

Proposta per l'utilizzo in Pronto Soccorso delle troponine cardiache misurate con metodi di ultima generazione in pazienti con sospetto di sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST

**Gruppo di lavoro*: Ivo Casagrande (coordinatore), Mario Cavazza, Aldo Clerico, Marcello Galvani, Filippo Ottani, Martina Zaninotto

***Gruppo esterno di esperti (Advisory Board)*: Luigi Maria Biasucci, Gianfranco Cervellin, Tiziano Lenzi, Giuseppe Lippi, Mario Plebani, Marco Tubaro

Scopo di questo documento è sviluppare delle raccomandazioni sull'utilizzo delle troponine cardiache di ultima generazione in emergenza/urgenza per la diagnosi di infarto del miocardio in pazienti con sospetto di sindrome coronarica acuta senza persistente soprasslivellamento del tratto ST (NSTE-ACS).

I punti fondamentali che sono stati presi in considerazione riguardo ai quali raggiungere un consenso sono stati:

- 1) Correttezza ed appropriatezza della terminologia.
- 2) Appropriatezza della richiesta.
- 3) Conferma della diagnosi di infarto miocardico (*Rule-in*)
- 4) Esclusione della diagnosi di infarto acuto del miocardico (IMA) (*Rule-out*)

METODOLOGIA DI LAVORO

Ciascun punto è stato sviluppato tenendo in considerazione le evidenze presenti in letteratura. Le Raccomandazioni sono state sviluppate utilizzando i criteri adottati dall' *European Society of Cardiology* e dell'*American Heart Association/American College of Cardiology*. Ogni punto della raccomandazione è stato sottoposto a revisione da parte di un Gruppo esterno di esperti.

1. CORRETTEZZA ED APPROPRIATEZZA DELLA TERMINOLOGIA

Definizione di metodi di dosaggio delle troponine ad alta sensibilità

INTRODUZIONE

All'inizio del nuovo secolo un documento di consenso internazionale¹ ha codificato il ruolo preminente del dosaggio delle troponine cardiache I (cTnI) e T (cTnT) nella dia-

gnosi di infarto acuto del miocardio (IMA). Queste raccomandazioni sono state poi sviluppate nella decade seguente, fino a raggiungere il consenso riguardo a una "Definizione Universale dell'Infarto del Miocardio" (2007-2013)². In accordo con queste raccomandazioni, la diagnosi di IMA si basa sul rilievo delle variazioni dei valori delle troponine cardiache caratterizzato da un tipico andamento a salita/discisa in pazienti con sospetto clinico di ischemia miocardica^{1,2}. Inoltre, anche la più recente Definizione Universale dell'Infarto del Miocardio raccomanda come livello decisionale per la diagnosi di IMA una elevazione delle concentrazioni di cTnI e cTnT al di sopra del 99° percentile della distribuzione dei valori misurati in una popolazione di riferimento costituita da individui apparentemente sani, senza malattia cardiache. Le stesse linee guida raccomandano che questo livello decisionale sia misurato con una imprecisione inferiore od uguale al 10% (espressa come coefficiente di variazione, CV). Tali specifiche di qualità per il dosaggio delle troponine cardiache sono state ribadite prima da una *task force* del *National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine* ed ancora più recentemente da un gruppo di studio interdisciplinare organizzato dalla *European Society of Cardiology (ESC)*^{3,4}.

Al tempo della pubblicazione del primo documento di consenso¹, le specifiche di qualità raccomandate non erano di fatto soddisfatte da nessuno dei metodi di dosaggio di cTnI e cTnT allora in commercio^{5,6}. Solo recentemente, infatti, sono state commercializzate alcune metodiche per il dosaggio delle cTnI e cTnT, caratterizzate da una più elevata sensibilità analitica⁶. Bisogna comunque sottolineare che si dovrebbero definire come nuovi metodi ad alta sensibilità per il dosaggio delle troponine cTnI e cTnT solamente quelle metodiche immunometriche che misurano il 99° percentile della distribuzione delle proteine

***Ivo Casagrande** (coordinatore), Dipartimento di Emergenza, Ospedale Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia. E-mail: icasagrande@ospedale.al.it.

Mario Cavazza: Dipartimento di Emergenza, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italia.

Aldo Clerico: Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana e Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia.

Marcello Galvani: Divisione di Cardiologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì, Italia.

Filippo Ottani: Divisione di Cardiologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì, Italia

Martina Zaninotto: Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Universitario, Padova, Italia.

****Luigi Maria Biasucci**: Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

Gianfranco Cervellin: Dipartimento di Emergenza, Ospedale Universitario di Parma, Parma, Italia

Tiziano Lenzi: Dipartimento di Emergenza, Ospedale Civile Santa Maria della Scaletta, Imola, Italia.

Giuseppe Lippi: Laboratorio di Chimica Clinica e Ematologia, Ospedale Universitario di Parma, Parma, Italia.

Mario Plebani: Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Universitario, Padova, Italia

Marco Tubaro: Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Filippo Neri, Roma, Italia.

cTnI e cTnT nella popolazione di riferimento con un errore (espresso come CV%) uguale od inferiore al 10%, come richiesto dalle linee guida internazionali¹⁻⁴. Questi metodi dovrebbero essere in grado di misurare i livelli di cTnI e cTnT nella maggior parte dei soggetti adulti in apparente buona salute. In accordo con un recente articolo di Apple⁷, si dovrebbe classificare la sensibilità dei metodi di ultima generazione in quattro livelli a seconda della percentuale di soggetti adulti apparentemente sani in cui è possibile misurare concentrazioni significative dell'analita (Tab.1). Quindi solo i metodi di dosaggio che misurano le concentrazioni delle cTnI e cTnT nella maggior parte dei soggetti sani (per esempio >75%) dovrebbero essere definiti ad alta sensibilità. La denominazione di metodiche ultrasensibili dovrebbe essere pertanto abbandonata, poiché non vi sono valide basi analitiche per supportare l'utilizzo di questo termine.

