



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

RED FLAGS E RED HERRINGS:

**Aspetti da prendere in considerazione nella
valutazione del dolore toracico e lombare**

Candidato:

Dott. Michael Palladino

Relatore:

Dott. Mag.le Filippo Maselli

INDICE

ABSTRACT	5
1 INTRODUZIONE.....	6
1.1 IL DOLORE TORACO – LOMBARE: DEFINIZIONE E CAUSE	6
1.2 PATOLOGIE SERIE NEL DOLORE TORACO – LOMBARE	7
1.3 RED FLAGS: LO STATO DELL'ARTE	8
1.4 SCREENING FOR REFERRAL IN FISIOTERAPIA	9
2 MATERIALI E METODI	10
2.1 REVIEW QUESTION	10
2.2 OBIETTIVI	10
2.3 STRATEGIA DI RICERCA	10
2.3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI	11
2.3.1.1 PICOM della revisione	
2.3.1.2 Criteri di inclusione	
2.3.1.3 Criteri di esclusione	
2.3.1.4 Raccolta dati	
2.3.2 DATABASE UTILIZZATI	12
2.3.2.1 Stringa per MEDLINE	
2.3.2.2 Stringa per Web of Science	
2.3.2.3 Stringa per Cochrane Library	
2.3.2.4 Stringa per Pedro	
2.3.2.4 Stringa per Scielo	
2.3.2.4 Stringa per Cinhal	
2.3.2.4 Stringa per Google Scholar	
2.3 VALUTAZIONE DEL RISK OF BIAS	16

3 RISULTATI	17
3.1 SELEZIONE DEGLI ARTICOLI E FLOWCHART	17
3.2 ARTICOLI ESCLUSI	19
3.3 CARATTERISTICHE ARTICOLI INCLUSI	23
3.3.1 DATA EXTRACTION FORM	23
2.3.1.1 Tabella DEF: revisioni	
2.3.1.2 Tabella DEF: studi osservazionali	
3.4 VALUTAZIONE RISK OF BIAS	59
3.4.1 REVISIONI	59
3.4.2 STUDI OSSERVAZIONALI	63
3.5 SINTESI DEI RISULTATI	64
3.5.1 FRATTURA	64
3.5.2 PATOLOGIE MALIGNHE	68
3.5.3 INFEZIONI SPINALI	72
3.5.4 SINDROME DELLA CAUDA EQUINA	75
3.5.5 ANEURISMA AORTICO ADDOMINALE	77
3.5.6 PATOLOGIE CARDIACHE	78
3.5.7 PATOLOGIE POLMONARI	81
3.5.8 PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	82
3.5.8 ALTRE PATOLOGIE	83
3.5.8.1 Patologie virali	
3.5.8.2 Patologie infiammatorie	
3.5.8.3 Patologie viscerali	
4 DISCUSSIONE	85
4.1 ANALISI DEI RISULTATI	85
4.1.1 RED FLAGS	85
4.1.2 ACCURATEZZA DIAGNOSTICA RED FLAGS	87
4.1.3 RED HERRINGS	90
4.1.4 QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI	92
4.2 RED FLAGS E PRATICA CLINICA	94
4.3 LIMITI DELLO STUDIO	96

4.4 IMPLICAZIONI PER RICERCHE FUTURE	96
5 CONCLUSIONI	97
5.1 KEYPOINTS	98
BIBLIOGRAFIA	99
APPENDICE A: RISK OF BIAS TOOLS	103
AMSTAR II	103
NEWCASTLE OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE	104

ABSTRACT

Background: Le principali patologie serie all'origine di un dolore toraco-lombare risultano essere: fratture vertebrali, tumori, infezioni, sindrome della cauda equina e malattie di origine polmonare o cardiaca. Per lo screening di tali patologie è necessario porre attenzione a determinati segni e sintomi che possono indicarne la presenza, denominati red flags.

Obiettivi: Individuare le principali red flags ed escludere le potenziali red herrings che si possono incontrare in un paziente con dolore toraco-lombare, analizzando, laddove possibile, i livelli di accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità e likelihood ratio).

Materiali e metodi: Revisione sistematica della letteratura condotta secondo le linee guida del PRISMA statement; la ricerca è avvenuta attraverso l'utilizzo dei database MEDLINE, Web of science, Pedro, CINAHL, Scielo, Google Scholar e Cochrane library; al termine del processo di screening sono stati inclusi 29 articoli. Il risk of bias è stato eseguito utilizzando vari tools al fine di valutare la qualità metodologica degli studi e sono stati la "AMSTAR II" per le revisioni e la "Newcastle Ottawa Scale" per gli studi osservazionali.

Risultati: Le principali red flags individuate in letteratura risultano essere: età avanzata del paziente, febbre, storia di una patologia neoplastica, segni neurologici, storia di trauma, anestesia a sella, disfunzioni vescicali o intestinali, dolore notturno, uso di corticosteroidi, dolore toracico, presenza di tosse, dolore irradiato a uno o entrambi gli arti superiori, storia familiare o personale di patologie cardiache, aumento dei sintomi con l'attività fisica, dispnea e tachicardia. I livelli di accuratezza diagnostica delle presenti red flags risultano poco significativi, soprattutto se utilizzati in modo isolato.

Conclusioni: Le red flags andrebbero utilizzate in combinazione tra loro per aumentarne i livelli di accuratezza diagnostica, rendendole così un ottimo strumento di screening. Ad esclusione di patologie maligne e fratture, si evidenzia un ridotto numero di studi relativo alle altre condizioni cliniche, soprattutto quelle relative ad un dolore toracico. La qualità metodologica degli studi è risultata generalmente bassa. Secondo le attuali evidenze l'uso esclusivo delle red flags, soprattutto come singole, non è consigliato per la pratica clinica, se non in combinazione tra loro e comunque inserite in un processo complesso di screening for referral.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 IL DOLORE TORACO – LOMBARE: DEFINIZIONE E CAUSE

Il *Low Back Pain* (LBP) viene definito come una limitazione e/o dolore compreso tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori con eventuale irradiazione posteriore alla coscia, ma non oltre il ginocchio che può causare l'impossibilità di svolgere la normale attività quotidiana, con possibile assenza dal lavoro (1).

Nella popolazione generale il LBP ha una prevalenza dell'80% e risulta essere il primo disturbo muscoloscheletrico al mondo e la seconda patologia mondiale dopo il raffreddore (1). Nell'85%-90% dei casi viene definito LBP aspecifico poiché alla sua origine si trovano cause muscoloscheletriche non chiaramente identificabili, mentre la restante percentuale di pazienti può presentare un LBP specifico di natura muscoloscheletrica (ad es: radicolopatia, stenosi spinale e spondilolistesi di grado elevato) o dovuto a una patologia seria, che necessita di ulteriori indagini e approfondimenti (2).

Dal punto di vista temporale, il dolore lombare viene definito acuto quando ha una durata inferiore alle 4 settimane; si parla invece di LBP subacuto quando la sintomatologia perdura fino alle 12 settimane, mentre se i sintomi si protraggono oltre i 3 mesi si parla di dolore cronico (*chronic low back pain* - CLBP).

Il dolore toracico (*chest pain* - CP) viene definito, invece, come un qualsiasi dolore o senso di oppressione che si collochi, anteriormente, tra la base del naso e l'ombelico e posteriormente tra la nuca e la dodicesima vertebra e che non abbia causa traumatica o chiaramente identificabile (3). Si parla di dolore persistente quando perdura oltre i 20 minuti e presente al momento del soccorso nonostante i primi interventi terapeutici (3).

Il CP presenta una prevalenza del 25% nella popolazione generale, rappresentando così la seconda causa di accesso in pronto soccorso (5%), ma a differenza del LBP si può trovare una causa muscoloscheletrica aspecifica solo nel 20% dei soggetti ed è pertanto necessario prestare sempre molta attenzione a questa tipologia di pazienti poiché potrebbero, molto più frequentemente, nascondere una patologia seria come causa della sintomatologia. Il CP sia in fase acuta che dopo approfondimento anamnestico, rappresenta, contestualmente, la causa più frequente di consultazione del medico ed è un sintomo tra i più importanti e complessi del

nostro organismo, infatti tra il 50% e l'80% dei pazienti vengono dimessi dal pronto soccorso senza una diagnosi certa o con diagnosi più generica di *non cardiac chest pain* (4).

1.2 PATOLOGIE SERIE NEL DOLORE TORACO – LOMBARE

La prevalenza di patologie serie all'origine del LBP è compresa tra l'1% e il 4% con una vasta eterogeneità di dati presenti in relazione al contesto sanitario esaminato (5). Le principali patologie serie analizzate in letteratura risultano essere le fratture vertebrali, le patologie maligne (tumori), le infezioni spinali e la sindrome della cauda equina (CES).

Nel CP le patologie serie hanno una prevalenza maggiore rispetto a quelle del LBP e, in particolare, le principali condizioni cliniche possono avere origini polmonari, cardiovascolari o gastroenteriche; si stima infatti che il 53% dei soggetti con dolori al torace che effettuano un ingresso in pronto soccorso siano di origine cardiaca, mentre a livello dell'assistenza sanitaria di base tale percentuale scende al 15% (6). Le cause polmonari mostrano una prevalenza del 19% per gli accessi diretti ai medici di base e del 12% per il pronto soccorso, mentre quelle gastroenteriche del 10% per l'assistenza sanitaria di base e del 3% in pronto soccorso (6). Esistono poi altre cause come disturbi psicologici (10%) o nevralgie intercostali (9%) (6). Se volessimo quindi far rientrare, seppur con le giuste considerazioni, questa ultima causa fra i disturbi muscoloscheletrici precedentemente citati si stimerebbe che meno del 35% dei soggetti con dolore toracico sia di competenza fisioterapica (6).

In molti casi la sintomatologia iniziale di questi pazienti può tuttavia mimare un comune disturbo muscoloscheletrico e, pertanto, il fisioterapista potrebbe essere il primo professionista sanitario consultato dal paziente; sarà quindi indispensabile un'attenta raccolta anamnestica e un eventuale esame obiettivo approfondito per individuare i soggetti a rischio (7).

In letteratura, per lo screening di patologie serie, è ormai consolidato l'utilizzo di una valutazione che tenga conto di alcuni campanelli d'allarme che possono indirizzare il ragionamento clinico del fisioterapista: le red flags.

1.3 RED FLAGS: LO STATO DELL'ARTE

Con il termine red flags (RF) si intende un insieme di segni e sintomi che possono indicare la presenza di patologie serie e che giustificano il rinvio del paziente ad un professionista sanitario medico (7). La presenza di RF pertanto potrebbe essere una controindicazione, seppur temporanea e fino a prova contraria, al trattamento fisioterapico (7).

Perreira et al (8) hanno identificato il primo *report* correlato alle RF per frattura vertebrale risalente al 1872, mentre le prime linee guida per il management di un LBP acuto con indicazioni per lo *screening* di RF è stato pubblicato nel 1994 (9). Sempre per le fratture vertebrali tra il 1996 e il 1997, alcuni autori aggiunsero tra i campanelli d'allarme ai quali porre attenzione, il dolore toracico, dolore non meccanico, deformità strutturali, uso di steroidi e dolore notturno, mentre dopo il 2000 emersero altre RF quali sesso femminile, dolore costante e pregressa frattura (8).

Nel corso degli anni le RF sono aumentate di numero e sono stati condotti alcuni studi soprattutto correlati al LBP e, in particolare, alle fratture vertebrali e alle patologie maligne. La tipologia di studio maggiormente riscontrata in letteratura risulta essere il *case report*, seguita da revisioni (narrative e sistematiche), studi osservazionali e una serie di articoli minori quali *research support, report*, articoli di giornale o commenti editoriali.

Per lungo tempo le RF sono state un punto di riferimento per lo *screening* delle patologie serie nella pratica clinica del fisioterapista, tuttavia nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati una serie di articoli scientifici che mostrano la loro scarsa accuratezza diagnostica e l'elevato numero di falsi positivi riscontrati, cosiddette red herrings (RH) (10).

Tra i principali campanelli d'allarme il dolore notturno è stato sempre considerato come una RF fondamentale per lo *screening* di patologie serie, ma si è visto come non tutti i pazienti con una condizione clinica di emergenza presentino dolore notturno e inoltre questo sintomo è stato anche riscontrato in molti pazienti con artrosi di ginocchio o con un semplice LBP di origine meccanica (11).

Le principali linee guida si trovano spesso in disaccordo in relazione a quali siano le principali RF da individuare per ogni singola patologia, rendendo quindi difficile la creazione di una *checklist* che possa essere utile nella pratica clinica di un fisioterapista; inoltre la maggior parte delle RF inserite all'interno delle linee guida risultano essere prive di un fondamento scientifico reale e l'evidenza per il loro utilizzo risulta piuttosto bassa (5).

Le ultime revisioni scientifiche presenti in letteratura sembrerebbero mettere in discussione l'utilizzo delle RF come strumento di screening, soprattutto quando utilizzate in modo isolato (12); tuttavia le principali linee guida internazionali consigliano ancora il loro utilizzo nel processo di *screening* delle patologie serie (8).

