il Duke score o altri scores durante Ex-ECG non è stato calcolato nel nostro studio a causa della natura retrospettiva. Ciò potrebbe avere sottovalutato il potenziale dell'Ex-ECG per la stratificazione del rischio. Comunque, ad oggi, il Duke score non si è rivelato utile in popolazioni come quella del nostro studio per la stratificazione a lungo termine di eventi cardiaci. (7,20) Quasi tutti i pazienti risultati positivi a ex-ECG o contrasto-SE (la maggior parte dei veri positivi veniva di solito rivascolarizzata) venivano successivamente messi in terapia medica piena alla dimissione, mentre ai pazienti con un test normale non veniva prescritta alcuna terapia specifica; ciò potrebbe aver condotto a una notevole differenza nelle terapie prescritte ai due gruppi. Tuttavia ciò può aver distorto i risultati verso una ridotta differenza misurabile nei risultati, piuttosto che il contrario.

Legenda:

Fig. 1. Raccomandazioni della società europea di cardiologia per la gestione del dolore toracico.

Fig. 2 Valutazione dei pazienti con sintomi suggestivi di SCA secondo linee AHA/ACC.

Fig.3. Schema del protocollo utilizzato per contrasto con l'ecocardiografia da stress (contrasto-SE).

Fig.4. Flow-chart dello studio, con i risultati dei test e gli eventi cardiaci a 1 anno nei 2 gruppi di studio. SCA = sindrome coronarica acuta.

Fig. 5. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per eventi cardiaci hard in pazienti che hanno eseguito contrasto-SE (a sinistra) o ex-ECG (a destra).

Fig. 6. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per la combinata eventi cardiaci (SCA) in pazienti che undewent o di contrasto-SE (a sinistra) o ex-ECG (a destra). SCA = sindrome coronarica acuta.

Fig. 7. A sinistra, stime pre e post-test riclassificazione del rischio cardiaco fornite dai tests provocativi, l'assenza di una categoria di rischio intermedio dopo contrasto-SE rende questo test più utile per il processo decisionale clinico. A destra, reale incidenza di eventi cardiaci combinati (SCA) in entrambi i gruppi, classificati in categorie di rischio stimato post-test. Nel gruppo di contrasto-SE, la stima del rischio cardiaco corrisponde con la reale incidenza di eventi cardiaci ad 1 anno, mentre ciò non si verifica nel gruppo Ex-ECG, in cui le tre categorie di rischio post-test hanno avuto una incidenza simile di SCA.

Fig. 8. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per eventi cardiaci combinati (SCA) nel sottogruppo di pazienti con basso punteggio di rischio TIMI che sono stati sottoposti o a contrasto-SE (a sinistra, n = 240 pazienti) o Ex-ECG (a destra, n = 426 pazienti). In questo sottogruppo di pazienti il contrasto-SE mantiene il suo valore prognostico e Ex-ECG rimane non predittivo.

Fig. 9. Sottogruppo con basso punteggio di rischio TIMI: reale incidenza della SCA per entrambi i test, divisi per categorie di rischio stimato post-test.

TABELLE E FIGURE

| | |
|------------------------------------|--|
| - Reflusso GE, Spasmo esofageo | Assenti modificazioni ECG; bruciore precordiale; Dolore in posizione supina ma anche durante sforzo (simile alla angina pectoris) |
| - Embolia Polmonare | Tachipnea, Ipossiemia, Ipocapnia; Iperventilazione; PaCO2 bassa; assente congestione polmonare al Rx Torace, Simula IMA inferiore (STsopraelevato in D2,D3, aVF) o sovraccarico cuore dx (S1Q3) |
| - Iperventilazione | Sintomo principale dispnea, frequente in giovani pazienti, Formicolii e torpore agli arti, Vertigini; PaCO2 ridotta, PaO2 aumenta |
| - Pneumotorace spontaneo | Dispnea; dolore emitoracico e nei movimenti respiratori; Segni auscultatori; Diagnostico Rx Torace |
| - Dissezione aortica | Dolore severo migrante; nella dissezione tipo A coinvolgente l'ostio coronarico con ostruzione e segni di ischemia; insufficienza aortica acuta |
| - Pericardite | Cambi di postura e la respirazione modificano il dolore; Sfregamenti pericardici; ST sopraelevato senza depressione ST reciproca. |
| - Pleurite | Dolore lacinante nei movimenti respiratori; tosse. |
| - Costocondrite | Dolore alla palpazione, movimenti toracici influenzano il dolore; ECG normale |
| - Herpes Zoster precoce | Parestesie localizzate prima del manifestarsi del rash |
| - Ulcera, colecistite, pancreatite | Esame clinico (addome acuto può simulare una ischemia della parete inferiore) |

Tabella 1. Patologia, segni e sintomi differenziali nel dolore toracico non ischemico.