Il gruppo di studio della ESC⁴ ha recentemente raccomandato che la popolazione di riferimento su cui calcolare il 99° percentile della distribuzione dei valori di cTnI e cTnT dovrebbe essere costituita da almeno 300 soggetti apparentemente in buona salute di entrambi i sessi e distribuiti secondo tutte le classi di età. Inoltre, questi soggetti dovrebbero risultare negativi ad una prova da sforzo e possedere una funzione cardiaca nei limiti della norma, valutata con un esame di *imaging* cardiaco.

Sfortunatamente, queste raccomandazioni sono difficilmente implementabili nei singoli laboratori, soprattutto per la difficoltà di reclutare una popolazione così numerosa e ben caratterizzata. I singoli laboratori potrebbero adottare come valori di riferimento quelli suggeriti dalle ditte produttrici o quelli riportati in studi già pubblicati, che hanno utilizzato la stessa metodica ed abbiano calcolato il valore di riferimento su un adeguato numero di soggetti adulti sani⁶⁻¹⁴. Tuttavia, è ben noto che le concentrazioni di cTnI e cTnT sono più elevate negli uomini rispetto alle donne di pari età e che tendono ad aumentare progressivamente dopo i 60 anni⁶⁻¹⁴. Ne consegue che il valore calcolato del 99° percentile varia considerevolmente a seconda delle caratteristiche demografiche della popolazione di riferimento presa in considerazione⁶. Bisogna inoltre sottolineare che l'età media della popolazione di riferimento su cui è stato calcolato il 99° percentile può variare da 37¹⁴ a 59 anni¹² a seconda degli studi. Per contro, l'età media dei pazienti che si presentano al dipartimento di emergenza con dolore toracico e fondato sospetto di una sindrome coronaria acuta può variare da 52 e 62 anni a seconda

degli studi¹⁵⁻¹⁷ e, in alcuni contesti clinici, potrebbe risultare ancora più elevata. Infatti, uno studio Canadese, effettuato su 54134 pazienti che si presentarono al dipartimento di emergenza fra gli anni 1998 e 2001 con dolore toracico e/o sospetto di sindrome coronaria acuta, ha riportato che i pazienti in cui venne successivamente accertata la presenza di angina instabile od IMA avevano un'età media più elevata di circa 10-15 anni rispetto a coloro che risultarono esenti da complicanze acute cardiache di tipo ischemico¹⁸.

Bisogna inoltre ricordare che la cTnI è correntemente misurata con metodi diversi, distribuiti da differenti ditte, per cui le concentrazioni di cTnI misurate variano notevolmente tra le metodiche (anche più di 20 volte), come anche i valori di riferimento⁵. Per contro, la cTnT, essendo misurata con la stessa procedura analitica, presenta praticamente gli stessi valori e gli stessi limiti di riferimento, anche quando si utilizzano per la sua determinazione differenti piattaforme automatizzate. Nella tabella 2 sono riportate alcune caratteristiche analitiche ed il 99° percentile della popolazione di riferimento dei più diffusi metodi di dosaggio di cTnI e cTnT in Italia⁸⁻¹⁰. Poiché le cTnT e cTnI sono proteine differenti, i risultati ottenuti con i rispettivi metodi immunometrici non sono interscambiabili e direttamente confrontabili tra di loro¹⁹.

L'alto grado di sensibilità analitica dei nuovi metodi consente anche la valutazione della variazione biologica dei livelli circolanti di cTnI e cTnT in soggetti apparentemente sani²⁰ e in pazienti con miocardiopatia²¹. In tal modo si potrebbe calcolare il così detto *Reference Change Value* (RCV), che tiene conto sia della variabilità biologica che dell'errore analitico. Gli studi fino ad ora pubblicati riportano valori di RCV molto variabili: dal 40% fino all'86% per i vari metodi. E' comunque molto probabile che sia possibile escludere un evento acuto in presenza di minime variazioni (ad esempio del 20%) di cTnI e cTnT per concentrazioni inferiori al valore di riferimento. Nel caso di forte sospetto clinico o di una elevata probabilità *pre-test* di sindrome coronarica acuta, il dosaggio della troponina dovrebbe essere ripetuto dopo poche ore (tipicamente entro 3 o 4 ore)⁴.

RACCOMANDAZIONI

1. Si dovrebbero definire metodi di ultima generazione per il dosaggio delle troponine cardiache I (cTnI) e T (cTnT) solamente i metodi immunometrici che misurano il 99° percentile dei valori nella popolazione di riferimento con precisione uguale od inferiore al 10% (espresso come CV), come richiesto dalle linee guida internazionali¹⁻⁴. I metodi di ultima generazione che mostrano una imprecisione intermedia (10-20%) a livello del 99° percentile dovrebbero essere considerati clinicamente utilizzabili.
2. Si dovrebbero definire metodi di ultima generazione ad alta sensibilità (Tn-hs) solamente quei metodi che misurano i livelli di cTnI e cTnT nella maggioranza dei soggetti adulti apparentemente sani che costituiscono la popolazione di riferimento normale.
3. La popolazione di riferimento, su cui calcolare il 99° percentile dei valori delle cTnI e cTnT, dovrebbe essere costituita da almeno 300 soggetti adulti appa-

Tabella 1

Classificazione dei metodi ad alta sensibilità per la determinazione di cTnI e cTnT

LIVELLO	Percentuale di valori misurabili di cTnI o cTnT al di sotto del 99° percentile della popolazione di riferimento
Primo (metodi attuali)	<50
Secondo (prima generazione hs)	da 50 a <75
Terzo (seconda generazione hs)	da 75 a <95
Quarto (terza generazione hs)	≥95

hs: *high-sensitivity*, metodi ad alta sensibilità (modificata da rif. 7, punto 1)

Tabella 2

Limite di misura (LoD), limiti di quantificazione (LoQ) al 10% CV, e 99° percentile dei più diffusi metodi di dosaggio di cTnI and cTnT, commercialmente disponibili in Italia

METODI	LoD (ng/L)	LoQ (ng/L)	99° percentile (ng/L)	Bibliografia ^a
<i>cTnI</i>				
Access AccuTnI Beckman	10	60	40	9
ADVIA Centaur Siemens	6	57	72	8
AIA-PACK 3 rd Gen Tosoh	8	100	33	10
ARCHITECT Abbott	9	32	28	9
Dimension RxL Siemens	40	140	70	9
Pathfast Mitsubishi	8	14	29	9
Stratus CS Siemens	30	60	70	9
Vidas Ultra Biomerieux	10	110	20	9
Dimension Vista Siemens	15	40	45	9
<i>cTnT</i>				
Roche Elecsys TnT hs	5	13	14	9

LoD: limite di misura; LoQ: limite di quantificazione (sensibilità funzionale) al livello del 10% CV

^a Riferimenti bibliografici relativi al punto 1

rentemente sani di entrambi i sessi con un ampio intervallo di età⁴. Tale popolazione di riferimento dovrebbe inoltre possedere caratteristiche demografiche le più simili possibili ai pazienti che si presentano al dipartimento di emergenza con dolore toracico e con sospetto di sindrome coronarica acuta.