1.4 LO SCREENING FOR REFERRAL IN FISIOTERAPIA

Spesso il fisioterapista, soprattutto in caso di accesso diretto di un paziente, può trovarsi di fronte ad una patologia seria che si presenta con una sintomatologia simile a quella di un disordine muscoloscheletrico. Il compito principale del fisioterapista non è quello di individuare quale sia la patologia seria all'origine della sintomatologia, ma identificare quelle condizioni che non risultano essere di propria competenza, al fine di inviare il paziente ad una figura medica di riferimento; tale processo prende il nome di *screening for referral* (7). Nel corso degli anni si è passati dall'utilizzo del termine "*screening*" a "*screening for referral*" proprio per sottolineare come non sia importante individuare una determinata patologia seria, ma identificare segni e sintomi che possano indicarne la presenza e inviare quindi il paziente ad un'altra figura sanitaria di riferimento (7).

Le RF possono essere suddivise in tre categorie in relazione alla loro gravità: le RF della prima categoria sono correlate in modo importante alla sintomatologia del paziente e sono spesso una controindicazione non solo al trattamento fisioterapico, ma anche all'esame fisico valutativo, potrebbero essere infatti espressione di patologie serie; le RF della seconda categoria sono dei campanelli d'allarme che potrebbero essere correlati alla condizione clinica del paziente e che richiedono particolare attenzione durante la valutazione, potrebbero essere espressione di patologie gravi o muscoloscheletriche che richiedono un'attenta valutazione; infine le RF della terza categoria possono non essere delle controindicazioni al trattamento fisioterapico, ma potrebbero comunque rendere necessaria una visita medica specialistica, per aver conferma di non essere in presenza di patologie serie o gravi (13). Risulta fondamentale per il fisioterapista l'individuazione delle RF al fine di ridurre il rischio di un trattamento controindicato e identificare al più presto una cura appropriata per il paziente cambiandone in positivo la prognosi (7).

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

La presente revisione è stata condotta secondo le linee guida del PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano interventi sanitari (14). All'interno del presente capitolo saranno descritte le caratteristiche riguardanti la metodologia della ricerca.

2.1 REVIEW QUESTION

All'interno della revisione si cercherà di rispondere alla seguente *review question*: Quali sono e che peso specifico hanno gli aspetti da prendere in considerazione nella valutazione di pazienti con dolore toracico e lombare per identificare quadri patologici che non risultano essere di competenza fisioterapica?

2.2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio ha avuto il compito di identificare e valutare le principali RF e RH che si possono incontrare durante la valutazione fisioterapica di pazienti con dolore toracico e/o lombare.

Inoltre, laddove sia stato possibile, si sono evidenziati i livelli di Sensibilità (Sn), Specificità (Sp) e *Likelihood Ratio* positivo e negativo (LR+ / LR-) degli elementi individuati, cercando di fornire indicazioni che possano essere utili al fisioterapista durante la propria pratica clinica¹.

2.3 STRATEGIA DI RICERCA

Nel presente paragrafo saranno descritte le modalità con cui è avvenuta la ricerca bibliografica sui database che hanno portato all'individuazione degli articoli inclusi nella revisione.

¹ Il likelihood ratio (LR) indica la capacità del test di modificare la probabilità pre-test che un paziente sia realmente malato (LR+) o sano (LR-). Tali valori derivano dai livelli di sensibilità (percentuale di pazienti positivi al test tra i malati) e specificità (percentuale di pazienti negativi al test tra i sani)

2.3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

2.3.1.1 PICOM DELLA REVISIONE

Di seguito sono esplicitate le componenti del PICOM della presente revisione: popolazione, intervento, confronto, outcome e metodo.

- **P:** Pazienti con dolore toracico e/o lombare
- **I:** Diagnosi differenziale del fisioterapista tramite l'utilizzo di RF ed esclusione di RH
- **C:** Nessun controllo con l'intervento
- **O:** Individuare una patologia non di competenza fisioterapica tramite l'utilizzo di RF
- **M:** Revisione sistematica

2.3.1.2 CRITERI DI INCLUSIONE

- Articoli in lingua italiana o inglese
- Articoli con fulltext reperibile
- Articoli riguardanti l'argomento preso in esame in questa revisione
- Studi su umani
- Nessun limite di età dei soggetti
- Studi pubblicati dopo il 01/01/1999
- Tipologia di studi presi in esame: studi osservazionali analitici, revisioni, revisioni sistematiche

2.3.1.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

- Articoli non in lingua italiana o inglese
- Articoli con fulltext non reperibile
- Articoli il cui titolo o abstract non fosse pertinente all'argomento trattato in questa revisione
- Studi pubblicati precedentemente al 01/01/1999
- Studi osservazionali descrittivi (case report, case series)

2.3.1.4 RACCOLTA DATI

Il processo di selezione e raccolta dati è stato svolto da un singolo revisore (MP) sotto la supervisione di un secondo autore (FM). Lo screening dei risultati è stato eseguito tramite l'utilizzo del software di gestione per revisioni sistematiche "Rayyan" (<https://rayyan.qcri.org>); mentre la gestione della bibliografia è stata eseguita tramite il software "Mendeley" (<https://www.mendeley.com>).

Per ogni articolo sono stati estratti i seguenti dati: autore, titolo, caratteristiche della pubblicazione (data, rivista), tipologia di studio, obiettivo dello studio, popolazione, materiali e metodi, note del revisore (per le revisioni), intervento (per gli studi osservazionali) e risultati.

2.3.2 DATABASE UTILIZZATI

Le fonti di informazione della ricerca sono state reperite attraverso l'utilizzo dei seguenti database:

- MEDLINE tramite Pubmed
- Web of Science
- Cochrane Library
- Pedro
- Scielo
- CINAHL
- Google Scholar

L'ultima ricerca è stata effettuata in data 18/03/2019 per tutti i database al di fuori di CINAHL, dove l'ultima ricerca è avvenuta in data 05/11/2018. Di seguito saranno riportate le stringhe utilizzate per ogni singolo database e, per MEDLINE, sarà riportata la strategia che ha portato alla formulazione della stringa di ricerca a partire dal PICOM della revisione.

2.3.2.1 STRINGA DI RICERCA PER MEDLINE (tramite PUBMED)

Query:

((((((((((((((back pain) OR backache*) OR back ache*) OR dorsalgia) OR low back pain) OR lumbago) OR lower back pain) OR low backache*) OR low back ache*) OR chest pain) OR thoracic pain) OR upper back pain)) OR (((back pain[MeSH Terms]) OR chest pain[MeSH Terms]) OR low back pain[MeSH Terms])) AND (((((((((((differential diagnosis) OR diagnosis) OR symptoms) OR signs) OR findings) OR referral) OR consultation) OR physical examination) OR inspection) OR observation) OR screening)) OR (((differential diagnosis[MeSH Terms]) OR (referral and consultation[MeSH Terms])) OR physical examination[MeSH Terms]) OR mass screening[MeSH Terms])) AND (((((((red flag*) OR red herring*) OR specific patholog*) OR serious patholog*) OR serious disorder*) OR specific disorder*) OR serious disease*) OR specific disease*))

2.3.2.1.1 FORMAZIONE DELLA STRINGA DI RICERCA A PARTIRE DAL PICOM DELLA REVISIONE

	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Key words	Back pain, Low Back Pain, Chest pain	Differential diagnosis, Referral and consultation, Physical examination, Mass screening	/	Red flag*
MeSH Terms	Back pain, Low Back Pain, Chest pain	Differential diagnosis, referral and consultation, physical examination, mass screening	/	
Free words	Back pain, Backache*, Back ache*, Dorsalgia, Low back pain, Lumbago, Lower back pain, Low backache*, Low back ache*, Upper back pain, Thoracic pain, Chest pain	Differential diagnosis, Diagnosis, Symptoms, Signs, Findings, Referral, Consultation, Physical examination, Screening	/	Red flag*, Red herring*, Serious pathology, Specific pathology, Serious disorder*, Serious disease

2.3.2.2 STRINGA DI RICERCA PER WEB OF SCIENCE

Query:

TS=((((((((((("back pain") OR backache*) OR "back ache*") OR dorsalgia) OR "low back pain") OR lumbago) OR "lower back pain") OR "low backache*") OR "low back ache*") OR "chest pain") OR "thoracic pain") OR "upper back pain")) AND (((((((("differential diagnosis") OR "diagnosis") OR "symptoms") OR "signs") OR "findings") OR "referral") OR "consultation") OR "physical examination") OR inspection) OR observation) OR screening)) AND (((((((("red flag*") OR "red herring*") OR "specific pathology*") OR "serious patholog*") OR "serious disorder*") OR "specific disorder*") OR "serious disease*") OR "specific disease*"))

2.3.2.3 STRINGA DI RICERCA PER COCHRANE LIBRARY

Query:

((((((((((("back pain") OR backache*) OR "back ache*") OR dorsalgia) OR "low back pain") OR lumbago) OR "lower back pain") OR "low backache*") OR "low back ache*") OR "chest pain") OR "thoracic pain") OR "upper back pain")) AND (((((((("differential diagnosis") OR "diagnosis") OR "symptoms") OR "signs") OR "findings") OR "referral") OR "consultation") OR "physical examination") OR inspection) OR observation) OR screening)) AND (((((((("red flag*") OR "red herring*") OR "specific pathology*") OR "serious patholog*") OR "serious disorder*") OR "specific disorder*") OR "serious disease*") OR "specific disease*"))

2.3.2.4 STRINGA DI RICERCA PER PEDRO

Query	Records
Red flag* AND back pain	10
Serious pathology AND back pain	5

2.3.2.5 STRINGA DI RICERCA PER SCIELO

Query	Records
Red flag* AND back pain	4
Differential diagnosis AND back pain	30
Differential diagnosis AND chest pain	40

2.3.2.6 STRINGA DI RICERCA PER CINAHL

Query:

((("red flag*") OR "red herring") OR "serious pathology")) AND ((((((("differential diagnosis") OR "screening") OR "physical examination") OR "referral")) OR (("physiotherapy") OR "physical therapy")) OR (((("back pain") OR "chest pain") OR "thoracic pain")))

2.3.2.7 STRINGA DI RICERCA PER GOOGLE SCHOLAR

Query	Records
allintitle: "red flags" "back pain"	58
allintitle: "red flags" ("chest pain" OR "thoracic pain" OR "upper back pain")	1
allintitle: "red flags" "screening"	14
allintitle: "serious pathology" "screening"	4
allintitle: "serious pathology", "back pain"	8
allintitle: "differential diagnosis" ("thoracic pain" OR "chest pain" OR "upper back pain")	183
allintitle: "differential diagnosis" "back pain"	137

2.3.3 VALUTAZIONE DEL RISK OF BIAS

All'interno del "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" nel paragrafo riguardante "Tools for assessing methodological quality or risk of bias in non-randomized studies" viene consigliato l'utilizzo della "Newcastle–Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies" per gli studi osservazionali (15).

Per quanto riguarda la valutazione delle revisioni/revisioni sistematiche è stata utilizzata la AMSTAR II (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) considerata di qualità simile alla ROBIS (Risk Of bias In Systematic review) , ma con un migliore costrutto e applicabilità (16).

Pertanto la qualità metodologica degli studi inclusi nella revisione è stata valutata con i seguenti *risk of bias tools*:

- "Newcastle–Ottawa scale" per gli studi non randomizzati
- "AMSTAR II" per le revisioni e le revisioni sistematiche

All'interno dell'Appendice A (pagina 103) della presente revisione sono riportati entrambi i *risk of bias tools* nella loro versione completa.

CAPITOLO 3: RISULTATI

I risultati ottenuti tramite l'analisi della ricerca sui database sopradescritti, ha prodotto la selezione di 29 articoli che hanno soddisfatto i criteri di inclusione della presente revisione sistematica. Successivamente è stata analizzata la qualità metodologica degli articoli inclusi; la sintesi conclusiva dei risultati analizzando ogni singola patologia seria che può trovarsi all'origine di un dolore toraco – lombare è riportata di seguito nel testo. Il processo di selezione è descritto nella flowchart riportata di seguito.