| | Ex-ECG(%) | Contrasto-SE(%) | Valore p |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|----------|
| Numero di pazienti | 536 | 545 | |
| Fattori di rischio | | | |
| Età media | 62±12 | 67±11 | P<0.0001 |
| Età≥65 | 234 (44) | 350 (64) | P<0.0001 |
| Maschi | 334 (62) | 317 (58) | ns |
| TIMI risk score 0-1 | 426 (79) | 240 (44) | P<0.0001 |
| 2-4 | 110 (21) | 305 (56) | P<0.0001 |
| Familiarità | 182 (34) | 125 (22) | P<0.0001 |
| Ipercolesterolemia | 39 (7) | 318 (58) | P<0.0001 |
| Ipertensione | 268(50) | 417 (77) | P<0.0001 |
| Diabete | 48 (9) | 128 (24) | P<0.0001 |
| Fumo | 98 (18) | 136 (25) | P<0.01 |
| Obesità | 43 (8) | 75 (14) | P<0.01 |
| Anamnesi cardiaca | | | |
| MI/CAD nota o rivascolarizzazione | 80 (15) | 218 (40) | P<0.0001 |
| Farmaci | | | |
| Aspirina | 117 (22) | 332 (61) | P<0.0001 |
| Beta-bloccanti | 53 (10) | 307 (55) | P<0.0001 |
| Statine | 41 (8) | 296 (54) | P<0.0001 |
| Risultati dei tests | | | |
| Test provocativo Positivo | 69 (13) | 195 (36) | P<0.0001 |
| Test provocativo Indeterminato | 129 (24) | - | |
| Test provocativo Negativo | 338 (63) | 350 (64) | ns |
| Angina durante il test | 90 (17) | 57 (10) | P<0.01 |
| Eventi Cardiaci | | | |
| Tutti | 14 (2.6) | 25 (4.6) | ns |
| Morte cardiaca | 1 | 0 | ns |
| MI | 6 | 12 | ns |
| Angina instabile con PCI/CABG | 7 | 13 | ns |

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti, risultati dei test ed eventi cardiaci al follow-up nella popolazione di studio.

| | | | |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| Ex-ECG, n=53 pz | <i>Positivi</i> | <i>Negativi</i> | <i>Indeterminati (<7METS)</i> |
| | 15 (TP) | 18 (FN) | 3 |
| <i>No CAD</i> | 6 (FP) | 8 (TN) | 3 |
| Accuratezza per CAD>50% | | 48% | |
| Contrasto-SE, n=170 pts | <i>Positivi</i> | <i>Negativi</i> | <i>Indeterminati</i> |
| <i>CAD</i> | 125 (TP) | 5 (FN) | 0 |
| <i>No CAD</i> | 18 (FP) | 22 (TN) | 0 |
| Accuratezza per CAD>50% | | 86% | |

Tabella 3. I dati diagnostici per l'ECG-(superiore) e contrasto-SE (inferiore) in sottogruppi di pazienti che hanno eseguito l'angiografia coronarica dopo la prova. TP = vero positivo, FP = falso positivo, TN = vero negativo, FN = falso negativo, CAD = stenosi >50%, No CAD = stenosi <del 50% o coronarie normali.

| Gruppo Ex-ECG | p-value | hazard ratio | HR 95%CI | Gruppo Contrasto-SE | p-value | hazard ratio | HR 95%CI |
|------------------------------------|---------|--------------|---------------|----------------------------------|---------|--------------|--------------|
| Età≥65 | 0.26 | 1.97 | 0.60 to 6.48 | Età≥65 | 0.08 | 2.23 | 0.84 to 5.94 |
| Maschi | 0.16 | 4.32 | 0.55 to 33.73 | Maschi | 0.15 | 1.89 | 0.79 to 4.51 |
| Fumo | NA | NA | NA | Fumo | 0.89 | 0.94 | 0.37 to 2.85 |
| Ipercolesterolemia | NA | NA | NA | Ipercolesterolemia | 0.48 | 0.75 | 0.34 to 1.66 |
| Diabete | NA | NA | NA | Diabete | 0.93 | 1.04 | 0.41 to 2.6 |
| Ipertensione | NA | NA | NA | Ipertensione | 0.34 | 1.64 | 0.56 to 4.77 |
| Pregresso MI | NA | NA | NA | Pregresso MI | 0.64 | 1.22 | 0.53 to 2.83 |
| Fattori di rischio ≥3 | NA | NA | NA | Fattori di rischio ≥3 | 0.8 | 0.9 | 0.41 to 1.99 |
| TIMI risk score basso/intermedio | 0.25 | 2.06 | 0.60 to 7.06 | TIMI risk score basso/intermedio | 0.06 | 0.9 | 0.41 to 1.99 |
| Angina durante il test | 0.047 | 3.46 | 1.01 to 11.83 | Angina durante il test | NA | NA | NA |
| Ex-ECG Positivo(ST sottosliv.>1mm) | 0.85 | 1.16 | 0.25 to 5.39 | Contrasto-SE Positivo | <0.0001 | 10.7 | 3.68 to 31.3 |

Tabella 4. Analisi Cox-regression per predittori di eventi cardiaci combinati (SCA) eseguita in entrambi i gruppi di studio.