BIBLIOGRAFIA

- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al.** Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69
- Thygesen K, Alpert JSA, Jaffe AS, et al.** the Writing Group on behalf of the Joint ESC / ACCF / AHA / WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98
- Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al.** National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:547-51
- Thygesen K, Mair J, Giannitis E, et al.** Study group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on acute cardiac care. How to use high-sensitivity cardiac troponin in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7
- Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al.** Committee on standardization of markers of cardiac damage of the IFCC. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004;50:327-32
- Clerico A, Giannoni A, Prontera T, et al.** High-sensitivity troponin: a new tool for pathophysiological investigation and clinical practice. *Adv Clin Chem* 2009;49:1-30
- Apple FS.** A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;55:1303-6
- Prontera C, Fortunato A, Storti S, et al.** Evaluation of analytical performance of the Siemens ADVIA TnI Ultra immunoassay. *Clin Chem* 2007;53:1722-3
- Apple FS, Collinson PO.** Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61
- Franzini M, Prontera C, Masotti S, et al.** Evaluation of analytical performance of a novel immunoenzymometric assay for cTnI. *Clin Chim Acta* 2013;416:48-9
- Clerico A, Fortunato A, Prontera C, et al.** Distribution of plasma cardiac troponin-I values in healthy subjects: pathophysiological considerations, *Clin Chem Lab Med* 2008;46:804-8
- Venge P, Johnston N, Lindahal B, et al.** Normal plasma levels of cardiac troponins measured by the high-sensitivity cardiac troponin Access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1165-72
- Giannitis E, Kurz K, K Hallermayer, et al.** Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254-61
- Saenger AK, Beyrau R, Braun S, et al.** Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412:748-54
- Chang AM, Mumma B, Sease KL, et al.** Gender bias in cardiovascular testing persists after adjustment for presenting characteristics and cardiac risk. *Acad Emerg Med* 2007;14:599-605
- Chandra A, Lindsell CJ, Limkakeng A, et al.** Emergency physician high pretest probability for acute coronary syndrome correlates with adverse cardiovascular outcomes. *Acad Emerg Med* 2009;16:740-8

17. **Yates RB, Hestand BC.** Effects of age, race, and sex on door-to-electrocardiogram time in emergency department non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *J Emerg Med* 2011;40:123-7
18. **Kaul P, Chang WC, Westerhout CM, et al.** Differences in admission rates and outcomes between men and women presenting to emergency departments with coronary syndromes. *CMAJ* 2007;177:1193-9
19. **Lippi G, Cervellin G, Aloe R, et al.** Non-commutability of results of highly sensitive troponin I and T immunoassays. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:127-9
20. **Wu AHB, Lu QA, Todd J, et al.** Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52-8
21. **Frankenstein L, Remppis A, Giannitis E, et al.** Biological variation of high sensitive troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2011;100:633-40

2. APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA DEL DOSAGGIO DELLE TROPONINE CARDIACHE

L'avvento del dosaggio dei biomarcatori, nel contesto della diagnostica del dolore toracico, ha fornito al medico d'urgenza un importante strumento per poter inquadrare correttamente e rapidamente i pazienti con sospetto di sindrome coronarica acuta. La recente introduzione di nuovi metodi di dosaggio dei marcatori di necrosi miocardica, in particolare delle troponine cardiache, e definiti di ultima generazione, ha permesso di evidenziare aree sempre più ampie di "positività biochimica" non sempre ascrivibili con certezza ad un contesto di ischemia miocardica. La maggiore sensibilità del test, infatti, causa inevitabilmente una minor specificità per danno ischemico.

È quindi sempre più frequente la possibilità di rilevare un valore sopra la norma delle troponine di ultima generazione, che è causato da una patologia non necessariamente di origine ischemica. Tali troponine hanno, infatti, un'alta specificità per "danno miocardico" ma non per IMA (valore predittivo positivo basso). Per tale motivo è fondamentale che il medico di urgenza si sappia orientare nel labirinto diagnostico del dolore toracico, utilizzando appropriatamente il marcatore.

La diagnosi di IMA, in pazienti con un reperto normale o non diagnostico all'ECG (generalmente indicati come NSTEMI, cioè senza soprasslivellamento del tratto ST), si dovrebbe basare sulla corretta interpretazione dei valori delle troponine, in particolare delle cinetiche di rilascio, distinguendo il danno miocardico "di natura ischemica" dal danno miocardico di altra natura. Tuttavia l'evidenza a supporto di questa possibilità è ancora preliminare¹.

La valutazione del dolore toracico con ECG non diagnostico in pronto soccorso è un processo dinamico ed articolato, per cui l'utilizzo del biomarcatore dovrebbe essere orientato e guidato specialmente dalla probabilità di malattia². Per evitare un uso eccessivo di questo biomarcatore è importante che esso venga misurato

solo in quei pazienti con dolore toracico che hanno una probabilità pre-test, anche se bassa, di avere un IMA³. È necessario correlare sistematicamente sintomi, presentazione clinica e probabilità di malattia³⁻⁵. In particolare, è indicato che si valutino tutti quei pazienti con almeno un fattore rischio di malattia coronarica cardiaca (CAD), inclusi anche pazienti con dolore atipico o pazienti senza fattori di rischio per CAD ma con dolore tipico.