3.1 SELEZIONE DEGLI ARTICOLI E FLOWCHART

Le stringhe di ricerca hanno prodotto un totale di 1563 *records*:

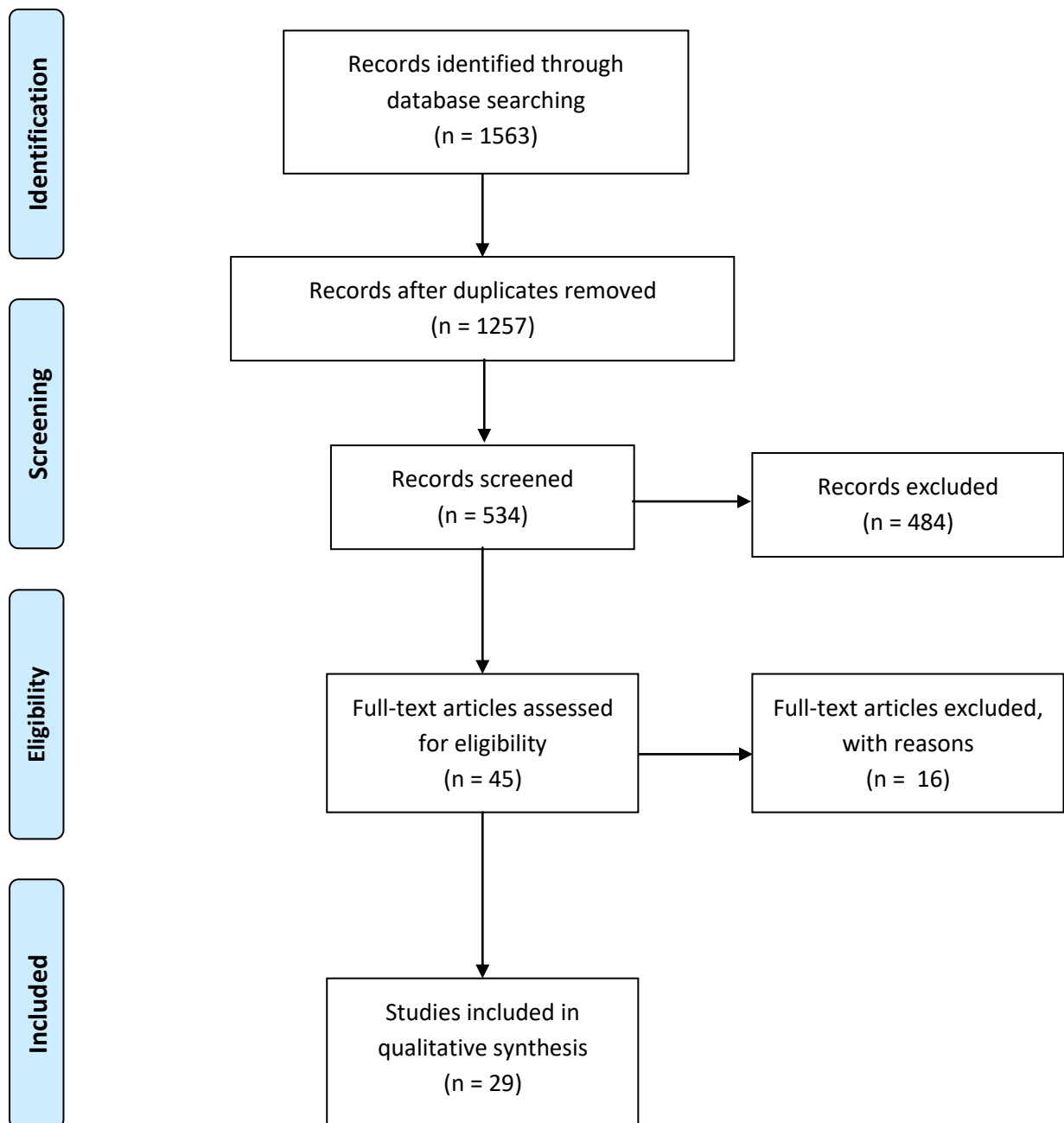
- MEDLINE: 405
- Cochrane Library: 34
- Web of Science: 274
- PEDro: 15
- Scielo: 74
- CINAHL: 356
- Google Scholar: 405

Per giungere alla selezione degli articoli inclusi all'interno della presente revisione sono stati effettuati i seguenti passaggi:

1. Esclusione dei duplicati risultati comuni a più database (306 *records*).
2. Esclusione dei *records* sulla base dei criteri di esclusione (725 *records*: 271 *records* per anno di pubblicazione, 369 per tipologia di studio e 85 per lingua di pubblicazione).
3. Esclusione dei *records* in seguito al processo di screening (487 *records*): 286 in seguito alla lettura del titolo e 201 in seguito alla lettura dell'*abstract*.
4. Esclusione degli articoli in seguito alla lettura del *fulltext* (16).

Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 29 articoli: 22 revisioni e 7 studi osservazionali.

La schematizzazione del processo di selezione è riportata nella flowchart sottostante, compilata secondo le indicazioni del PRISMA Statement.



3.2 ARTICOLI ESCLUSI

In seguito al processo di *screening* sono stati individuati 45 potenziali articoli, dei quali 16 sono stati esclusi in seguito alla lettura del *fulltext*. Di seguito sono riportati nella Tabella 1 i 16 articoli non inseriti all'interno della revisione e per ognuno di essi sarà esplicitato il motivo dell'esclusione.

Tabella 1 - Tabella articoli esclusi in seguito a lettura del full text

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO E TIPO DI STUDIO	MOTIVO DI ESCLUSIONE
Cook CE, George SZ, Reiman MP. Red flag screening for low back pain: nothing to see here, move along: a narrative review. Br J Sports Med. 2018 Apr;52(8):493-496. doi: 10.1136/bjsports-2017-098352. Epub 2017 Sep 18. Narrative Review.	L'articolo affronta la problematica riguardo la scarsa letteratura alla base dell'attuale utilizzo delle <i>red flags</i> nello screening di patologie serie alla base della sintomatologia di pazienti con dolore lombare. Non vengono tuttavia affrontate quali siano le red flags da prendere in considerazione o la loro accuratezza diagnostica. Vengono forniti quattro motivi per cui bisognerebbe abbandonare l'attuale utilizzo delle <i>red flags</i>: è presente una scarsa accuratezza diagnostica (sensibilità, LR-) e di conseguenza le <i>red flags</i> non hanno la capacità di escludere le patologie serie, elemento fondamentale per un buon strumento di screening; la definizione delle singole <i>red flags</i> è troppo variabile; le linee guida inseriscono il loro utilizzo senza alcuna base scientifica a sostegno e infine il clinico non effettua davvero uno screening delle red flags, ma gestisce i sintomi correlati al LBP. Sono inoltre fornite tre raccomandazioni: monitoraggio dei sintomi nel tempo, valutazione tenendo conto dei costi aggiuntivi di esami superflui che non aiutano nel processo di <i>screening</i> e l'importanza di utilizzare la sintomatologia più che per guidare i test diagnostici, per dare raccomandazioni riguardo al percorso di cure e alla prognosi.
Fragkandrea I1, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. Am Fam Physician. 2013 Aug 1;88(3):185-92. Review	La revisione è incentrata su pazienti in età pediatrica con diagnosi di cancro e vengono sottolineati tutti gli aspetti correlati alla patologia. Il dolore toraco-lombare viene solamente citato tra i possibili sintomi e non viene affrontato il processo di screening for referral.

Will JS, Bury DC, Miller JA. Mechanical Low Back Pain. Am Fam Physician. 2018 Oct 1;98(7):421-428. Review.	L'articolo si concentra sui principali aspetti del dolore lombare (LBP) di origine meccanica, analizzando strategie diagnostiche, di trattamento, di educazione e di gestione del paziente. Nella prima parte dello studio l'autore spiega rapidamente l'importanza di escludere, attraverso l'utilizzo delle <i>red flags</i>, le patologie serie prima di procedere alla gestione del paziente con LBP. Le principali <i>red flags</i> elencate sono state: progressiva perdita di forza o di sensibilità, ritenzione urinaria, incontinenza, storia di cancro, recenti interventi chirurgici alla colonna e storia di trauma in relazione all'età. Non viene tuttavia approfondito l'argomento o forniti ulteriori dati relativi alle red flags.
Ramanayake RPJC, Basnayake BMTK. Evaluation of red flags minimizes missing serious diseases in primary care. J Family Med Prim Care. 2018 Mar-Apr;7(2):315-318. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_510_15. Review.	La revisione affronta le red flags che possono indicare patologie serie in generale, e non solo per pazienti con dolore lombare. Vengono affrontate quelle relative alla cefalea, a patologie gastroesofagee, a pazienti che si possono presentare con occhi rossi e a quelli con dolore lombare. Per quanto riguarda quest'ultimo gruppo viene sottolineata, in un breve paragrafo, la bassa prevalenza di queste patologie ed è stata allegata una tabella con le più frequenti <i>red flags</i>, ma senza fornire alcun dato riguardo ad esse o relativo alla loro origine.
Köcher SE, Hofmann E Epidural venous thrombosis as differential diagnosis in back pain patients. Neuroradiology. 2018 Feb;60(2):133-136. doi: 10.1007/s00234-017-1958-0. Epub 2017 Dec 22. Review.	La revisione si basa su dati raccolti da 3 case reports.
Richter JE. Noncardiac (Unexplained) Chest Pain. Curr Treat Options Gastroenterol. 2000 Aug;3(4):329-334. Review	L'articolo si concentra sulla descrizione delle patologie non cardiache correlate al dolore toracico in ambito prevalentemente gastroenterologico quali disturbi esofagei, irritabilità esofagea, acalasia esofagea e crisi di panico. Viene inoltre affrontato il trattamento più appropriato per ognuna di esse. Tuttavia non viene descritto un <i>iter</i> diagnostico basato su segni e sintomi di competenza fisioterapica relativi al dolore toracico per la diagnosi differenziale. I sintomi associati identificati sono un dolore definito come "bruciante", localizzato nella zona sottosternale che può irradiarsi a collo, mandibola e arti superiori. Tuttavia non viene affrontato il processo di screening for referral, ma prevalentemente sulla descrizione della condizione clinica e delle possibilità di trattamento.

Everden A, Mamo JP, Somasunderam D, McKee A, Brij SO, Enoch DA. Bone and joint mycobacterial infection: a retrospective review of cases presenting to a UK district hospital. J Med Microbiol. 2018 Dec;67(12):1698-1705. doi: 10.1099/jmm.0.000867. Epub 2018 Oct 30. Retrospective review.	L'obiettivo primario dello studio è quello di analizzare l'epidemiologia, la gestione e gli obiettivi di tutti i casi di <i>bone and joint tuberculosis (BJTB)</i> diagnosticati nella popolazione di Peterborough a partire dal 2000. Il dolore toraco – lombare viene solo indicato tra gli aspetti da prendere in considerazione durante la valutazione di questi pazienti, così come la presenza di febbre e perdita di peso.
Funston G, O'Flynn H, Ryan NAJ, Hamilton W, Crosbie EJ. Recognizing Gynecological Cancer in Primary Care: Risk Factors, Red Flags, and Referrals. Adv Ther. 2018 Apr;35(4):577-589. doi: 10.1007/s12325-018-0683-3. Epub 2018 Mar 7. Review.	L'articolo si concentra sulle caratteristiche dei tumori ginecologici (utero, endometriale, ovaie) approfondendo epidemiologia, fisiopatologia, fattori di rischio, segni e sintomi e modalità di <i>screening</i>. Non si parla di dolore toraco – lombare, ma viene solamente citato un dolore addominale o pelvico che può accompagnare la patologia.
Kempthorne JT, Pratt C, Smale EL, MacFarlane MR. Ten-year review of extradural spinal abscesses in a New Zealand tertiary referral centre. J Clin Neurosci. 2009 Aug;16(8):1038-42. doi: 10.1016/j.jocn.2008.10.019. Epub 2009 May 13. Observational study.	L'obiettivo principale dell'articolo è quello di indagare la presentazione, le rilevazioni cliniche e la prognosi di soggetti con <i>extradural spinal abscesses (ESA)</i> monitorati e trattati in cliniche sanitarie di terzo livello in Nuova Zelanda. Nella maggior parte dei casi il paziente lamenta un forte dolore alla colonna, che spesso può essere presente di notte e non si riduce con il riposo, tuttavia non viene analizzata nel dettaglio la diagnosi differenziale di tale patologia. Inoltre la popolazione dello studio aveva già una diagnosi di ESA e non sono state indagate le caratteristiche del dolore, ma semplicemente la sua presenza. L'autore riferisce inoltre che la presenza di febbre non costituisce alcun elemento utile per la diagnosi di ESA.
Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Carril JM, Martínez-Rodríguez I, Canga A, Peiró E, Alonso-Gutiérrez J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F. Non-infectious aortitis: a report of 32 cases from a single tertiary centre in a 4-year period and literature review. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-19-31. Epub 2014 Dec 1. Review.	L'articolo si concentra sulla descrizione di tutte le caratteristiche relative all'aortite non infettiva portando trentadue casi provenienti da un centro sanitario di terzo livello a nord della Spagna. Il dolore lombare è solo uno degli aspetti di presentazione della sindrome e inoltre si è manifestato solo nel 23% dei casi. Non è stato indagato il processo di diagnosi differenziale a partire da pazienti che lamentavano dolore a livello del rachide toraco-lombare.
Strudwick K, McPhee M, Bell A, Martin-Khan M, Russell T. Review article: Best practice management of low back pain in the emergency department (part 1 of the	L'articolo è incentrato sulla gestione di pazienti con <i>low back pain (LBP)</i>, analizzando l'identificazione di <i>red e yellow flags</i>, l'utilizzo di test diagnostici ed esami di laboratorio, le strategie di trattamento più adeguate e la gestione dei <i>follow up</i>.