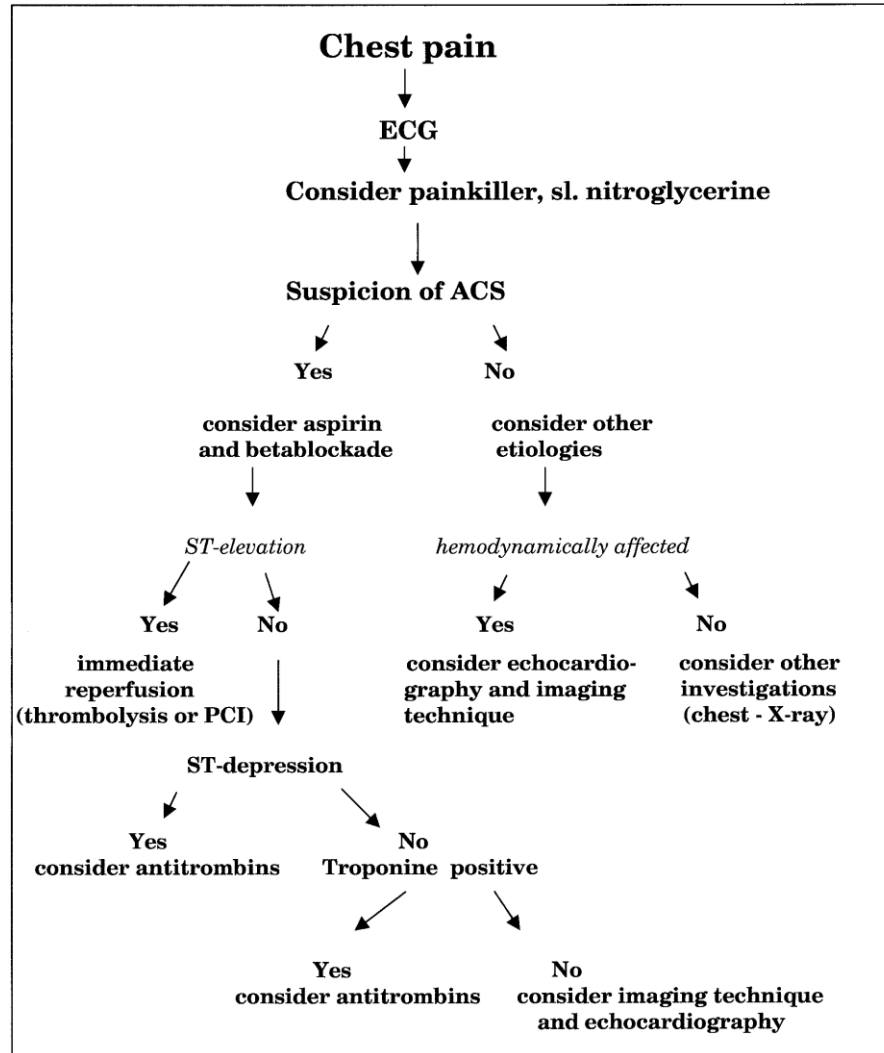


Figura 1. Raccomandazioni della società europea di cardiologia.

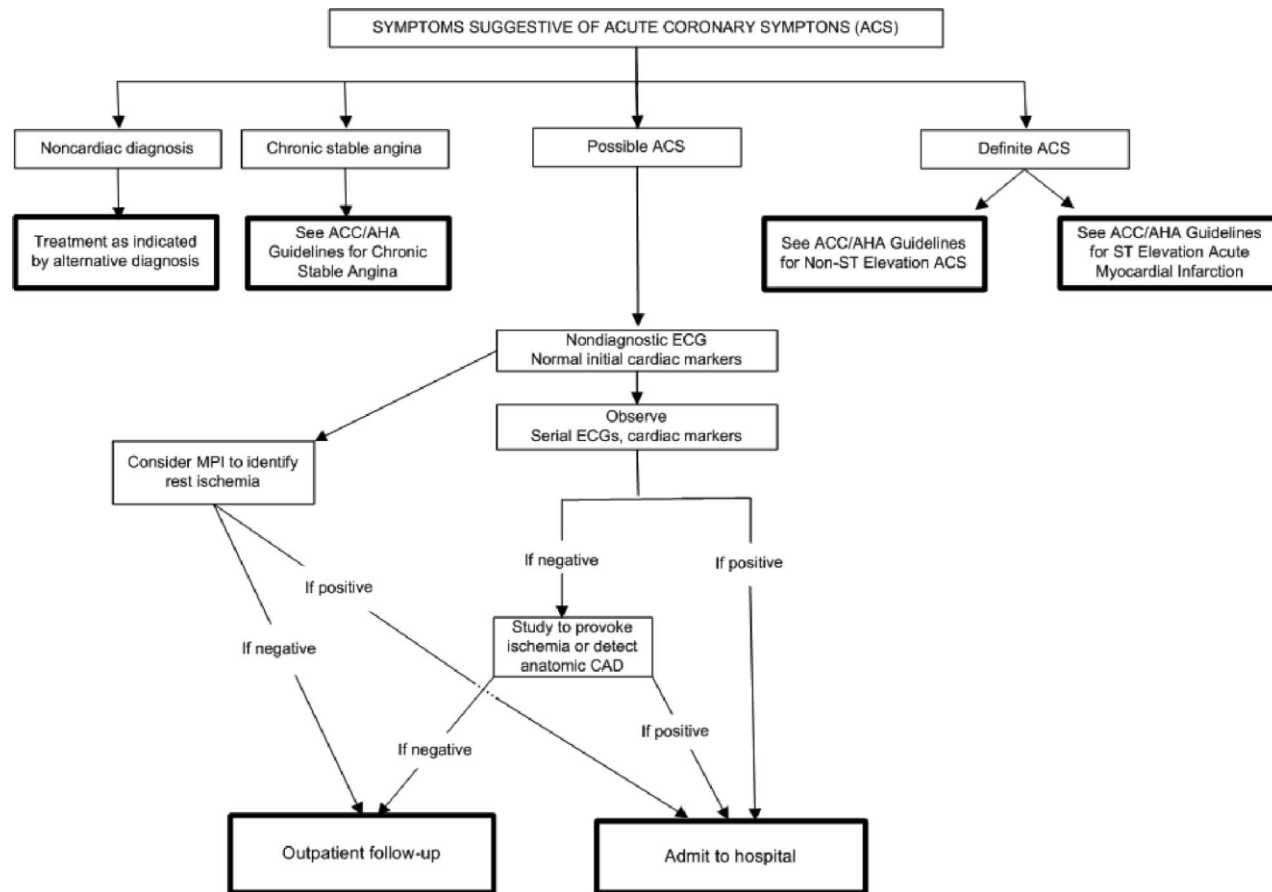
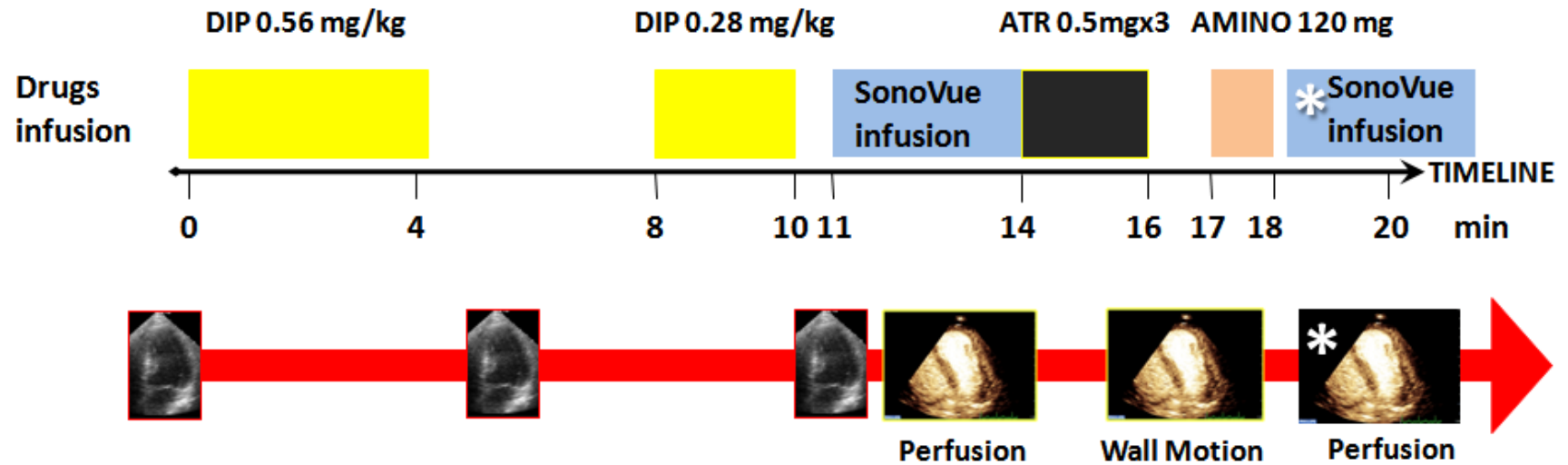