Molti pazienti si presentano però con sintomi diversi dal dolore toracico (presentazione atipica), quali la dispnea isolata, la comparsa di palpitazioni, l'astenia improvvisa, nausea/vomito, diaforesi, lo stato confusionale acuto e la sincope⁶⁻¹⁰. Nello studio di Canto e coll.¹¹ le variabili associate con una presentazione caratterizzata da assenza di dolore toracico sono: precedenti di scompenso cardiaco o accidente cerebrovascolare (*stroke*), età avanzata (>75 anni), diabete mellito, sesso femminile e razza diversa da quella bianca. Sempre in questo studio, solo il 17% dei pazienti con IMA senza questi fattori di rischio non aveva dolore toracico alla presentazione, invece i pazienti con almeno 3 fattori di rischio avevano il 50% o più di probabilità di non avere dolore toracico alla presentazione. I pazienti con IMA e presentazione atipica, ad eccezione di quelli con diaforesi, sono pazienti ad alto rischio di morte. La dispnea isolata, in particolare nei pazienti diabetici e in quelli anziani, può essere l'unico sintomo di presentazione in corso di sindrome coronarica acuta ed è gravata da elevata mortalità^{11,12}. La comparsa di palpitazioni, in particolare da aritmia ventricolare, è stata messa in relazione da alcuni autori con episodi di tipo ischemico nella popolazione anziana¹³. L'astenia improvvisa può essere un sintomo che precede o accompagna l'IMA in assenza di dolore toracico e in particolare nei soggetti diabetici¹⁴⁻¹⁶. Per quel che riguarda la sincope va ritenuta sospetta quella con insorgenza senza prodromi, la cui causa potrebbe essere l'insorgenza di aritmia ventricolare a seguito di ischemia acuta coronarica¹⁷. Per queste ragioni, è stato recentemente richiesto di standardizzare la presentazione dei sintomi delle sindromi coronariche acute.

È pertanto appropriato richiedere la misura della troponina non solo nei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso per dolore toracico in atto o pregresso (indipendentemente dalla probabilità "a priori" di malattia coronarica), ma anche in coloro che riferiscono sintomi atipici in presenza delle condizioni ad alto rischio prima ricordate (associate o meno ad alterazioni elettrocardiografiche). Infatti, questi pazienti sono ad alto rischio nel caso in cui la diagnosi di infarto miocardico venga confermata. È inevitabile che questo approccio privilegi la sensibilità di diagnosi rispetto alla specificità della medesima, con le possibili implicazioni di aumento del carico di lavoro e dei costi gestionali.

RACCOMANDAZIONI

1. La misura delle troponine cardiache dovrebbe essere richiesta nei pazienti che arrivano in Pronto Soccorso per dolore toracico in atto o pregresso.
2. La misura delle troponine dovrebbe essere conside-

rata anche in quei pazienti che non presentano dolore toracico, ma che hanno uno dei seguenti sintomi considerati equivalenti di dolore anginoso: dispnea isolata ad insorgenza improvvisa, diaforesi, cardiopalmo, nausea/vomito, astenia improvvisa, stato confusionale acuto e sincope. Questi sintomi possono far porre il sospetto che sia presente una sindrome coronarica acuta.

3. Con riferimento ai sintomi di presentazione di cui al punto 2, la misura delle troponine dovrebbe essere richiesta in particolare, nei pazienti, che presentano almeno una delle seguenti condizioni: pregresso ictus, precedenti di scompenso cardiaco, età avanzata (>75 anni), diabete mellito, sesso femminile.
4. La determinazione delle troponine misurate con metodi di ultima generazione, caratterizzati da elevata sensibilità diagnostica, rende inappropriata la richiesta concomitante di altri marcatori biochimici di danno ed ischemia miocardica (mioglobina, CK-MB)¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. **Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al.** ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2427-63
2. **Haaf P, Drexler B, Reichlin T et al.** High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* 2012;126:31-40
3. **Grimes DA, Schulz KF.** Refining clinical diagnosis with likelihood ratios *Lancet* 2005;365:1500-5
4. **Octane F, Binetti N, Casagrande I, et al.** Position Paper-path assessment of chest pain. Evaluation of the basic requirements for implementation in Italian hospitals. *G Ital Cardiol* 2009;10:46-63
5. **Diamond GA, Forrester JS.** Analysis of probability as an aid to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8
6. **Braunwald E.** Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4
7. **Diamond GA, Kaul S.** How would reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation* 2010;121:1172-5
8. **Stern S.** Symptoms other than chest pain may be important in the diagnosis of "silent ischemia," or "the sound of silence." *Circulation* 2005;111:e435-e437
9. **Briger D, Kim A, Goodman S, et al.** Acute coronary syndrome without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group. *Chest* 2004;126:461-9
10. **Sinclair D.** Myocardial Infarction. Consideration for geriatric patients. *Can Fam Physicians* 1994;40:1172-7
11. **Canto JG, Shlipak MG, WJ Rogers, et al.** Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9
12. **Hammaad A, Lip GYH, MacFachyen RJ.** Acute coronary syndromes presenting solely with hearth failure symptoms: are they under recognized? *Eur Heart Failure* 2004;6:683-6
13. **Stern S, Behar S, Leor J, et al.** Presenting symptoms, admission electrocardiogram, management and prognosis in acute coronary syndromes: differences by age. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:188-96
14. **Tresch DD, Arrow WS.** Clinical manifestations and diagnosis of coronary artery disease. *Clin Geriatric Med* 1966;12:89-100
15. **Braunwald E.** Examination of the patient: the history. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders, Philadelphia, Pa 2001:27-44
16. **American Diabetes Association.** Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9
17. **Moya A, Ammirati F, Brignole M, et al.** The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71
18. **Canto GJ, Goldberg RJ, Sopko G.** A call to standardize symptom presentation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2012;164:801-6
19. **Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.** The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054

3. CONFERMA BIOCHIMICA DELLA DIAGNOSI DI INFARTO DEL MIOCARDIO (RULE-IN)

L' introduzione in commercio di nuovi metodi di misura, caratterizzati da una maggiore sensibilità analitica¹ rende necessaria una ri-definizione degli algoritmi biochimici finora utilizzati per la diagnosi di sindrome coronarica acuta senza sottoslivellamento del tratto ST.