musculoskeletal injuries rapid review series). Emerg Med Australas. 2018 Feb;30(1):18-35. doi: 10.1111/1742-6723.12907. Epub 2017 Dec 12. Review.	Per quanto riguarda le red flags è stata solo evidenziata la loro importanza e sono state riportate alcune delle principali red flags in una tabella (tabella numero 2) senza ulteriori approfondimenti. Gli autori non hanno approfondito il processo di diagnosi differenziale.
Singleton J, Edlow JA. Acute Non traumatic Back Pain: Risk Stratification, Emergency Department Management, and Review of Serious Pathologies. Emerg Med Clin North Am. 2016 Nov;34(4):743-757. doi: 10.1016/j.emc.2016.06.015. Epub 2016 Sep 3. Review.	L'articolo si concentra prevalentemente sull'approccio e sulla gestione del dolore lombare e su quello che l'iter da seguire in base all'analisi dei fattori di rischio. Non viene approfondito in modo dettagliato il percorso di diagnosi differenziale per patologie specifiche tramite l'utilizzo di <i>red flags</i>.
Stochkendahl MJ, Christensen HW. Chest pain in focal musculoskeletal disorders. Med Clin North Am. 2010 Mar;94(2):259-73. doi: 10.1016/j.mcna.2010.01.007. Review.	L'articolo analizza tutte le tipologie di dolore al torace di origine muscoloscheletrica, ma non viene affrontata la diagnosi differenziale di tali patologie per escludere una condizione grave all'origine della sintomatologia del paziente.
Johnson K, Ghassemzadeh S. Chest Pain. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2019 Jan 4. Review.	L'articolo fornisce delle indicazioni su come portare avanti la raccolta anamnestica e l'esame fisico in pazienti con dolore toracico, consigliando la ricerca di alcuni sintomi specifici come febbre, nausea, vomito, diaforesi, recente malattia, dolore o gonfiore al tallone e altri fattori di rischio. Non viene trattata la diagnosi differenziale di patologie serie attraverso l'utilizzo di <i>red flags</i>. Vengono inoltre citate le più frequenti patologie alla base di dolori al torace: sindrome coronarica acuta, embolia polmonare, pneumotorace, dissezione aortica e disordini muscoloscheletrici. Non vengono tuttavia fornite alcune <i>red flags</i> per queste patologie.
Hubbard J. The differential diagnosis of chest pain. Nurs Times. 2002 Dec 10-16;98(50):30-1. Review	All'interno dell'articolo vengono definite le possibili cause di un dolore toracico: cardiache, polmonari, gastrointestinali e muscoloscheletriche. Viene inoltre consigliato di approfondire le caratteristiche del dolore. Tuttavia non vengono descritti segni e sintomi che possono manifestarsi in caso siano presenti queste patologie. Non si fa alcun riferimento alla diagnosi differenziale tramite l'utilizzo di <i>red flags</i>.
Geyser M, Smith S. Chest pain prevalence, causes, and disposition in the emergency department of a regional hospital in Pretoria. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2016 Jun 10;8(1):e1-5. doi: 10.4102/phcfm.v8i1.1048.	L'articolo non esamina nel dettaglio segni e sintomi che si possono incontrare in un paziente con dolore toracico, ma ne esamina solo la prevalenze, le cause e le implicazioni per una corretta gestione all'interno dell'<i>emergency department</i>.

3.3 CARATTERISTICHE ARTICOLI INCLUSI

Gli articoli inclusi nella presente revisione sono stati sintetizzati nelle tabelle sottostanti. Per ogni articolo sono stati estratti i seguenti dati: dati bibliografici, tipologia di studio, obiettivo, popolazione, materiali e metodi, note del revisore (o intervento se si trattava di uno studio osservazionale) e risultati.

Gli articoli saranno suddivisi in base alla tipologia di studio:

- Revisioni nella Tabella 2.1 (dall' articolo 1 al 22).
- Studi Osservazionali nella Tabella 2.2 (dall'articolo 23 al 29).

3.2.1 DATA EXTRACTION FORM (DEF) per tipologia di articoli selezionati:

3.2.1.1 Tabella DEF: revisioni

Tabella 2.1 - Tabella revisioni incluse

DATI BIBLIOGRAFICI E NUMERO DI RIFERIMENTO	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	POPOLAZIONE	MATERIALI E METODI	NOTE DEL REVISORE	RISULTATI
Numero di	Review	Identificare e	Adulti o soggetti	Sono state incluse 16	La maggior	Le patologie maggiormente riscontrate all'interno delle varie linee

riferimento: 1 Verhagen AP, Downie A, Popal N, Maher C, Koes BW. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. Eur Spine J. 2016 Sep;25(9):278 8-802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0. Epub 2016 Jul 4.		comparare in modo descrittivo le <i>red flags</i> individuate nelle linee guida per identificare patologie serie in pazienti che si presentano con dolore lombare all'assistenza sanitaria di base.	con età > 16 anni con dolore lombare (LBP).	linee guida provenienti da 15 paesi differenti pubblicate tra il 2000 e il 2015. Per ognuna di esse è stato estratto il numero e il tipo di <i>red flags</i> individuate e, laddove possibile, i livelli di accuratezza diagnostica. Nessuna restrizione linguistica presente.	parte delle linee guida basa le loro raccomandazioni sul consenso. L'accuratezza diagnostica delle singole <i>red flags</i> è carente.	guida sono state: patologie maligne, fratture, infezioni, spondilite anchilosante, sindrome della cauda equina, aneurisma aortico addominale, mielopatia e spondilolistesi di grado elevato. In particolare sono state identificate 14 <i>red flags</i> per le patologie maligne, tra queste la "storia di cancro" e "inspiegabile perdita di peso" sono state riscontrate in quasi tutte le linee guida. Seguono come importanza il dolore a riposo o notturno, malessere generale, riduzione dell'appetito, febbre, rapida affaticabilità, elevata ESR e fallimento del trattamento conservativo per una durata di almeno 4 settimane. Sono state invece identificate 11 <i>red flags</i> per le fratture vertebrali, in particolare storia significativa di trauma, uso prolungato di corticosteroidi, immunodepressione ed età avanzata con un cut-off compreso tra i 50 e i 70 anni. Tre linee guida menzionavano anche il sesso femminile come possibile <i>red flags</i> in caso di frattura su base osteoporotica. Per quanto riguarda le infezioni, i campanelli d'allarme maggiormente riscontrati sono stati: febbre, uso di corticosteroidi o immunodepressori, utilizzo di droghe per via intravenosa e dolore notturno. Per la sindrome della cauda equina le linee guida evidenziano la possibilità di riscontrare principalmente anestesia a sella e disfunzioni vescicali. Sono state inoltre analizzate 23 <i>red flags</i> generali, non correlate a nessuna patologia specifica. Solo tre delle sedici linee guida esaminate, presentavano qualche evidenza per supportare lo screening delle <i>red flags</i>, tra questi le informazioni e l'accuratezza diagnostica era ridotta e, quando presente, si rifaceva a studi con una popolazione inferiore a 20 soggetti realmente individuati con una patologia seria alla base della loro sintomatologia.
---	--	--	---	---	---	--

Numero di riferimento: 2 Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. A systematic review identifies five "red flags" to screen for vertebral fracture in patients with low back pain. JClin Epidemiol. 2008 Feb;61(2):110-118. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.04.013. Epub 2007 Aug 27.	Systematic Review	Determinare l'accuratezza diagnostica delle caratteristiche cliniche dei soggetti con dolore lombare per individuare le fratture vertebrali e valutare le qualità psicometriche dei singoli studi.	Pazienti con <i>low back pain (LBP)</i> o con esiti di trauma.	Sono stati inclusi 12 <i>cohort studies</i> in seguito a una revisione sistematica attraverso i database MEDLINE, CINAHL e EMBASE. Gli studi, all'interno della popolazione presa in esame, dovevano inoltre avere la conferma diagnostica di frattura tramite un <i>reference standard</i>, valutare la performance diagnostica di un test clinico utilizzabile nell'assistenza sanitaria di base e riportare in modo dettagliato i dati rinvenuti. Le qualità psicometriche degli studi sono state valutate attraverso l'utilizzo della "Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Review (QUADAS)". Nessuna restrizione linguistica.	La maggior parte degli studi non fornisce raccomandazioni <i>evidence based</i> per lo screening delle fratture vertebrali.	Sono stati esaminati 7147 pazienti, tra i quali 424 (5.9%) presentavano una frattura vertebrale. Gli autori hanno individuato nove caratteristiche cliniche, anche se solo 5 di queste presentavano una buona accuratezza diagnostica: • Età > 50 anni: LR+ 1.7-3.7 / LR- 0.32-0.39 • Sesso femminile: LR+ 1.3 / LR- 0.65 (con più di 75 anni: LR+ 4.4 / LR- 0.62) • Trauma maggiore: LR+ 12.8 / LR- 0.37 (se presenti segni neurologici: LR+ 14.4 / LR- 0.73) • "distracting and painful injury": LR+ 1.7 / LR- 0.78 • Dolore e "tenderness": se combinati tra loro LR+ 6.7 / LR- 0.44. L'uso di corticosteroidi e un alterato stato di coscienza non modificavano in modo indicativo la probabilità di una frattura. Il giudizio dei clinici attraverso l'utilizzo dei test diagnostici è stato inconsistente. La presenza di deformità strutturali mostrava una buona specificità, ma bassa sensibilità: LR+ 21.6 – 46.4 Nessuno studio incluso nella revisione sistematica rispettava tutti i criteri della QUADAS, e la maggior parte di essi risultava avere una scarsa qualità metodologica.
---	--------------------------	---	---	--	--	---

Numero di riferimento: 3 Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. Screening for malignancy in low back pain patients: a systematic review. Eur Spine J. 2007 Oct;16(10):1673-9. Epub 2007 Jun 14.	Systematic Review	Descrivere l'accuratezza diagnostica dei test utilizzati nell'assistenza sanitaria di base per individuare patologie maligne in pazienti con dolore lombare.	Soggetti che si presentavano all'assistenza sanitaria di base con dolore lombare o con la necessità di svolgere i raggi X (RX) a livello della colonna lombare.	Sono stati inclusi 6 <i>articoli</i> in seguito ad una ricerca svolta sui databases MEDLINE, EMBASE e CINAHL. I criteri d'inclusione degli articoli prevedevano, oltre ad una popolazione adeguata, la conferma diagnostica attraverso l'utilizzo di un <i>reference standard</i>; valutare la performance diagnostica di un test clinico utilizzabile nell'assistenza sanitaria di base e riportare in modo dettagliato i dati rinvenuti. La qualità metodologica di tutti gli studi inseriti all'interno della revisione sistematica è stata valutata attraverso la QUADAS scale. Nessuna restrizione linguistica presente.	L'utilizzo delle <i>red flags</i> è maggiormente importante nel contesto dell'assistenza sanitaria di base. Sarebbero tuttavia necessari studi con una qualità metodologica superiore e con un focus particolare sull'accuratezza diagnostica della combinazione di più <i>red flags</i>.	Sono stati esaminati 5097 pazienti, tra i quali la prevalenza di una patologia maligna variava tra 0.1 e 3.5%. Nella maggior parte degli studi sono state analizzate quattro principali caratteristiche cliniche: età > 50 anni, storia di cancro, nessun miglioramento dopo un mese e il giudizio del clinico. Per gli aspetti indagati attraverso l'anamnesi e l'esame fisico solo l'età > 50 anni mostrava un buon LR- (0.34), mentre un numero maggiore di caratteristiche cliniche mostravano un buon LR+: storia di cancro (23.7), nessun miglioramento dopo un mese (3.0), nessun miglioramento con il riposo a letto (1.7), età > 50 anni (2.2) e durata del dolore da più di un mese (2.6). L'utilizzo di test di laboratorio mostrava un buon <i>likelihood ratio</i>: sedimentazione degli eritrociti (ESR) > 50 mm/h (LR+ 18.0 / LR- 0.46), presenza di anemia (LR+ 3.9 / LR- 0.53), ematocrito < 30% (LR+ 18.2) e la conta dei globuli bianchi (WBC) > 12000 (LR+ 4.1). La decisione su quando eseguire i test di laboratorio è stata presa sulla base del giudizio clinico la cui accuratezza ha mostrato un LR+ pari a 12.6. Una combinazione di più <i>red flags</i> (età > 50 anni, inspiegabile perdita di peso, storia passata di cancro e nessun miglioramento dopo un mese) ha mostrato una sensibilità del 100%, una specificità del 60%, un LR+ pari a 2.4 e un LR- pari a 0.06. Tutti gli studi non presentavano un adeguato report dei dati, con una scarsa qualità metodologica. Soltanto uno studio utilizzava lo stesso <i>reference standard</i> (raggi X) per confermare la patologia maligna all'interno della popolazione dello studio.
--	--------------------------	---	--	--	--	---