Figura 2 Valutazione dei pazienti con sintomi suggestivi di SCA secondo linee AHA/ACC.

Stress-echocardiography protocol (High dose Dipyridamole-Atropine)



* Recovery myocardial perfusion assessment was performed only when abnormal perfusion at stress was detected

Fig.3. Protocollo Contrasto stress-echocardiografia.

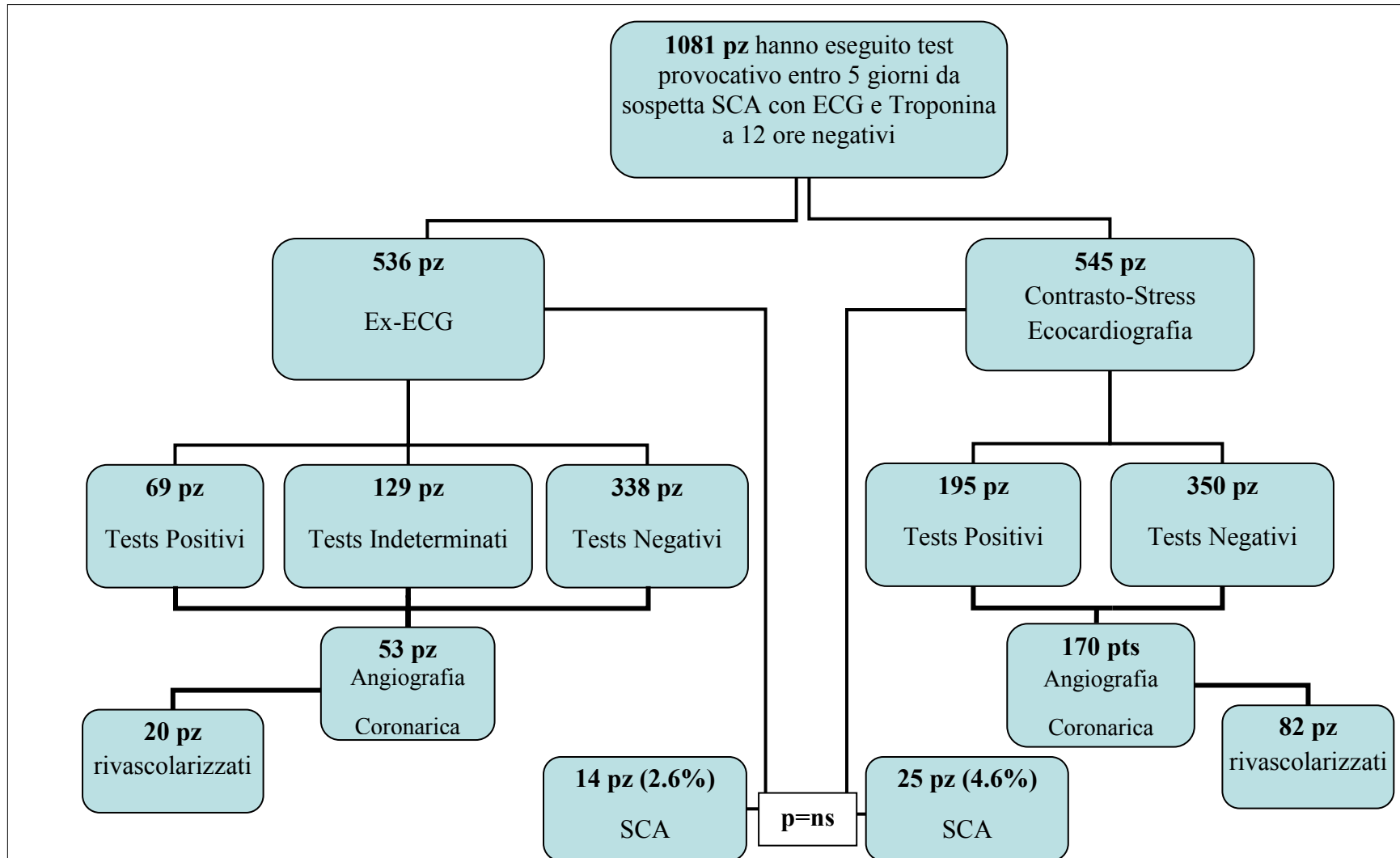


Fig.4. Diagramma di flusso, risultati dei tests e sindromi coronariche acute a 1 anno nei 2 gruppi di studio.