Gli aspetti che risultano maggiormente dibattuti nell'applicazione di queste migliorate metodologie analitiche nella pratica clinica riguardano sostanzialmente:

- 1) Le tempistiche di prelievo
 - 2) I livelli decisionali utilizzati per la diagnosi di IMA
 - 3) Come esprimere quantitativamente e valutare i cambiamenti delle concentrazioni di troponina misurate in campioni consecutivi per giungere ad una diagnosi di IMA
- A questo riguardo, risultano fondamentali alcune osservazioni:

- 1) L'aumentata sensibilità analitica rende possibile la misura di concentrazioni di proteina da 5 a 20 volte inferiori a quelle misurate con i metodi di generazione precedente. Di conseguenza, la concentrazione all'ammissione potrà già essere suggestiva di IMA in una percentuale significativa di pazienti. Inoltre, ci si può attendere che le concentrazioni di cTnI e cTnT possano variare molto rapidamente in poco tempo^{1,2}.
- 2) La disponibilità di metodi in grado di misurare la concentrazione di proteina in una popolazione di soggetti sani impone di utilizzare come livello decisionale (*cut-off*) il valore corrispondente al 99° percentile delle distribuzioni dei valori di cTnI e cTnT nella popolazione di riferimento.
- 3) Le numerose condizioni cliniche descritte, non necessariamente ischemiche (Tab. 3), che possono essere associate ad un incremento delle concentrazioni di troponina, rendono necessario per una diagnosi biochimica differenziale, la valutazione delle cinetiche di rilascio e/o delle entità di incremento.

Tabella 3

Condizioni cliniche dovute a danno miocardico in cui i valori di cTnI e cTnT possono essere al di sopra del valore di riferimento (99° percentile)

Danno dovuto a ischemia miocardica

Rottura della placca
Formazione di un trombo nel lume di una arteria coronarica

Danno dovuto a ischemia miocardica generata da uno squilibrio emodinamico tra domanda e offerta

Tachicardia o bradiaritmia
Dissezione aortica o malattia della valvola aortica di grado severo
Cardiomiopatia ipertrofica
Shock cardiogeno, ipovolemico o settico
Insufficienza respiratoria di grado severo
Anemia grave
Ipertensione con o senza ipertrofia ventricolare sinistra
Spasmo coronarico
Embolia o vasculite coronarica
Disfunzione endoteliale coronarica senza malattia coronarica

Danno non dovuto a ischemia miocardica

Trauma cardiaco, intervento chirurgico, ablazione, *pacings*, shock da defibrillatore
Rabdomiolisi con interessamento del tessuto miocardico
Miocardite
Agenti e farmaci cardiotossici, come farmaci antitumorali, antracicline, trastuzumab (Herceptin)

Danno miocardico di origine ignota o multifattoriale

Scompenso cardiaco
Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia di Takotsubo)
Embolia polmonare severa o ipertensione polmonare grave
Sepsi e pazienti con malattie gravi in unità di terapia intensiva
Insufficienza renale
Stroke, emorragia subaracnoidea
Infiammazione cronica con fibrosi cardiaca diffusa (amiloidosi, sarcoidosi)
Attività fisica intensa

RACCOMANDAZIONI

Sulla base di considerazioni analitiche, della concentrazione di troponina all'ammissione (prelievo basale T0) e in un contesto clinico di dolore toracico, possono essere raccomandati i seguenti algoritmi diagnostici^{3,4} (Figg. 1 e 2):

1. Troponina all'ammissione(T0) uguale o superiore al 99° percentile: si raccomanda di eseguire dei prelievi seriali (T1) ad intervalli di 3 ore (per i metodi ad alta sensibilità) o 6 ore (per i metodi di ultima generazione ma non ad alta sensibilità). Un ulteriore campione a 6 ore può essere considerato opzionale per i metodi ad alta sensibilità.

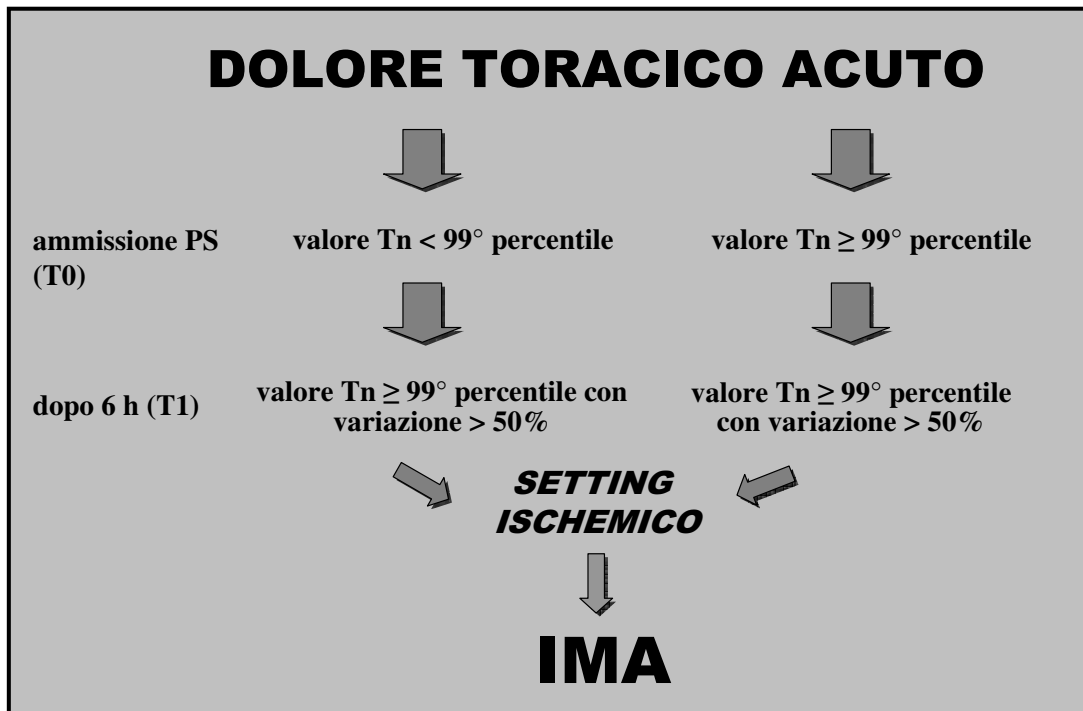
Interpretazione: l'analisi cinetica risulta suggestiva per necrosi miocardica se l'incremento delle concentrazioni nel prelievo effettuato dopo 3/6 ore (T1) è superiore o uguale al 50% rispetto al valore basale (T0).