Numero di riferimento: 4 Parreira PCS, Maher CG, Traeger AC, Hancock MJ, Downie A, Koes BW, Ferreira ML Evaluation of guideline-endorsed red flags to screen for fracture in patients presenting with low back pain. Br J Sports Med. 2018 Oct 18. pii: bjsports-2018-099525. doi: 10.1136/bjspo	Systematic Review	Descrivere l'evoluzione delle linee guida per lo <i>screening</i> delle fratture vertebrali nei soggetti con dolore lombare. Valutare l'accordo tra le varie linee guida. Identificare quali raccomandazioni sono accompagnate da informazioni riguardo l'accuratezza diagnostica delle singole <i>red flags</i>.	Soggetti con dolore lombare.	Sono state incluse 78 linee guida provenienti da 28 paesi in seguito ad una ricerca attraverso i databases MEDLINE, EMBASE, CINAHL e PEDro pubblicate tra il 1987 e il 2017. Solo 32 su 78 esplicitavano tuttavia le <i>red flags</i> specifiche in caso di frattura vertebrale, mentre le restanti linee guida si riferivano a patologie serie in generale. Gli articoli inclusi dovevano essere prodotti da associazioni o società professionistiche sanitarie, essere di pubblica consultazione, basate su una revisione sistematica della letteratura e contenere raccomandazioni, strategie o informazioni per guidare il	Il numero delle <i>red flags</i> è aumentato nel corso degli anni, tuttavia la maggior parte degli studi presenta una bassa accuratezza diagnostica. Bisogna porre attenzione allo <i>screening</i> delle <i>red flags</i> per valutare quali pazienti abbiano bisogno di approfondimenti diagnostici.	Le prime <i>red flags</i> individuate per la frattura vertebrale (1994) sono l'età avanzata (cut-off tra i 50 e i 70 anni), storia di trauma e osteoporosi. Tra il 1996 e il 1997 si aggiunse il dolore toracico, un dolore non meccanico, deformità strutturali, uso di steroidi e dolore notturno. Dopo il 2000 emersero altre <i>red flags</i>, in particolare sesso femminile, dolore costante e pregressa frattura. Tra queste le più frequenti erano: età avanzata, uso di steroidi, storia di trauma e osteoporosi. Solo una piccola percentuale delle raccomandazioni (11%) erano supportate da dati di accuratezza diagnostica e sempre l'11% degli studi si rifaceva a studi primari di accuratezza diagnostica o revisioni diagnostiche. Si è osservato un basso accordo sul <i>core set</i> delle <i>red flags</i> inserite nelle varie linee guida (K=0.32). Solo il 6% delle linee guida raccomandava l'utilizzo delle <i>red flags</i> in combinazione tra di loro.
--	--------------------------	--	-------------------------------------	---	---	---

rts-2018-099525				ragionamento clinico-diagnostico. Nessuna restrizione linguistica presente. Il protocollo della revisione è stato registrato su PROSPERO.		
Numero di riferimento: 5 Downie A, Williams CM, Henschke N, Hancock MJ, Ostelo RW, de Vet HC, Macaskill P, Irwig L, van Tulder MW, Koes BW, Maher CG. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients	Systematic Review	Revisionare le evidenze sull'accuratezza diagnostica di segni e sintomi nei pazienti con dolore lombare che si presentano all'assistenza sanitaria di base, secondaria o terziaria per individuare fratture o patologie maligne.	Soggetti adulti con dolore lombare.	All'interno della revisione sistematica sono stati inclusi 14 articoli (<i>cohort studies</i> e <i>cross sectional studies</i>) tra i quali cinque riguardanti le fratture vertebrali, 6 le patologie maligne e 3 entrambi gli argomenti. La presenza di un <i>reference standard</i> o di un <i>follow-up</i> superiore ai sei mesi, che confermasse la diagnosi, è stato considerato come criterio d'inclusione. Non è stata posta alcuna restrizione linguistica. Il <i>risk of bias</i> degli articoli inclusi è stato valutato con la	sebbene all'interno delle linee guida siano presenti numerose <i>red flags</i> per individuare fratture e patologie maligne, solo una piccola parte di esse sono <i>evidence based</i> . Si necessita pertanto una revisione di numerose	La prevalenza delle due patologie varia considerevolmente tra gli studi (frattura tra lo 1.8% e l'11%, mentre per le patologie maligne tra lo 0.1% e il 7%). La revisione ha individuato 29 <i>red flags</i> per le fratture vertebrali e 24 per le patologie maligne, con solo sei studi che riportavano l'accuratezza diagnostica della combinazione tra più <i>red flags</i>. Le <i>red flags</i> con una più alta probabilità post test (tra il 10% e il 33%) di individuare una frattura vertebrale sono state: età avanzata, uso di corticosteroidi, trauma severo e presenza di contusioni o abrasioni. La combinazione di queste red flags aumenta notevolmente la probabilità di individuare una frattura (tra il 42% e il 90%). Per le patologie maligne è stata invece riscontrata solamente la storia precedente di cancro come fattore di rischio maggiore (probabilità post test tra il 7% e il 33%), mentre età avanzata, inspiegabile perdita di peso e nessun miglioramento dopo un mese sono stati inseriti tra i fattori di rischio minori con una probabilità post test inferiore al 3%. Molte linee guida non fornivano informazioni riguardo l'accuratezza diagnostica delle singole <i>red flags</i>, non si fondavano sui dati emersi dagli studi primari e alcune consigliavano di effettuare un <i>referral</i> per approfondimenti diagnostici anche in caso di una singola <i>red flag</i> presente, nonostante il numero elevatissimo di falsi positivi.

with low back pain: systematic review. BMJ. 2013 Dec 11;347:f7095. doi: 10.1136/bmj.f7095.				QUADAS scale.	linee guida.	La prevalenza delle fratture vertebrali variava dal 6.5% all 11% e in particolare nei contesti di assistenza sanitaria di base dallo 0.7% al 4.5%. Sono state identificate principalmente tre <i>red flags</i> che aumentavano la probabilità post test di individuare una frattura vertebrale in ambiente sanitario di base di base: • Trauma significativo (LR+ 3.42 – 12.85) • Età avanzata (LR+ 3.69 – 9.39) • Uso di corticosteroidi (LR+ 3.97 – 48.50) All'interno dell'assistenza sanitaria di terzo livello la contusione e/o abrasione mostravano un LR+ compreso tra 31.09 e 52.96). La combinazione di più <i>red flags</i> mostrava un aumento del LR+. In quasi tutti gli articoli il <i>risk of bias</i> era "moderato", mentre risultava "alto" per quanto riguarda il "<i>selection bias</i>" e il "<i>verification bias</i>". Sono stati inclusi otto studi di coorte, in particolare sei condotti in un <i>setting</i> di assistenza sanitaria di primo livello (6622 soggetti), uno studio in un <i>emergency department</i> (482 soggetti) e uno studio in un centro sanitario di secondo livello (257 soggetti). La prevalenza di patologie maligne nei centri sanitari di primo livello era compresa tra 0% e 0.66%. Visto il numero limitato di studi e la loro eterogeneità non è stata possibile valutare l'accuratezza diagnostica dei dati individuati. Tutti i test sono stati valutati in modo isolato e non sono state esaminate le combinazioni di più <i>red flags</i>. Tuttavia è stata osservata una limitata evidenza per la presenza di una storia passata di cancro. Altre <i>red flags</i> (esordio insidioso, età > 50 anni e nessun miglioramento dopo un mese di trattamento) hanno invece mostrato molti falsi positivi. Per la maggior parte delle <i>red flags</i> non sono quindi presenti prove di evidenza che giustifichino il loro utilizzo durante la pratica clinica, soprattutto se utilizzate in modo isolato.
---	--	--	--	---------------	--------------	---

Numero di riferimento: 6 Muir J, Yelland M. Skin and breast disease in the differential diagnosis of chest pain. Med Clin North Am. 2010 Mar;94(2):319-25. doi: 10.1016/j.mcn.2010.01.006	Review	Analizzare alcune possibili patologie specifiche a livello di cute e seno che può presentarsi con dolore toracico.	Soggetti con dolore toracico e successiva diagnosi di patologie a livello della cute e del seno.	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>keywords</i>: <i>chest pain, skin diseases, herpes zoster, breast, neoplasm</i>	/	Una tipica condizione che causa dolore senza cambiamenti immediati a livello della pelle è l'herpes zoster. Questa patologia colpisce il 20-30% delle persone durante la loro vita e più del 50% ne è nuovamente affetta in età avanzata. Il dolore ha un'intensità variabile e si manifesta circa 4 giorni prima rispetto all'insorgenza dell'eruzione cutanea che coinvolge solitamente un dermatomero. Tuttavia si sono osservati casi in cui il dolore è emerso dai sette ai cento giorni prima prendendo il nome di "<i>preherpetic neuralgia</i>", per cui è molto difficile l'inquadramento diagnostico di questi pazienti. Poiché si sviluppa spesso in soggetti anziani, il dolore toracico può essere confuso con patologie cardiache o polmonari. Un elemento importante da considerare durante la raccolta anamnestica è la storia di varicella o herpes zoster, soprattutto nei casi di "<i>postherpetic neuralgia</i>" in cui il dolore toracico persiste anche dopo la risoluzione delle lesioni cutanee. Poiché la diagnosi di herpes zoster può essere fatta solamente dopo l'eruzione cutanea, il primo obiettivo sarà di escludere patologie serie a livello toracico che possono mettere a rischio la vita del paziente. Risulta invece più semplice individuare le neoplasie della cute in quanto il dolore è spesso accompagnato dalla presenza di noduli e cambiamenti del colore della cute con una distribuzione anatomica che varia in base al tipo di neoplasia. Un dolore toracico può comparire anche in caso di patologie al seno, infatti, dopo la comparsa di un nodulo indolore, la presenza di dolore toracico è tra i sintomi più frequenti di insorgenza della patologia tumorale al seno.
---	---------------	---	---	---	----------	--

Numero di riferimento: 7 Arce D, Sass P, Abul-Khoudoud H. Recognizing spinal cord emergencies. Am Fam Physician. 2001 Aug 15;64(4):631-8	Review	Identificare segni e sintomi che si possono osservare durante l'esame di base per identificare pazienti con emergenze spinali.	Soggetti con una possibile lesione spinale.	Revisione della letteratura. Non sono state approfondite nell'articolo le modalità della ricerca.	/	Le lesioni del midollo spinale sono delle emergenze cliniche che vanno riconosciute e trattate nel più breve tempo possibile. Risulta importante effettuare una buona raccolta anamnestica e un attento esame fisico. A una valutazione iniziale possono poi seguire, quando necessario, test di laboratorio o esami strumentali. Tra le principali emergenze spinali si hanno le neoplasie, in particolare le metastasi ossee derivanti da tumori primari a livello di polmone, seno, rene, prostata e linfonodi. Le metastasi risultano infatti essere venticinque volte più frequenti rispetto ai tumori primari a livello della colonna e colpiscono nei 2/3 dei casi il tratto toracico e 1/3 dei casi il tratto lombo-sacrale. Il dolore è peggiore a riposo e spesso sveglia il paziente quando dorme. Possono inoltre essere presenti sintomi autonomici, debolezza e alterazioni dell'esame neurologico. Tra le infezioni spinali le patologie principali sono: • Osteomielite: pazienti sottoposti di recente a interventi spinali, con dolore severo che non diminuisce a riposo. • Spondilodiscite: pazienti con storia di infezione recente o febbre persistente associata ad aumento dei globuli bianchi e sedimentazione degli eritrociti. • Tubercolosi: si potrebbe apprezzare una deformità strutturale a causa della presenza di crolli vertebrali. Casi di danni vascolari oematologici sono rari e spesso i pazienti con ematoma epidurale riferiscono recente trauma o intervento spinale. Possono svilupparsi in soggetti che sono soliti a sanguinamenti con una sintomatologia simile a un'ernia discale in fase acuta. La frattura conseguente a trauma è spesso causa di una lesione midollare. Anche in caso di ernia del disco e stenosi spinale si può andare incontro a compressioni midollari.
--	--------	---	--	--	---	--

Numero di riferimento: 8 A.Alnutayfi, Y. Etoom Pediatric Chest Pain: The Red Flags? J Cardiol & Cardiovasc Ther 7(4): JOCCT.MS.ID.5 55720 (2017)	Review	Sottolineare le informazioni importanti derivanti da raccolta anamnestica, esame fisico ed elettrocardiogramma che possono aiutare il clinico nella gestione di soggetti con dolore toracico nella popolazione pediatrica.	Soggetti in età pediatrica con dolore toracico (CP).	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i>: <i>Chest pain; Red flags; Children; Sudden death</i>;	/	La presenza di un dolore toracico nella popolazione pediatrica può avere un'origine cardiaca nel 9.36% dei casi, ed è pertanto necessario indagare attentamente segni e sintomi che possono presentarsi. Le principali patologie cardiache sono: pericardite, miocardite, endocardite, cardiomiopatia ipertrofica (HCM) e ischemia cardiaca. Durante la raccolta anamnestica è opportuno indagare se, correlato al dolore toracico, ci sono stati episodi di sincope, in questo caso è possibile ricondurre la problematica ad una aritmia cardiaca per la compromissione del flusso sanguigno. La presenza di palpitazioni può essere indicativa di HCM o miocardite, specialmente se la sintomatologia ha avuto un esordio improvviso. Il CP associato a febbre è spesso correlabile alla presenza di pericardite, miocardite o endocardite. Inoltre è importante indagare la storia familiare o personale di patologie cardiache, soprattutto se in famiglia ci sono stati casi di morte improvvisa e inspiegabile sotto i 40 anni (indicativo di HCM) e patologie del tessuto connettivo che possono favorire l'insorgenza di una dissecazione aortica. All'esame obiettivo la presenza di tachicardia può essere indice di miocardite, mentre la tachipnea in età pediatrica può essere riferita a una pericardite o ischemia cardiaca. L'esame di auscultazione del cuore, eseguita da personale specializzato, è un elemento importante nella valutazione di questi pazienti.
Numero di riferimento: 9	Review	Dividere in categorie le red flags che si possono	Soggetti con dolore a livello della colonna	Revisione della letteratura utilizzando come <i>key words</i>: <i>cervical, differential</i>	In caso di dolore alla colonna	Durante lo screening di un soggetto con dolore alla colonna vertebrale si possono identificare tre categorie di <i>red flags</i>: • Categoria 1: richiedono immediatamente l'attenzione medica