Fig. 5. Curve Kaplan-Meier di sopravvivenza per gli eventi cardiaci hard in pazienti che hanno eseguito o contrasto-SE (a sinistra) o Ex-ECG (a destra).

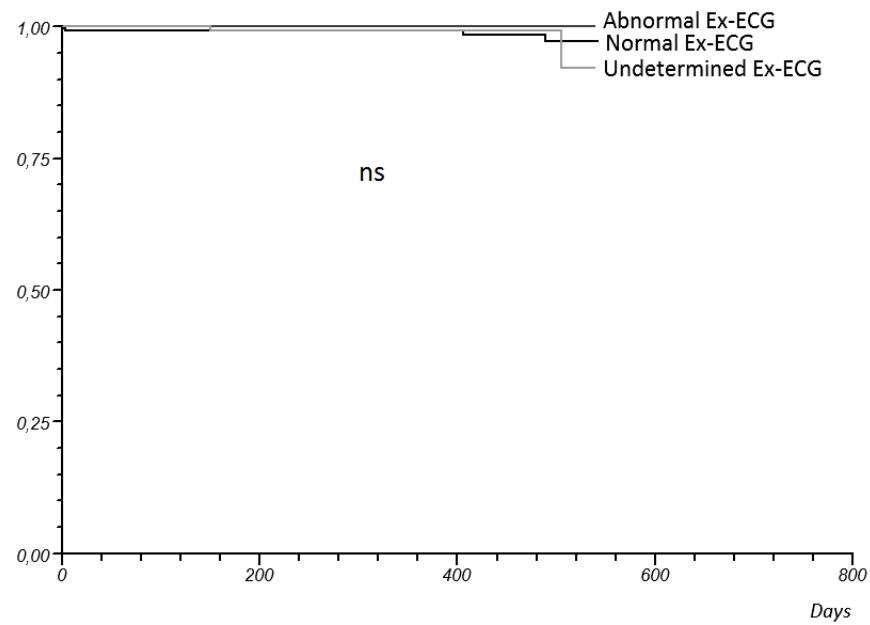
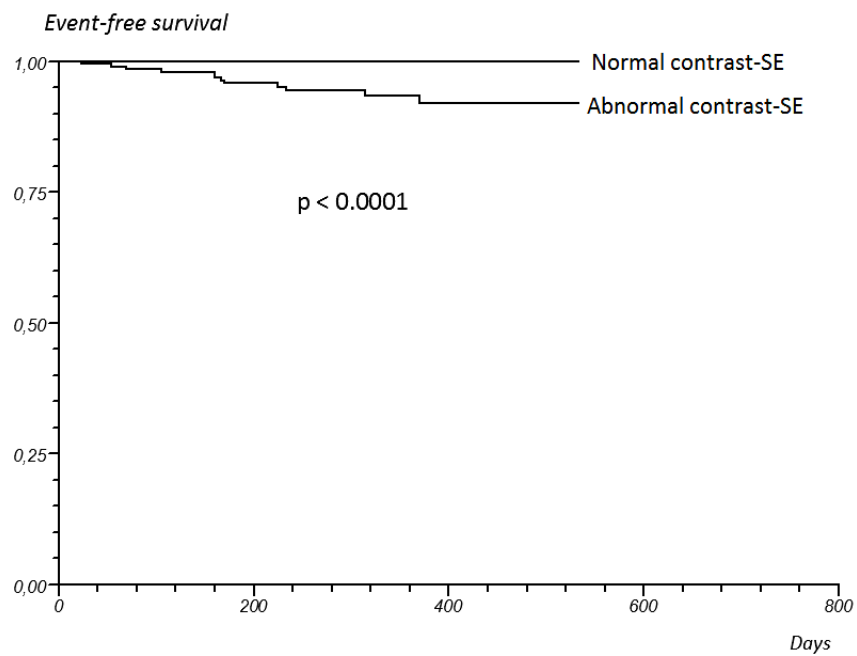


Fig. 6. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier per gli eventi cardiaci combinati (SCA) in pazienti che hanno eseguito o contrasto-SE (a sinistra) o Ex-ECG (a destra).