2. Troponina all'ammissione(T0) inferiore o uguale al 99° percentile: si raccomanda di eseguire prelievi seriali (T1) ad intervalli di 3 ore (per i metodi ad alta sensibilità) o 6 ore (per i metodi di ultima generazione ma non ad alta sensibilità). Il prelievo a 6 ore può essere ritenuto opzionale per i metodi ad alta sensibilità.

Interpretazione: l'analisi cinetica deve essere considerata suggestiva per necrosi miocardica se la concentrazione di troponina nel prelievo effettuato dopo 3/6 ore (T1) risulta superiore al 99° percentile ed inoltre l'incremento è pari al 50% o più rispetto al valore basale (T0).

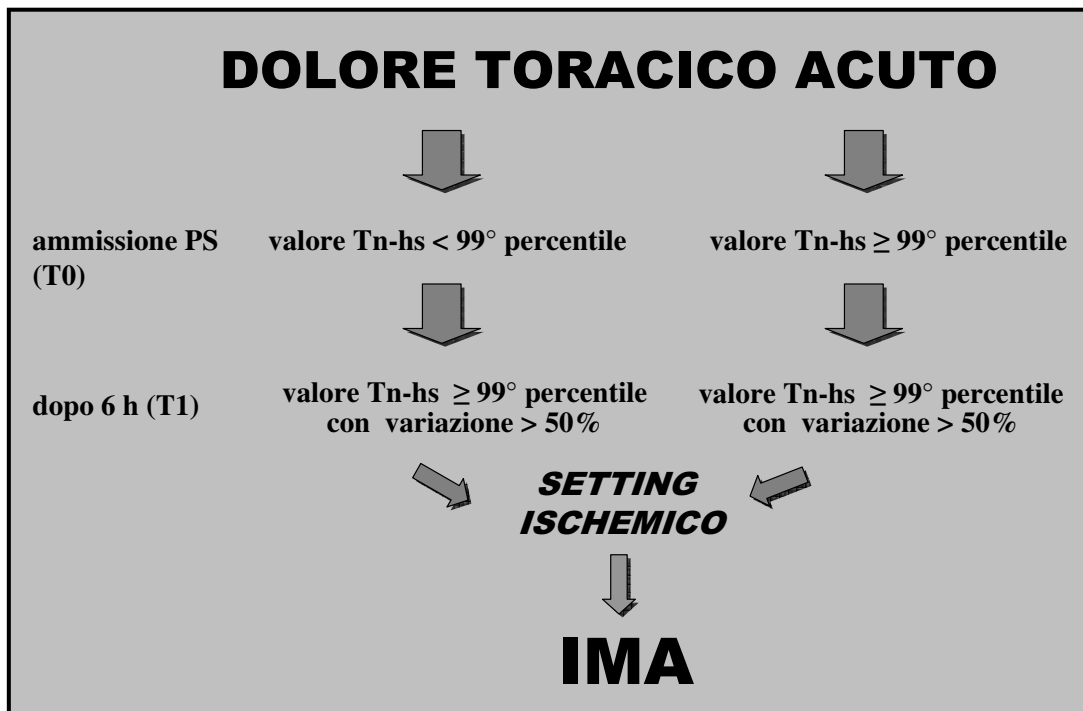
Un IMA dovrebbe essere diagnosticato nei pazienti in cui si osservino le cinetiche di rilascio descritte nei punti 1) e 2), se riscontrate in associazione ad un contesto clinico di sospetta ischemia (sulla base dei sintomi e/o dello sviluppo di variazioni all'ECG e/o di altre indagini strumentali).

L'incremento percentuale sopra raccomandato tiene conto delle attuali prestazioni analitiche della maggior parte dei metodi utilizzati presenti in commercio, che misurano la concentrazione al 99° percentile con un'imprecisione intorno o inferiore al 20%. L'utilizzo della variazione percentuale significativa sulla base del RCV calcolato dagli studi di variabilità biologica, necessita infatti di ulteriori conferme poiché i dati presenti in letteratura sono disomogenei e validati solo per alcuni metodi⁵⁻⁷. E' stato anche proposto di differenziare la significatività dell'incremento in relazione alla concentrazione del valore basale misurato delle troponine: 20%, per valori uguali o superiori al 99° percentile, 50% per valori basali inferiori al 99° percentile, 10% per valori "significativamente" aumentati^{2,8-10}. Recenti studi¹¹⁻¹⁶ hanno dimostrato che la variazione in valore assoluto della concentrazione di troponina, consente una diagnosi più accurata ad ogni tempo di prelievo, rispetto alla variazione percentuale, soprattutto per valori prossimi al 99° percentile. Tuttavia, essendo questa variazione metodo-dipendente, non è possibile fornire un valore di concentrazione applicabile a tutti i metodi presenti in commercio, anche se quest'ultimo approccio sarebbe senz'altro preferibile perché permetterebbe una semplificazione ed armonizzazione delle raccomandazioni.



PS: Pronto Soccorso
 Setting ischemico: sintomi (dolore toracico o equivalente ischemico) e/o variazioni ECG e/o variazioni ecocardiografiche

Figura 1
 Algoritmo proposto per la diagnosi di infarto acuto del miocardio (IMA) utilizzando metodi per il dosaggio delle troponine (Tn) di ultima generazione, ma non ad alta sensibilità (Tn-hs).



PS: Pronto Soccorso
 Setting ischemico: sintomi (dolore toracico o equivalente ischemico) e/o variazioni ECG e/o variazioni imaging

Figura 2
 Algoritmo proposto per la diagnosi di infarto acuto del miocardio (IMA) utilizzando metodi per il dosaggio delle troponine (Tn) I o T ad alta sensibilità (Tn-hs).