Sizer PS Jr, Brismée JM, Cook C. Medical screening for red flags in the diagnosis and management of musculoskeletal spine pain. Pain Pract. 2007 Mar;7(1):53-71.	incontrare in soggetti con dolore alla colonna vertebrale, suddividendo tre regioni anatomiche: rachide cervicale, toracico, lombosacrale.	vertebrale.	<i>diagnosis, lumbar, pain, pathology, signs, spine, symptoms, thoracic.</i>	vertebrale il clinico dovrebbe utilizzare un approccio diverso in base alla regione anatomica includendo determinate <i>red flags</i> che possono essere suddivise in tre principali categorie.	(segni neurologici importanti, perdita di coscienza, masse pulsanti). • Categoria 2: richiedono ulteriori domande, procedure di valutazione e trattamento (età > 50, febbre, storia di cancro, disordini metabolici ossei, uso prolungato di corticosteroidi e storia di trauma, inspiegabile perdita di peso). • Categoria 3: richiedono ulteriori test fisici e analisi differenziali (segni neurologici minori, dolore riferito). Sono state inoltre analizzate le singole categorie all'interno delle tre aree anatomiche della colonna vertebrale: rachide cervicale, toracico e lombosacrale. A livello del rachide toracico le <i>red flags</i> appartenenti alla categoria 1 sono spesso presenti poiché è una tipica area di irradiazione di un dolore viscerosomatico, a causa del fenomeno della convergenza. Tra questi abbiamo l'infarto del miocardio che può presentarsi con un dolore a livello del pettorale di sinistra, degli arti superiori, zona epigastrica e sternale. Sintomi simili, accompagnati talvolta da nausea, pallore e sudorazioni, possono comparire anche in caso d'inflammazioni, neoplasie e disordini metabolici. Il rachide toracico è inoltre, a livello della colonna, la prima sede di metastasi ossee e di tumori primari. Queste patologie possono portare, oltre a un dolore toracico, limitazione dei movimenti e possibili nevralgie intercostali. Tra le <i>red flags</i> di seconda categoria si possono trovare i disturbi metabolici come l'osteoporosi che può portare, in prospettiva, ad un aumento del rischio di fratture vertebrali. Risultano inoltre importanti da sottolineare l'uso prolungato di corticosteroidi, la presenza della menopausa e un'età > 50 anni. In caso di diagnosi di spondilodiscite il dolore può presentarsi, oltre che a livello toracico, anche nella parte laterale del tronco e/o agli arti inferiori, associato alla riduzione dei movimenti toracici e dolore alla percussione del torace e/o allo
--	---	--------------------	---	--	---

						<i>standing heel drop</i>. All'interno della terza categoria troviamo le lesioni del disco intervertebrale che possono associarsi ad un fenomeno di nevralgia con una serie di sintomi neurologici concomitanti. A livello del rachide lombosacrale per quanto riguarda la prima categoria valgono le stesse considerazioni effettuate per il rachide toracico. All'interno della seconda categoria di <i>red flags</i> oltre alle fratture vertebrali si possono individuare le infezioni vertebrali, spesso accompagnate da febbre, brividi, malessere generale e possibili disturbi intestinali e vescicali. Tra le <i>red flags</i> di terza categoria si trovano una serie di segni e sintomi minori riscontrabili con l'esame neurologico conseguenti al coinvolgimento del disco intervertebrale.
Numero di riferimento: 10 Della-Giustina D, Kilcline BA. Acute low back pain: a comprehensive review. Compr Ther. 2000	Review	Evidenziare gli aspetti più importanti da analizzare in un paziente con dolore lombare acuto per escludere patologie serie.	Soggetti con dolore lombare acuto.	Revisione della letteratura. Non sono state esplicitate le modalità di esecuzione della ricerca.	/	Sono state identificate alcune <i>red flags</i> generali che andrebbero indagate durante la raccolta anamnestica e l'esame fisico per escludere patologie serie a livello della colonna lombare quali età inferiore a 20 anni o superiore a 50 anni e le caratteristiche del dolore, soprattutto se non migliora con il riposo ed è peggiore di notte, svegliando il soggetto durante il sonno. Per quanto riguarda le fratture vertebrali, una storia di trauma e la dolorabilità alla percussione della colonna sono elementi che devono essere considerati. Per le infezioni spinali sono da indagare eventuali sintomi sistemici quali febbre (livelli di sensibilità compresa tra 27% e 83%), brividi e sudorazione notturna. Le più frequenti infezioni possono essere l'osteomielite o un ascesso epidurale, specialmente nei pazienti diabetici, con storia di cancro o utilizzo di droghe per via intravenosa. Il dolore in questi pazienti è presente nel 90% dei casi e nel 50% si ha dolorabilità alla percussione della colonna. I test di laboratorio sono un elemento indispensabile per la diagnosi d'infezione spinale. Per quanto riguarda le compressioni spinali e la sindrome della cauda

Fall;26(3):153-9.						equina durante l'esame fisico si può riscontrare debolezza bilaterale agli arti inferiori, iporefflessia, reazioni abnormi a più livelli spinali e anestesia a sella, associata spesso a incontinenza o ritenzione urinaria (Sn: 90% / Sp: 95%). In caso di pazienti in cui si è evidenziata la presenza di ernie vertebrali, risulta fondamentale la conduzione di un approfondito esame neurologico, partendo dalla valutazione della sensibilità, della forza e dei riflessi. La red flag più accurata per la diagnosi di patologia maligna è la storia precedente di cancro. Infine un dolore fortissimo a livello addominale, associato alla presenza di una massa pulsante può indicare la rottura di un aneurisma aortico.
Numero di riferimento: 11 Dudler J1, Balagué F. What is the rational diagnostic approach to spinal disorders? Best Pract Res	Review	Fornire un approccio esaustivo per le patologie spinali in modo da individuare quei pazienti che presentano una patologia seria all'origine della loro sintomatologia.	Soggetti con dolore lombare.	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i> : <i>diagnosis, guidelines, red flags, computer-assisted diagnosis, questionnaire assisted diagnosis, diagnosis errors, low back pain, spinal disorders, clinical examinations.</i>	/	Si ritiene che meno del 10% dei soggetti con dolore alla colonna abbiano una patologia seria all'origine. In particolare le fratture vertebrali hanno una prevalenza del 4%, seguono poi le patologie infiammatorie, come infezione o neoplasia (1%) e le patologie viscerali con dolore riferito (2%). La maggior parte delle <i>red flags</i> presentano valori di specificità (Sp) superiori a quelli di sensibilità (Sn). In caso di patologia maligna le principali <i>red flags</i> identificate sono state: dolore che non sia alleviato con il riposo (Sn: 0.90), febbre e storia precedente di cancro (Sp: 0.98). Queste ultime <i>red flags</i> sono presenti anche in caso d'infezione spinale, insieme all'età > 50 anni (Sn: 0.84). In caso di frattura vertebrale l'elemento principale da indagare è l'uso di corticosteroidi (Sp: 0.99). Infine, in caso di ernia discale, il dolore neuropatico all'arto inferiore ha una specificità pari 0.88 e una sensibilità pari a 0.95. Considerando i livelli di evidenza delle singole <i>red flags</i> (A: elevata, B: moderata, C: limitata, D: scarsa) è stato

Clin Rheumatol. 2002 Jan;16(1):43-57.						osservato che: storia di cancro, inspiegabile perdita di peso, immunodepressione, uso di droghe per via intravenosa, infezioni urinarie e dolore presente anche a riposo sono indicatori di patologia maligne o infezione con un livelli di evidenza di grado B. L'età > 50 anni con un livello di evidenza C è indice di frattura vertebrale o sindrome della cauda equina.
Numero di riferimento: 12 Lurie JD. What diagnostic tests are useful for low back pain? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Aug;19(4):557-75.	Review	Il <i>articolo</i> proverà a rispondere alle seguenti domande: Qual è il reale peso della raccolta anamnestica nei pazienti con LBP? Qual è il reale peso dell'esame fisico nei pazienti con LBP? Qual è il reale valore degli esami strumentali nei pazienti con LBP? Per ogni domanda l'autore si focalizzerà sul peso che questi aspetti possono avere nell'identificazione	Soggetti con dolore lombare (LBP).	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i> : <i>clinical examination; diagnosis; imaging; low back pain; sensitivity; specificity; spinal disorders.</i>	L'approccio diagnostico sul LBP dovrebbe basarsi sull'esclusione di patologie serie. La raccolta anamnestica risulta più importante rispetto all'esame fisico.	Nei pazienti con patologia maligna la storia clinica è più importante rispetto all'esame fisico. Le principali <i>red flags</i> sono la storia precedente di cancro (LR+ 15) e il non avere beneficio con il riposo a letto (LR- 0.21). Sono inoltre presenti altre <i>red flags</i> con un'accuratezza diagnostica inferiore: dolore notturno, presenza di dolore neuropatico all'arto inferiore (Sn:0.93 / Sp: 0.78), debolezza o perdita sensoriale (Sp: 0.8-0.9), dolorabilità ossea sulla linea mediana (Sn: 0.15-0.60 / Sp: 0.60-0.78). La combinazione di più elementi (età > 50 anni, storia di cancro, inspiegabile perdita di peso, nessun beneficio dal trattamento) ha mostrato una sensibilità del 100%. Le fratture da compressione hanno una prevalenza pari al 4% e le principali <i>red flags</i> presenti possono essere: età > 50 anni (LR- 0.26) o > 70 anni (LR+ 5.5), storia di trauma (Sp: 0.85) e l'uso di corticosteroidi (LR+ 12). Risulta avere una buona sensibilità diagnostica, durante l'esame fisico, la dolorabilità alla percussione della colonna (Sn: 0.86 / Sp: 0.6). La spondilite infettiva ha mostrato un aumento dell'incidenza nella popolazione con età superiore a 50 anni e l'unica <i>red flags</i> analizzata è stata la presenza di febbre (Sn: 50% / Sp: 98%) che mostra un LR+ pari a 25.0. Al contrario la spondilite anchilosante (SA) ha un esordio in giovane età infatti la comparsa prima dei 40 anni ha una sensibilità diagnostica del 100% ed è quindi utilissima per escludere la patologia, ma

		e di una patologia seria.				presenta una bassa specificità. Sono state presentate in letteratura altre <i>red flags</i> quali storia di irite (Sp: 100%), storia familiare di SA (Sp:100%), rigidità toracica (Sp:100%), dolore toracico (Sp: 97%) e dolore al calcagno (Sp: 90%). Tuttavia lo studio mostrava una scarsa qualità metodologica e non presentava un chiaro <i>reference standard</i> per la diagnosi di SA. Durante l'esame fisico si consigliavano i test sacroiliaci, la valutazione del segno di Schober, una ridotta inclinazione laterale (Sn: 0.52 / Sp: 0.82) e una ridotta espansione toracica (Sp: 0.99). Le <i>red flags</i> più presenti in caso di sindrome della cauda equina risultano essere: dolore uni o bilaterale agli AAIL, intorpidimento, debolezza, ritenzione urinaria (Sn: 0.90 / Sp: 0.95 / LR+ 18.0 / LR- 0.1), SLR positivo nell'80% dei casi, anestesia a sella (Sn: 75%) e riduzione del tono dello sfintere anale (Sn: 60-80%). In caso di ernia discale è opportuno eseguire un approfondito esame neurologico, così come per la stenosi spinale. In quest'ultimo caso le principali <i>red flags</i> individuate sono state: età > 65 anni (Sn: 0.77 / Sp: 0.69), assenza di dolore in posizione seduta (Sn: 0.46 / Sp: 0.93), miglioramento dei sintomi con la posizione seduta (Sn: 0.52 / Sp: 0.83), assenza di dolore con la flessione (Sn: 0.79). Per l'esame fisico il <i>wide-based gait</i> e il romberg anormale hanno presentato una buona specificità diagnostica (rispettivamente 0.97 e 0.91).
Numero di riferimento: 13 Hung, C L; Hou, C J Y;	Review	Analizzare la prevalenza e la prognosi di un dolore toracico atipico nella popolazione	Soggetti con età avanzata che lamentano dolore toracico.	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i> : <i>acute chest pain, acute coronary syndrome, elderly population,</i>	Nella popolazione anziana l'incidenza di	Tra tutti i soggetti che lamentano un dolore toracico all'interno di un <i>emergency department (ED)</i>, solo il 25% circa presenta una <i>acute coronary syndrome (ACS)</i> (<i>1/3 myocardial infarction (MI)</i> e <i>2/3 unstable angina</i> o <i>non ST segment elevation MI</i>). Le principali <i>red flags</i> identificate per ACS sono state: dispnea (soprattutto in pazienti con età > 85 anni), l'età stessa, sesso

Yeh, H I; Chang, W H; Hung, Chung-Lieh; Hou, Charles Jia-Yin; Yeh, Hung-I; Chang, Wen-Han Atypical Chest Pain in the Elderly: Prevalence, Possible Mechanisms and Prognosis International Journal of Gerontology, Volume 4, Issue 1, March 2010, Pages 1-8.		anziana. Saranno discussi i possibili meccanismi e le strategie a disposizione per identificare pazienti ad alto rischio.		<i>myocardial infarction, unstable angina.</i>	ACS è elevata, così come la presenza di comorbidità che possono rendere più difficoltoso il ragionament o processo diagnostico.	femminile, familiarità per patologie cardiache, storia di fumo, diabete, dolore al torace (LR+ 2.7) che si propaga al braccio sinistro (LR+ 2.8) o a entrambi gli arti superiori (LR+ 7.1), storia di MI (LR+ 1.5-3.0), sintomi associati come diaforesi (LR+ 2.0), nausea o vomito (LR+ 1.9), ipotensione con pressione sistolica < 80mmHg (LR+ 3.1) e esacerbazione dei sintomi con l'attività fisica (LR+ 2.3 – 4.7). Un dolore toracico di origine cardiaca è spesso riferito come senso di compressione, schiacciamento o una sensazione penetrante internamente o posteriore allo sterno. Al contrario un dolore non cardiaco può essere riferito come una sensazione bruciante o associata a febbre, ai pasti, localizzata in una zona precisa, evocata dalla palpazione o dai cambi posturali o la storia passata di un dolore toracico non correlato a una problematica cardiaca. Le patologie che possono riferire dolore toracico provengono dai sistemi polmonari, gastrointestinali, esofagei o muscoloscheletrici.
---	--	--	--	---	--	---