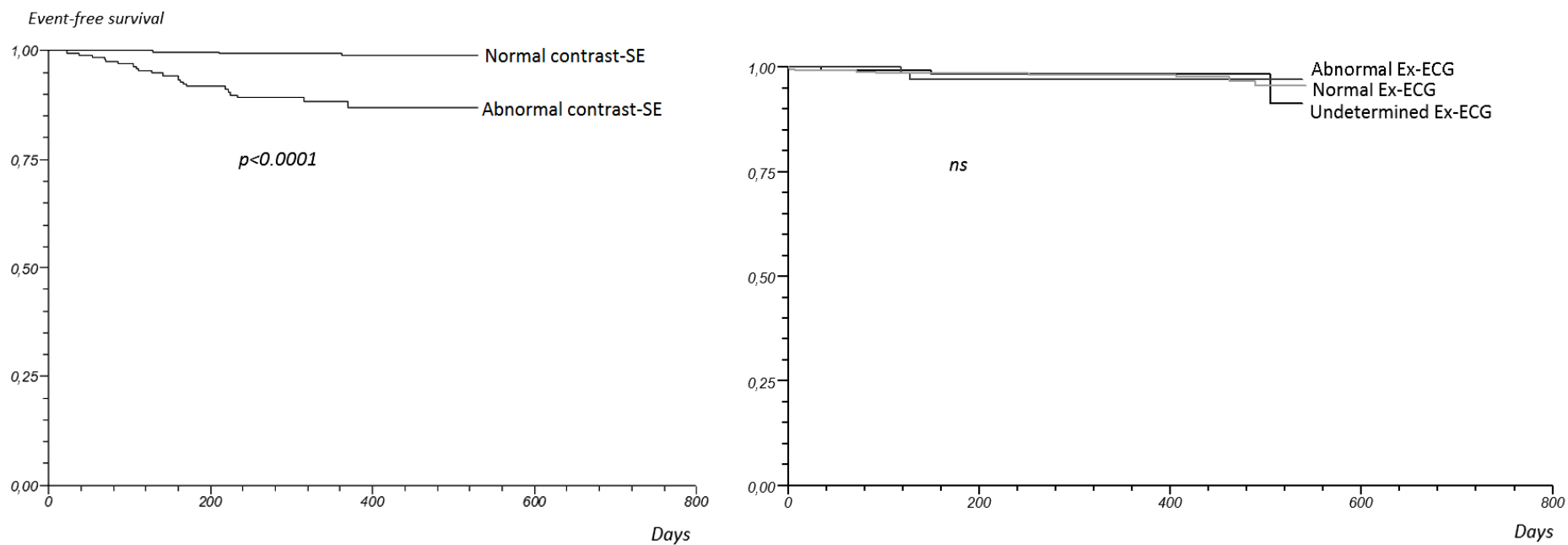
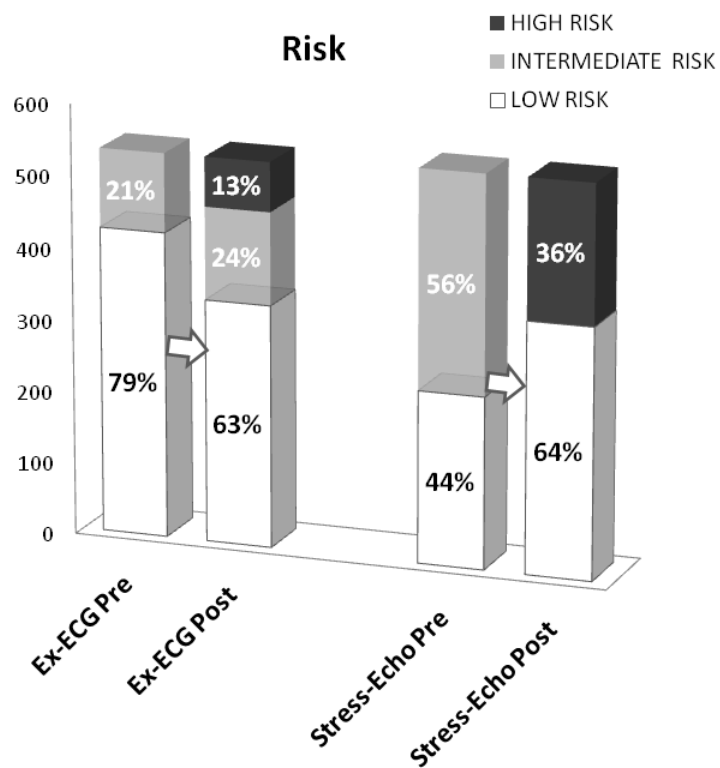


Fig. 7. Riclassificazione del rischio operata dai risultati del test provocativo (sinistra) e incidenza di SCA (destra) classificata secondo categoria di rischio post-test.



Combined cardiac events number-rate, classified by post-test estimate

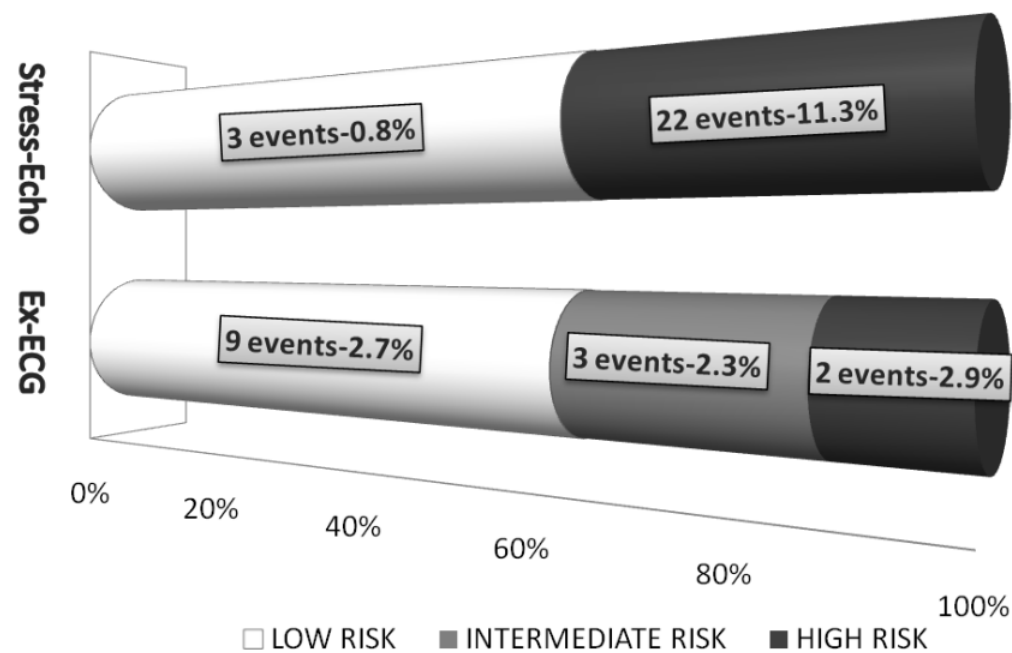


Fig. 8. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier per eventi cardiaci combinati (SCA) nel sottoinsieme di pazienti con basso TIMI risk score che hanno eseguito o contrasto-SE (sinistra, n = 240 pazienti) o Ex-ECG (destra, n = 426 pazienti).