BIBLIOGRAFIA

1. **Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.** The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. (ESC). ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
2. **Thygesen K, Mair J, Giannitis E, et al.** Study group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on acute cardiac care. How to use high-sensitivity cardiac troponin in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7
3. **Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al.** High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving Non-ST-Segment Elevation Myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;642-50
4. **White DH.** Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart* 2010;159:934-36
5. **Frankenstien L, Wu AHB, Hallermayer K, et al.** Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011;57:1068-71
6. **Wu AHB, Lu QA, Todd J, et al.** Short-and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52-8
7. **Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, et al.** Biological variation of a novel cardiac troponin I assay. *Clin Chem* 2011;57:1080-1
8. **Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al.** Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684-93
9. **Aldous SJ, Richards AM, Cullen L, Than MP.** Early dynamic change in high-sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2011;57:1154-60
10. **Apple FS, Perace LA, Smith SW, et al.** Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009;55:930-7
11. **Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al.** Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45
12. **Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al.** Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58:209-18
13. **Kavsk PA, Allen LC, Apple FS, et al.** Cardiac troponin testing in the acute care setting: ordering, reporting and high sensitivity assays-an update from the Canadian Society of Clinical Chemists. *Clin Biochem* 2011;44:1273-7
14. **Pretorius CJ, Wilgen U, Ungerer PJ.** Serial cardiac troponin differences measured on four contemporary analyzers: relative differences, actual differences and reference change values compared. *Clin Chim Acta* 2012;413:1786-91
15. **Schreiber DH, Agbo C, Wu AHB.** Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. *Clin Biochem* 2012;45:1295-301
16. **Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al.** Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur TnI-Ultra assay. *Clin Biochem* 2012;45:711-3

4. ESCLUSIONE BIOCHIMICA DI INFARTO DEL MIOCARDICO (*RULE-OUT*)

Per il medico d'urgenza è fondamentale poter escludere un infarto miocardico in atto e poter dimettere il paziente con ragionevole sicurezza, soprattutto nel caso che questi si sia presentato con dolore toracico ed ECG non diagnostico. Come per il *rule-in*, è fondamentale stabilire i tempi per la misura di cTnI e cTnT. In caso di normalità del valore negli intervalli di tempo stabiliti, il paziente può essere dimesso con ragionevole confidenza se la probabilità di sindrome coronarica acuta, alla fine del periodo di osservazione, è sufficientemente bassa (Tab. 4). In caso di positività della troponina e in presenza di condizioni che possano essere causa di un aumento dei valori della stessa (es. insufficienza renale) è necessario indicare la percentuale di incremento al di sotto della quale è possibile stabilire che il danno miocardico è causato da una condizione cronica piuttosto che acuta ed anche, se possibile, che la variazione non è attribuibile ad una necrosi secondaria ad un evento ischemico. Noi suggeriamo un'osservazione di almeno 6 ore per poter dimettere i pazienti con sicurezza, considerando come momento di prima valutazione (T0) l'ammissione al Pronto Soccorso¹. La dimissione può essere considerata solo per i pazienti con bassa o intermedia probabilità di sindrome coronarica acuta (Tab. 4).

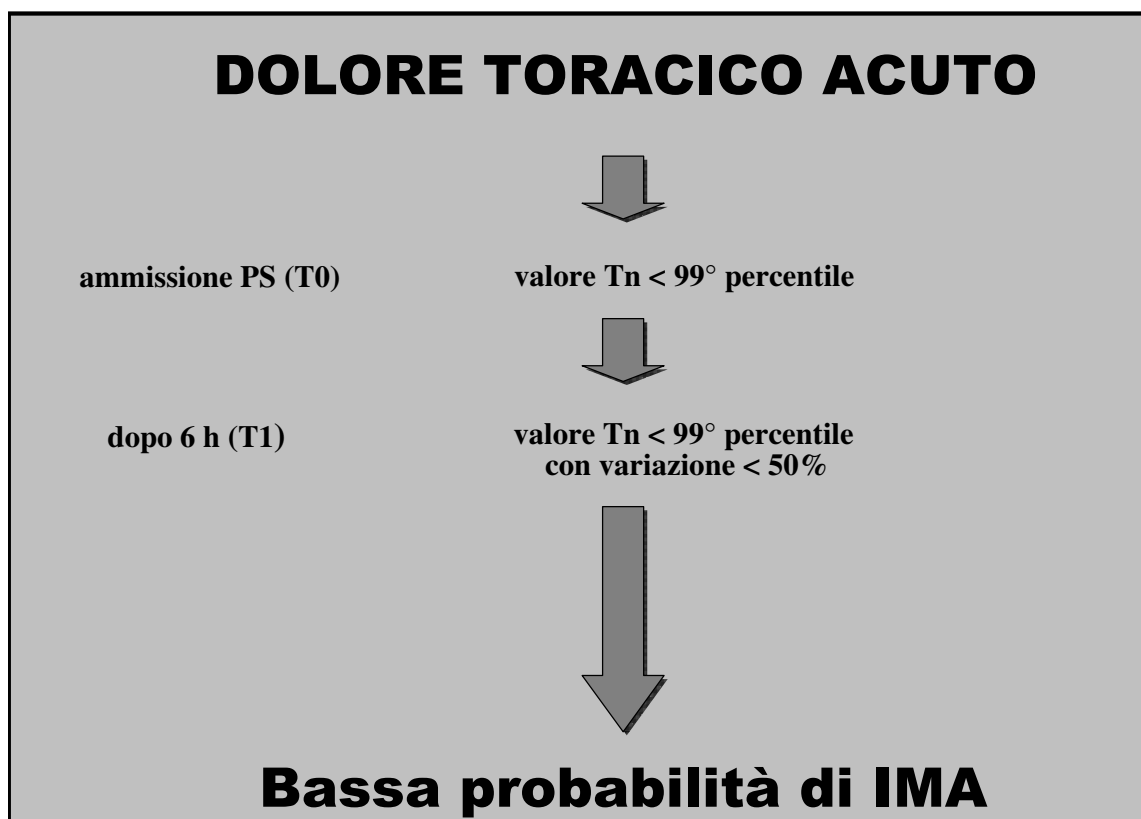
Utilizzando le troponine misurate con metodi di ultima generazione ma non ad alta sensibilità, in Pronto Soccorso potrebbe essere proposta la seguente tempistica (Fig. 3):

- Prima determinazione: è eseguita all'arrivo in Pronto Soccorso (considerato come T0)
- Seconda determinazione: è eseguita dopo 6 ore (T1).