Numero di riferimento: 14 Trotta A, Corrado A, Soragnese MF, Santoro N, Cantatore FP. Adult Scheuermann's disease as cause of mechanic dorsalgia. Reumatismo. 2008 Jan-Mar;60(1):14-21.	Review	Analizzare i soggetti adulti con MSA e individuare le principali patologie serie che possono presentarsi con un'apparente sintomatologia simile.	Soggetti adulti con MSA (malattia di Scheuermann)	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i>: <i>Scheuermann, kyphosis, spinal osteochondrosis, dorsalgia.</i>	/	La malattia di Scheuermann (MSA) è tra le più frequenti cause di dorsalgia nell'adolescente. Quando si presenta in un soggetto adulto, si rischia di non prendere in considerazione gravi patologie che possono avere delle analogie clinico-radiologiche, almeno negli stadi iniziali, con la MSA. La spondilodiscete infettiva (SDI) si presenta con dolore locale con la possibile associazione d'impotenza funzionale e la presenza di sintomi quali febbre, ipersedimetria, leucocitosi neutrofila emodica anemia ipo-normocromica. Spesso la diagnosi è tardiva, quando le complicanze neurologiche (paraparesi-paraplegia, disturbi minzionali) sono già presenti. I primi sospetti diagnostici possono essere confermati da un esame radiografico del rachide dorsale. Alcuni elementi, che possono predisporre alla SDI, da ricercare durante la raccolta dati risultano essere: endocardite batterica, il diabete mellito insulino-dipendente, le infezioni sistemiche, la dialisi, le malattie croniche intestinali, e gli inter-venti chirurgici sulla colonna vertebrale. Le neoplasie primitive e metastatiche vertebrali hanno come sintomo cardine, nella metà dei casi il dolore spontaneo a livello del dorso. Le fratture vertebrali su base osteoporotica possono essere un'altra diagnosi differenziale della MSA.
Numero di riferimento: 15 Verhagen AP, Downie A,	Systematic Review	Analizzare i dati riguardanti la prevalenza di patologie maligne nei pazienti con LBP e	Soggetti con dolore lombare (LBP).	Revisione sistematica della letteratura includendo revisioni narrative e sistematiche, studi sull'accuratezza diagnostica, studi di	La maggior parte delle <i>red flags</i> inserite nelle linee guida hanno	La prevalenza delle patologie maligne spinali varia in base al <i>setting</i> in cui i pazienti vengono valutati, si ha infatti una prevalenza tra 0% e 0.6-0.7% in centri di assistenza sanitaria di base a confronto di una prevalenza tra 0.2% e 7% in ambienti ospedalieri. Sono state identificate 13 principali <i>red flags</i>, tra queste le due che hanno mostrato un'accettabile accuratezza diagnostica sono state la

Maher CG, Koes BW. Most red flags for malignancy in low back pain guidelines lack empirical support: a systematic review. Pain. 2017 Oct;158(10):1860-1868. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000998		identificare l'origine, il razionale, la qualità metodologica della ricerca e l'accuratezza diagnostica delle <i>red flags</i> individuate nelle linee guida per la gestione dei pazienti con LBP.		coorte, studi caso-controllo e <i>case-series</i> riguardo le <i>red flags</i> per patologie maligne attraverso i databases Medline e CINAHL utilizzando le seguenti <i>key words: low back pain, red flags, serious pathology</i>. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata attraverso la QUADAS-2 scale.	un'origine non chiara e una scarsa evidenza riguardo la loro accuratezza diagnostica.	storia di cancro (LR+ 6.4-15.3) e un forte sospetto clinico (LR+ 12.0-54.2). Altre cinque <i>red flags</i> mostravano invece una scarsa accuratezza diagnostica (LR+) e non fornivano informazioni utili al clinico nel processo diagnostico (inspiegabile perdita di peso, età avanzata, dolore atipico, nessun miglioramento dopo un trattamento conservativo, durata dei sintomi da più di un mese).
Numero di riferimento: 16	Review	Analizzare le evidenze in letteratura riguardo	Soggetti con dolore lombare acuto.	Revisione della letteratura svolta tra aprile e maggio 2011, cercando su Pubmed la	/	La maggior parte dei soggetti con LBP presenta una o più <i>red flags</i>, ma difficilmente all'origine della sintomatologia si troverà una patologia seria, tra le quali le principali risultano essere: cancro, sindrome della cauda equina, fratture e infezioni. Per la patologia tumorale gli

Casazza BA et al. Diagnosis and treatment of acute low back pain. Am Fam Physician. 2012 Feb 15;85(4):343-50.	l'approccio al dolore lombare acuto, focalizzando l'attenzione su: raccolta anamnestica, esame fisico, procedimento diagnostico e strategie di trattamento	<i>free word "low back pain"</i> associata a: <i>medications, non steroidal, muscle relaxants, opioids, red flags, differential diagnosis, exercise, McKenzie, spine stabilization, traction, acupuncture, heat, ice, advice, cost, manipulation, chiropractic care, brace, bed rest, massage.</i> Sono inoltre state ricercate fonti bibliografiche su Cochrane Database of Systematic Reviews, Clinical Evidence, Essential Evidence Plus e la National Guideline Clearinghouse.	elementi che possono essere valutati durante la raccolta anamnestica sono (in ordine di evidenza): storia di cancro, inspiegabile perdita di peso, dolore aumentato o non alleviato dal riposo. Durante l'esame fisico si può invece osservare una limitazione dell'articolari� e <i>vertebral tenderness</i> (basso livello di evidenza). Per la sindrome della cauda equina � importante rilevare (alta evidenza) incontinenza vescicale o intestinale, ritenzione urinaria, progressiva perdita di forza o di sensibilit�, da confermare successivamente con l'esame fisico, dove � possibile anche valutare la presenza di anestesia a sella e riduzione di tono dello sfintere anale. Risulta invece avere una bassa evidenza la riduzione dell'articolari� vertebrale. In caso di frattura le <i>red flags</i> da analizzare sono (in ordine di evidenza): storia di trauma associato all'et�, uso prolungato di corticosteroidi, et� > 70 anni, storia di osteoporosi. All'esame fisico si pu� trovare (bassa evidenza) limitazione dell'articolari� e <i>vertebral tenderness</i>. Infine per le infezioni risulta importante valutare la presenza di dolore severo associato a interventi chirurgici alla colonna vertebrale nel corso dell'ultimo anno (evidenza alta), utilizzo di droghe intravenose, dolore severo associato a interventi chirurgici alla colonna effettuati in passato (moderata evidenza) e dolore aumentato o non ridotto dal riposo (bassa evidenza). All'esame fisico mostra una buona accuratezza diagnostica la presenza di febbre, infezione del tratto urinario e una ferita a livello della colonna vertebrale. Anche in questo caso il <i>vertebral tenderness</i> e una riduzione dell'articolari� presentano una bassa accuratezza diagnostica.
---	---	---	---

Numero di riferimento: 17 Bowers B. Recognising metastatic spinal cord compression Br J Community Nurs. 2015 Apr;20(4):162-5. doi: 10.12968/bjcn.2015.20.4.162	Review	Identificare i sintomi d'esordio di una MSCC utili al personale infermieristico per identificare al più presto questa tipologia di pazienti.	Soggetti con una compressione spinale metastatica (MSCC)	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i>: <i>Oncological emergency, Metastatic spinal cord compression, Spinal metastases, Community nursing</i>	/	Circa 2.5 milioni di persone presentano una storia passata o presente di cancro e considerando che nel 40% dei casi sono presenti metastasi, è una condizione clinica che non è difficile incontrare, soprattutto considerando che per diversi fattori questi dati tenderanno ad aumentare nel corso degli anni. La colonna vertebrale è la terza sede più frequente per le metastasi, in particolare per tumori primari a livello di seno, polmoni e prostata. Il dolore è presente nel 90-98% dei casi e in alcuni di essi può comparire fino a quattro mesi prima rispetto ad altri sintomi. In particolare la sede più frequente è il rachide toracico (70%) seguito da quello lombare (20%) e cervicale (10%). Bisogna porre maggiore attenzione se il dolore è continuo o presente di notte, svegliando il paziente durante il sonno. Possono anche essere presenti dei sintomi neurologici quali: dolore radicolare, difficoltà a camminare, riduzione della forza, alterazione della sensibilità o del controllo vescicale o intestinale.
Numero di riferimento: 18 Della-Giustina DA. Emergency department evaluation	Review	Evidenziare le <i>red flags</i> che possono essere ritrovate durante l'anamnesi e l'esame fisico, il processo di diagnosi differenziale e il	Soggetti con dolore alla colonna in uno stadio acuto.	Revisione della letteratura. Non sono forniti ulteriori dati.	/	Nella prima parte dell'articolo sono affrontate alcune <i>red flags</i> generali che si possono incontrare durante la raccolta anamnestica e l'esame fisico di pazienti con dolore lombare alla cui origine si trova una patologia seria (frattura, tumore, aneurisma aortico, ernia del disco, infezione, nefrolitiasi, sindrome della cauda equina e compressioni midollari). Durante l'anamnesi si possono incontrare le seguenti <i>red flags</i>: età inferiore a 20 anni o superiore a 50 anni; dolore che dura da più di sei settimane, costante, che peggiora di notte, che sveglia il paziente durante il sonno e che non migliora con il riposo; trauma maggiore in soggetti giovani o trauma minore nella popolazione anziana; sintomi

and treatment of back pain. Emerg Med Clin North Am. 1999 Nov;17(4):877-93, vi-vii.		trattamento di soggetti con dolore alla colonna.				neurologici (parestesia, anestesia, debolezza); incontinenza vescicale o intestinale; febbre, brividi e sudorazione notturna; utilizzo di droghe per via intravenosa e storia di cancro. Durante l'esame obiettivo si possono riscontrare i seguenti elementi: febbre, dolorabilità alla colonna, deficit neurologici, SLR test positivo. Per quanto riguarda la sindrome della cauda equina o altre forme di compressione midollare è stata sottolineata l'importanza di valutare l'eventuale presenza di anestesia a sella, ritenzione urinaria o incontinenza, con questi ultimi due sintomi che hanno mostrato una sensibilità pari al 90% e una specificità pari al 95%.
Numero di riferimento: 19 McDevitt, Louise; Davis, Matthew A; Recognizing the red flags of low back pain. Nursing2018 Critical Care - Volume 6, pp. 24-29 - published 2011-01-01	Review	Fornire un approccio adeguato alla gestione dei pazienti con LBP per evidenziare quando, alla base della sintomatologia, si trova una patologia seria.	Soggetti con dolore lombare (LBP).	Revisione della letteratura. Non sono forniti ulteriori dati relativi alla ricerca.		Le principali <i>red flags</i> che possono essere riscontrate in caso di patologia tumorale sono: storia di cancro, presenza di dolore notturno che non migliora con il riposo, perdita di peso non volontaria e sudorazione notturna. Per le infezioni vertebrali bisogna analizzare la presenza di febbre, brividi, immunodepressione e utilizzo di droghe per via intravenosa. In caso di sindrome della cauda equina le red flags più frequenti sono: storia di trauma, cambiamento delle abitudini vescicali e intestinali, anestesia a sella e segni neurologici agli arti inferiori. In caso di frattura vertebrali, soprattutto in soggetti con età > 50 anni è opportuno indagare la presenza di osteoporosi e storia di trauma, anche minore. Infine in caso di aneurisma aortico (AAA) si può valutare durante l'esame fisico la presenza di una massa pulsante a livello addominale.