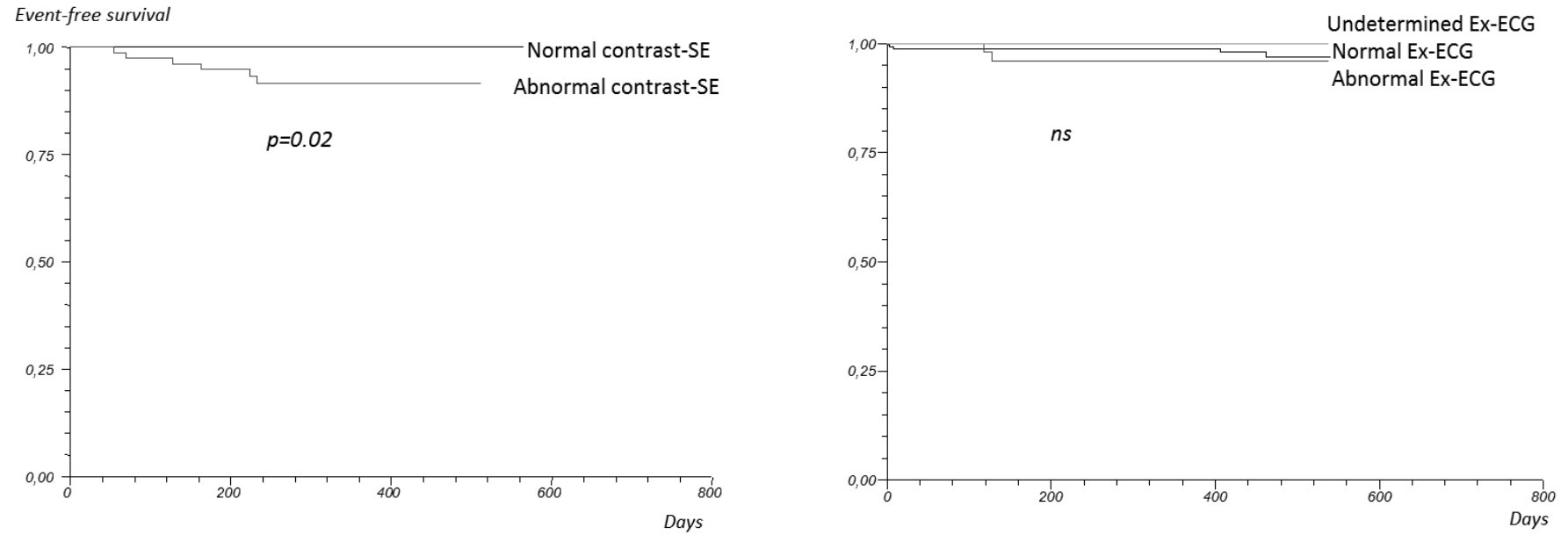
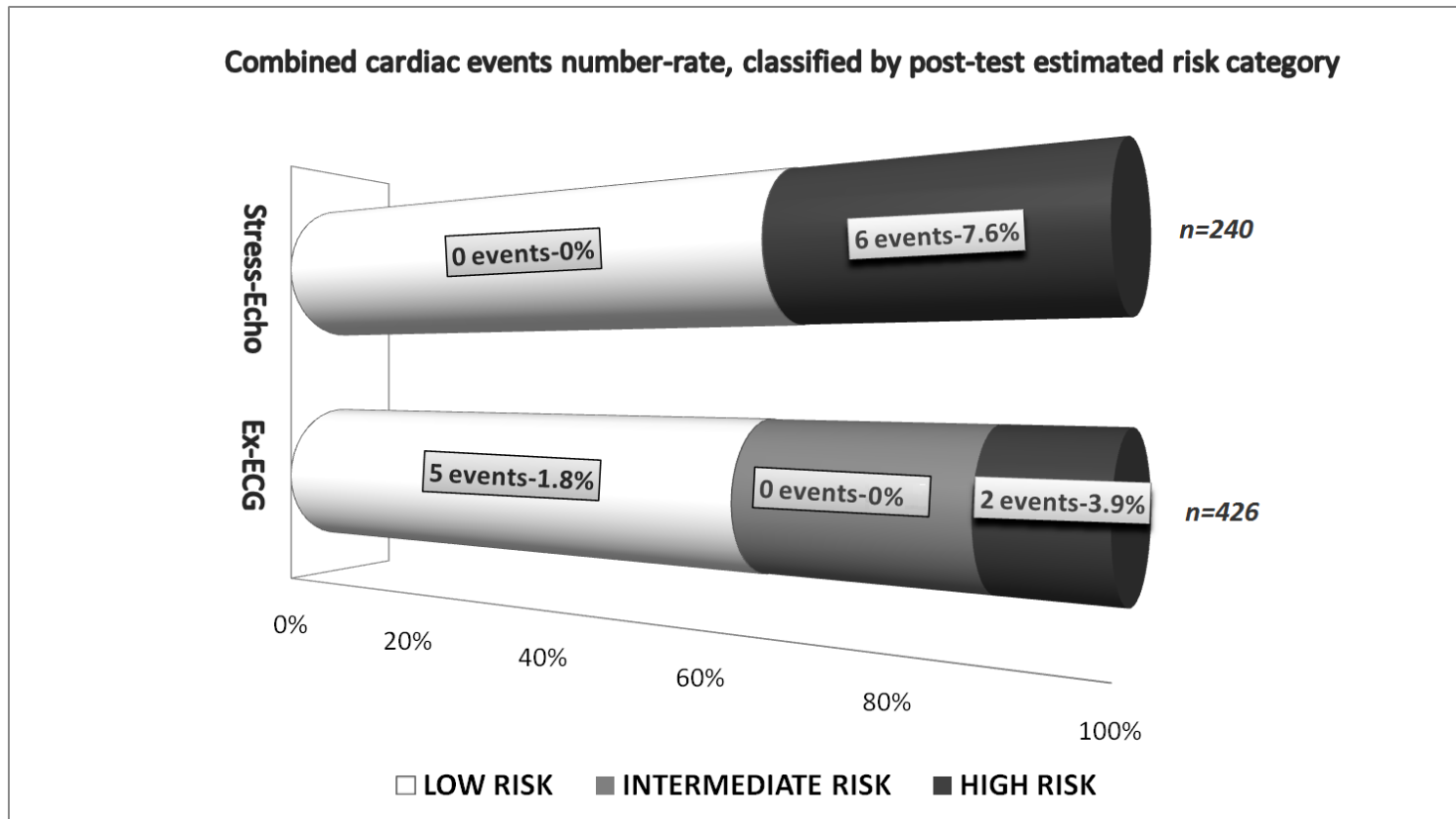