In caso di pazienti a bassa o intermedia probabilità di malattia, se dopo 6 ore la concentrazione di troponina non supera il 99° percentile oppure non dimostra una cinetica significativa di incremento (<50%), la diagnosi di IMA è altamente improbabile ed il paziente è a basso rischio di

Tabella 4
 Probabilità di SCA secondaria a coronaropatia in base ai segni e sintomi presentati

	Alta probabilità	Probabilità intermedia	Bassa probabilità
<i>Criteri</i>	<i>Uno dei seguenti criteri:</i>	<i>Uno dei seguenti criteri in assenza dei criteri per alta probabilità:</i>	<i>Assenza di criteri di probabilità alta o intermedia, ma si può avere:</i>
Anamnesi	Dolore toracico o all'arto superiore sinistro o un "fastidio" (come sintomo principale) localizzato al torace simile a quello sperimentato durante precedenti episodi anginosi documentati Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica, incluso IMA	Dolore toracico o al braccio sinistro o "fastidio" al torace come sintomo principale Età >70 anni Sesso maschile Diabete mellito	Probabili sintomi ischemici in assenza di criteri per alta o media probabilità Recente uso di cocaina
Esame clinico	Insufficienza mitralica transitoria, ipotensione, diaforesi, edema polmonare, o rumori da stasi polmonare	Patologia vascolare extracardiaca	Senso di oppressione toracica riprodotto dalla palpazione
ECG	Slivellamento SR transitorio di nuova insorgenza o di verosimile nuova insorgenza (≥ 0.05 mV) o inversione dell'onde T i (≥ 0.2 mV) associate a sintomi	Onde Q significative Anormalità ST o T, non documentabili essere di nuova insorgenza	Appiattimento o inversione dell'onda T in derivazioni con R dominanti ECG nei limiti della norma
Dosaggio delle Tn cardiache	>99° percentile della popolazione di riferimento	Entro i limiti di riferimento	Entro i limiti di riferimento



PS: Pronto Soccorso

Figura 3
 Algoritmo diagnostico proposto per il rule-out dell'infarto acuto del miocardio (IMA) utilizzando metodi di dosaggio delle troponine (Tn) di ultima generazione ma non ad alta sensibilità.

eventi avversi a breve termine. Infatti, concentrazioni di troponina persistentemente negative, durante l'osservazione, identificano una popolazione a basso rischio per la quale è possibile ipotizzare un *rule-out* ragionevolmente sicuro per IMA se possono essere escluse anche cause acute cardiache non coronariche. Questi pazienti possono essere dimessi con indicazione di uno *stress test* ambulatoriale in tempi brevi.

Nel caso le troponine vengano misurate con metodi ad alta sensibilità, nei pazienti con bassa o intermedia probabilità di malattia, può essere proposta la seguente tempistica di prelievi² (Fig. 4):

- Prima determinazione: è eseguita all'arrivo in Pronto Soccorso (considerato come T0).
- Seconda determinazione: è eseguita dopo 3 ore (T1).

Se dopo 3 ore la concentrazione di troponina eseguita con metodi ad alta sensibilità non supera il 99° percentile, la diagnosi di IMA è poco probabile¹⁻³ ed è altamente improbabile se la concentrazione di troponina rimane costantemente al di sotto dei limiti della sensibilità analitica^{4,5}. Nel caso che l'aumento della concentrazione di cTnI e cTnT sia inferiore alla percentuale di incremento ritenuto significativo (>50% rispetto al basale) per IMA e la concentrazione non supera il 99° percentile, è indicato un secondo prelievo alla sesta ora^{3,6}.

Se anche a questo tempo il valore non supera il 99° percentile, i pazienti possono essere classificati a basso rischio ed essere dimessi con indicazione ad eseguire uno *stress test* ambulatoriale in tempi brevi.

RACCOMANDAZIONI

1. Per il *rule out* dell'infarto acuto del miocardio, la determinazione della troponina misurata con metodi di ultima generazione, ma non ad alta sensibilità, dovrebbe essere effettuata al T0 (arrivo in Pronto Soccorso) e dopo 6 ore; se tutti i valori riscontrati sono \leq al 99° percentile o la variazione di concentrazione è $<$ al 50% (al di sotto del 99° percentile) il paziente può essere dimesso.
2. Se si utilizza un metodo ad alta sensibilità, si consiglia una determinazione al T0 e dopo 3 ore. Se entrambi i valori sono inferiori al limite di sensibilità analitica, il paziente può essere dimesso. Se ambedue i valori sono $<$ al 99° percentile ed il paziente è a rischio basso o intermedio per la sindrome coronarica acuta il paziente può essere dimesso. I pazienti con sintomi recidivanti e probabilità alta di malattia coronarica dovrebbero essere trattenuti in osservazione oltre le 3-6 ore, ovvero fino alla diagnosi definitiva.



PS: Pronto Soccorso

Figura 4
 Algoritmo diagnostico proposto per il rule-out dell'infarto acuto del miocardio (IMA) utilizzando metodi di dosaggio delle troponine I e T di ultima generazione ad alta sensibilità (Tn-hs).

BIBLIOGRAFIA

1. **Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.** The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
2. **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062
3. **Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al.** Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684-93
4. **Body R, Carley S, McDowell G, et al.** Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332-9
5. **Aldous S, Pemberton C, Richards AM, et al.** High-sensitivity troponin T for early rule out of myocardial infarction in recent onset chest pain. *Emerg Med J* 2011;29:805-10
6. **White HD.** Higher sensitivity troponin levels in the community: What do they mean and how will the diagnosis of myocardial be made ? *Am Heart J*.2010;159:934-36.