Fig 9. Eventi cardiaci nel sottoinsieme dei pazienti a basso rischio TIMI, classificati per categoria di rischio post-test.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-95.
- 2) Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2008;7:1–38.
- 3) Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342:1163–1170.
- 4) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Eisenberg M. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270:1211–1216.
- 5) Farkouh ME, Aneja A, Reeder GS, Smars PA, Bansilal S, Lennon RJ, Wiste HJ, Razzouk L, Traverse K, Holmes DR Jr, Mathew V. Clinical risk stratification in the emergency department predicts long-term cardiovascular outcomes in a population-based cohort presenting with acute chest pain: primary results of the Olmsted County chest pain study. *Medicine*. 2009;88:307–313.
- 6) Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, Aufderheide TP, Ballin DS, Bernard SA, Crespo SG, Feldman JA, Fish SS, Gibler WB, Kiez DA, McNutt RA, Moulton AW, Ornato JP, Podrid PJ, Pope JH, Salem DN, Sayre MR, Woolard RH. 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– 855.
- 7) Amsterdam EA, Kirk JD. Chest pain units. *Cardiol Clin*. 2005;23:401–614.

- 8) Cannon CP, Lee TH. Approach to the patient with chest pain. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Pa: Saunders; 2008:1195–1205.
- 9) Sanchis J, Bodí V, Llacer A, Núñez J, Consuegra L, Bosch MJ, Bertomeu V, Ruiz V, Chorro FJ. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart* 2005;91:1013–1018.
- 10) Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Bosch MJ, Consuegra L, Bosch X, Chorro FJ, Llacer A. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):443-9.
- 11) Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598-660.
- 12) Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 17;40(2):251-6.
- 13) Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol*. 1998 Feb 1;81(3):288-92
- 14) Manini AF, McAfee AT, Noble VE, Bohan JS. Prognostic value of the duke treadmill score for emergency department patients with chest pain. *J Emerg Med*. 2008 Dec 3.

- 15) Gaibazzi N, Reverberi C, Squeri A, De Iaco G, Ardissino D, Gherli T. Contrast stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with chest pain but without acute coronary syndrome: incremental value of myocardial perfusion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Apr;22(4):404-10.
- 16) Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, Porter TR. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography.* 2005 Jul;22(6):487-95.
- 17) Jeetley P, Burden L, Greaves K, Senior R. Prognostic value of myocardial contrast echocardiography in patients presenting to hospital with acute chest pain and negative troponin. *Am J Cardiol.* 2007 May 15;99(10):1369-73. Epub 2007 Apr
- 18) Antman E, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835– 42.
- 19) Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R. Clinical and economic impact of stress echocardiography compared with exercise electrocardiography in patients with suspected acute coronary syndrome but negative troponin: a prospective randomized controlled study. *Eur Heart J.* 2007 Jan;28(2):204-11.
- 20) Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008 Jul;9(4):415-37.

- 21) Uehata A, Matsuguchi T, Bittl JA, Orav J, Meredith IT, Anderson TJ, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC. Accuracy of electronic digital calipers compared with quantitative angiography in measuring coronary arterial diameter. *Circulation* 1993;88:1724–1729.
- 22) Florenciano-Sánchez R, Castillo-Moreno JA, Molina-Laborda E, Jiménez-Pascual M, García-Urruticoechea P, Egea-Beneyto S, Sánchez-Villanueva JG, Ortega-Bernal J. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1974-9. The exercise test that indicates a low risk of events. Differences in prognostic significance between patients with chronic stable angina and patients with unstable angina.
- 23) DeFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, Rosanio S, Abreo G, Potter MA, Runge MS, Uretsky BF. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1827–34.
- 24) Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, Fonseca L, Tresoldi S, Minneci C, Jambrik Z, Ghelarducci B, Orlandini A, Picano E. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol*. 2005 Jul 20;102(3):461-7.
- 25) Trippi JA, Lee KS, Kopp G, Nelson DR, Yee KG, Cordell WH. Dobutamine stress tele-echocardiography for evaluation of emergency department patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):627-32.
- 26) Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, Umans VA, Visser CA, de Winter RJ. Prognostic value of pre-discharge dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):596-602.
- 27) Johnson GG, Decker WW, Lobl JK, Laudon DA, Hess JJ, Lohse CM, Weaver AL, Goyal DG, Smars PA, Reeder GS. Risk stratification of patients in an emergency department chest

pain unit: prognostic value of exercise treadmill testing using the Duke score. Int J Emerg Med. 2008 Jun;1(2):91-5.