Numero di riferimento: 20 MacKnight, John M; Mistry, Dilaawar J; Chest pain in the athlete: differential diagnosis, evaluation, and treatment. Sports Cardiology Essentials -pp. 115-139 - published 2011-01-01	Review	Analizzare la diagnosi differenziale e le strategie di gestione di atleti con dolore toracico per escludere patologie serie all'origine della loro sintomatologia.	Atleti con dolore toracico (CP).	Revisione della letteratura. Non sono forniti ulteriori dati relativi alla ricerca.	/	Cardiac chest pain: Il dolore spesso può essere descritto come una coltellata e può irradiarsi in altre zone quali addome, arti superiori o distretto lombare. In anamnesi vanno ricercati altri elementi come scarsa tolleranza all'esercizio, dispnea durante l'attività fisica, dispnea parossistica notturna, vertigini, palpitazioni, storia di sincope, storia personale o familiare di patologie cardiache o del tessuto connettivo. Le principali patologie cardiache possono essere: <i>Hypertrophic cardiomyopathy, Dilated cardiomyopathy, Myocarditis, Aortic stenosis, Anomalous coronary artery, Coronary artery disease, Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, Brugada syndrome, Mitral valve prolapse, Atrial and ventricular tachyarrhythmias, Wolff-Parkinson-White syndrome, Congenital long QT syndrome, Aortic dissection</i>. In particolare in caso di dissezione aortica il paziente può presentare un "murmur" all'auscultazione dell'aorta, alterazione dello stato di coscienza, disestesie, debolezza, paralisi o la sindrome di Horner. Nel 20% dei casi di CP si tratta invece di disordini muscoloscheletrici (Chest wall pain, Traumatic rib fracture, Rib stress fracture, Sternoclavicular sprain/dislocation, "Stitch", Costochondritis, Tietze's syndrome, Slipping rib syndrome, Precordial catch syndrome, Cervical disk disease, "cervical angina"). Pulmonary Chest Pain: Tra le principali cause possiamo trovare: <u>Asma/broncospasmo indotto dall'esercizio</u> dove le principali caratteristiche cliniche comprendono: dolore bruciante sottosternale, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, tosse secca, mancanza di respiro e aumento della produzione di espettorato. I pazienti spesso lamentano difficoltà durante l'inspirazione e un torace "pieno" a causa di un'espiazione inefficiente. <u>Pneumotorace:</u> Il CP è presente nell'80-90% dei casi e di solito si
---	--------	---	---	--	---	---

					verifica in soggetti di sesso maschile tra i 20 e i 40 anni. Altre caratteristiche che possono essere presenti sono mancanza di respiro, attacchi di tosse occasionale, ipotensione e tachicardia. <u>Contusione polmonare:</u> Deriva da un trauma e i principali sintomi sono dispnea, tachipnea, cianosi e tachicardia. Circa il 50% dei pazienti svilupperà emottisi (emissione, attraverso la tosse, di sangue dal tratto respiratorio). <u>Pneumomediastino:</u> Dolore toracico tipicamente retrosternale, che peggiora durante l'inspirazione, e può migrare a livello della zona lombare o delle spalle mimando un infarto del miocardio o una pericardite. Deriva spesso dal sollevamento pesi, immersioni o voli a causa di un danneggiamento dello spazio alveolare. <u>Embolia polmonare:</u> Risulta essere una complicazione di una trombosi venosa profonda (DVT). Possono predisporre gli atleti a questa condizione infortuni o interventi chirurgici recenti con periodi d'immobilizzazione, trauma venoso, ipercoagulazione da disidratazione o patologie generali di coagulazione del sangue. Il CP è spesso associato a dispnea, tachicardia, emottisi e febbre. <u>Polmonite:</u> Al CP si può associare febbre, brividi, espettorato purulento e respiro affannoso. <u>Pleurite:</u> Presenza di dolore a livello toracico correlato al respiro. <u>Stati d'iperventilazione</u> possono essere invece dovuti da stress/ ansia o bruschi traumi. Gastrointestinal Chest Pain: Responsabile del dolore toracico dal 30% al 50% dei casi. In particolare la condizione più frequente è il <u>reflusso gastroesofageo</u> che compare di solito durante l'esercizio e si evidenzia soprattutto in corridori e in soggetti che praticano sollevamento pesi. Spesso il CP si localizza in una zona retrosternale con irradiazioni alla schiena, si può avere "bruciore di stomaco", eruttazione e peggiora con l'esercizio. La <u>disfagia</u> crea un dolore localizzato a livello del sesto dermatomero toracico pochi secondi dopo aver ingerito solidi o
--	--	--	--	--	--

						liquidi. Sono poi anche presenti CP a causa di problematiche psichiatriche (depressione, ansia, somatizzazione) o per abuso di sostanze. In questi casi la parte anamnestica diventa fondamentale.
Numero di riferimento: 21 Yelland M, Cayley WE Jr, Vach W. An algorithm for the diagnosis and management of chest pain in primary care. Med Clin North Am. 2010 Mar;94(2):349-74. doi: 10.1016/j.mcn.2010.01.011.	Review	Identificare gli elementi chiave da analizzare all'interno della raccolta anamnestica e dell'esame fisico per la diagnosi differenziale del dolore toracico.	Soggetti adulti con dolore toracico (CP) che si presentano in centri di assistenza sanitaria di base.	Revisione della letteratura utilizzando le seguenti <i>key words</i> : <i>chest pain, algorithm, diagnosis, evidence.</i>	/	La prevalenza di un dolore toracico di origine cardiaca varia tra il 13% e il 16% nei centri di assistenza sanitaria di base, mentre aumenta fino al 54% negli <i>emergency department</i> (ED). Le patologie che rientrano in questa categoria prendono il nome di <i>acute coronary syndrome</i> (ACS) che include l'angina instabile e l'infarto acuto del miocardio (AMI). I primi aspetti da indagare sono la presenza di un dolore retrosternale, se peggiora con lo sforzo e se è ridotto da riposo o nitroglicerina. Se tutti e tre questi elementi sono presenti, si potrebbe verosimilmente trattare di Cervical Arterial Dysfunction (CAD). Se sono presenti 2/3 elementi, si parla di angina atipica, che può portare a un rischio medio di CAD in tutti gli uomini e nelle donne con età > 50 anni; mentre con un solo elemento si parla di <i>nonangina chest pain</i> con associato moderato rischio di CAD nelle donne con più di 60 anni e negli uomini con più di 40 anni. Tutti i soggetti con moderato/alto rischio CAD potrebbero incorrere in ACS. Le <i>red flags</i> da valutare in questo caso sono: dolore che peggiora con lo sforzo (LR+ 2.35), dolore che irradia a uno o entrambi gli arti superiori (LR+ 4.07) in caso di AMI; mentre per qualsiasi ACS le stesse due red flags hanno, rispettivamente un LR+ pari a 2.06 e 1.62. Possono anche essere presente nausea, vomito e diaforesi. Durante l'esame fisico gli elementi che hanno una discreta possibilità di escludere cause cardiache per un dolore toracico sono la dolorabilità alla gabbia toracica (LR- 0.30) e la riproduzione del dolore al torace tramite la palpazione (LR- 0.23). Per questi pazienti è fondamentale eseguire un ECG.

						Per la diagnosi differenziale di embolia polmonare (PE) sono consigliate le <i>clinical prediction rules (CPR)</i> di Wells: presenza di sintomi tipici di una trombosi venosa profonda (DVT) (3pt), nessuna verosimile diagnosi differenziale (3pt), battito cardiaco > 100/minuto (1.5 pt), immobilizzazione nelle ultime quattro settimane (1.5 pt), precedente diagnosi di PE o DVT (1.5 pt), emottisi (1 pt) e presenza di comorbilità (1pt). Se il risultato è < 2 pt si ha un LR+ pari a 0.13, con un punteggio compreso tra 2 e 6 si ha un LR+ pari a 1.82 e infine con più di 6 pt si ha un LR+ pari a 6.75. I soggetti con ACS presentano spesso insufficienza cardiaca, a cui si associa una dispnea da sforzo, per cui l'assenza di quest'ultimo elemento ci permette con buona probabilità di escludere tale condizione. Un dolore acuto e improvviso può invece essere indice di una dissezione aortica (sensibilità: 84%). La descrizione del dolore come una lama ha un LR+ compreso tra 1.2 e 10.8. Tra le cause polmonari di dolore toracico possiamo avere una bronchite acuta/polmonite, pneumotorace che si presenta con dolore toracico e dispnea tra il 64% e l'85% dei casi. Il CP è inoltre presente nel 54% dei soggetti con tumore al polmone e può essere associato a dispnea (86%), tosse (81%), raucedine (54%), emottisi (26%), stanchezza generale (86%), perdita di appetito (76%) e storia di fumo. In caso di CP correlato a cause gastroenterologiche, bisogna porre attenzione alle seguenti <i>red flags</i>: vomito ripetuto, diminuzione dell'appetito, perdita di peso, disfagia, odinofagia (dolore alla deglutizione), ematemesi (sangue nel vomito), anemia e melena (sangue nelle feci). Vanno poi valutate attentamente le problematiche derivanti da lesioni della cute e da cause psicologiche come stress, ansia e depressione. Possono essere presenti inoltre una serie di problematiche correlate all'ambito muscoloscheletrico.
--	--	--	--	--	--	---

Numero di riferimento: 22 Siemionow K, McLain RF. When back pain is not benign. A concise guide to differential diagnosis. Postgrad Med. 2006 Jul-Aug;119(2):62-9.	Review	Analizzare le caratteristiche di segni e sintomi delle principali patologie serie che possono essere alla base di un LBP persistente e valutare i metodi più appropriati per giungere a una corretta conclusione diagnostica.	Soggetti adulti con dolore lombare persistente (LBP).	Revisione della letteratura. Non sono forniti ulteriori dati.	/	Le principali patologie serie identificate nell'articolo sono: cancro, infezioni, fratture, patologie viscerali (aneurisma aortico), sindrome della cauda equina e compressioni spinali. Cancro: Il dolore lombare è presente nel 90% dei soggetti, spesso è persistente, continuo, non alleviato dal riposo, peggiore di notte e sveglia il paziente durante il sonno. Possono essere anche presenti dolore toracico, sintomi radicolari, debolezza alle gambe o altri elementi di origine neurologica. Possono anche portare a delle fratture vertebrali conseguenti a un indebolimento della struttura. Altri sintomi che possono essere presenti durante la raccolta anamnestica sono: fatica, perdita di peso, sanguinamenti importanti, gonfiore addominale, presenza di masse sottocutanee e linfadenopatie. La presenza di età > 50 anni, storia passata di cancro, durata dei sintomi > 6 settimane, fallimento di un trattamento conservativo, elevato ESR e anemia hanno mostrato un buon <i>likelihood</i> per lo screening della patologia tumorale. Infezione: I soggetti colpiti sono solitamente di sesso maschile con età > 50 anni. La causa più frequente è l'infezione delle vie urinarie, mentre l'osteomielite si presenta tra il 2% e il 7% dei casi. Soggetti a rischio sono i pazienti diabetici e immunodepressi. Spesso il dolore si presenta durante le attività e si accompagna nel 60% dei casi a dolore radicolare. Altri sintomi sono febbre, brividi e cefalea. Le infezioni croniche possono anche essere associate a perdita di peso e sudorazione notturna. All'esame fisico si ha spesso dolorabilità alla percussione vertebrale, nei cambi di posizione e possono essere identificati deficit neurologici. Fratture: Possono derivare da traumi, osteoporosi, disordini metabolici, patologie maligne o infezioni. Le fratture da osteoporosi sono spesso associate a soggetti di sesso femminile con età > 65 anni.
--	--------	--	--	--	---	--

						L'utilizzo di corticosteroidi deve essere indagato durante la raccolta anamnestica. All'esame fisico si può osservare la presenza di deformità strutturali (importante cifosi), associata a difficoltà a portare il rachide in flessione o estensione e spasmo della muscolatura. Patologie viscerali: Viene spesso descritto come una colica o pulsante, e possono essere presenti febbre, nausea, costipazione e diarrea. All'esame fisico la percussione dell'angolo costo-vertebrale è spesso indice di una patologia renale. Mentre risulta importante la palpazione del ventre addominale che può dare un rimbalzo o essere dolorabile (<i>rebound tendernes</i>). Può anche essere palpata una massa addominale pulsante e in quel caso si potrebbe essere in presenza di un aneurisma aortico (AAA) e il dolore può derivare dalla compressione delle strutture adiacenti ed è molto intenso. I principali fattori di rischio per un AAA sono diabete, ipertensione arteriosa e fumo. Dolore a livello della giunzione toraco-lombare (TLJ) può essere indice della presenza di un'ulcera (soprattutto se coinvolge il muro posteriore del duodeno) o di una patologia renale. Problematiche al pancreas danno un dolore sempre a livello della TLJ che peggiora con il decubito e in anamnesi va indagato la storia di pancreatiti, di ittero, di abuso di alcool o fattori di rischio per tumore. Infine anche patologie a livello del cingolo pelvico possono dare origine a dolore lombare. Sindrome della cauda equina e compressioni spinali: I pazienti spesso si presentano con disturbi della continenza vescicale e intestinale, anestesia a sella, debolezza bilaterale agli arti inferiori, iporefflessia o iperreflessia.
--	--	--	--	--	--	---

3.2.1.1 Tabella DEF: studi osservazionali

Tabella 2.2 - Studi osservazionali inclusi

DATI BIBLIOGRAFICI E NUMERO DI RIFERIMENTO	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	POPOLAZIONE	MATERIALI E METODI	INTERVENTO	RISULTATI
Numero di riferimento: 23 Premkumar A, Godfrey W, Gottschalk MB, Boden SD. Red Flags for Low Back Pain Are Not Always Really Red: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Commonly Used Screening Questions for Low Back Pain.	Observation al study	Valutare l'efficacia di alcune domande di screening per <i>red flags</i> in pazienti con dolore lombare.	9940 soggetti con dolore lombare associato o meno a dolore agli arti inferiori. L'età media dei soggetti era pari a 56.8 +/- 15 anni. 48.7% donne.	<i>Retrospective review</i> utilizzando per lo screening delle <i>red flags</i> alcune domande sostenute dalle linee guida e dall'attuale letteratura pubblicata. Le domande avevano una risposta dicotomica ("yes" or "no"). I dati di accuratezza diagnostica sono stati riportati utilizzando il " <i>Wilson scoring methods</i> ".	Ogni paziente ha completato un questionario che includeva alcune domande sulle <i>red flags</i> subito prima che eseguisse la sua prima visita medica.	Nel 92.6% dei pazienti è stata trovata positiva almeno una <i>red flags</i>, tra queste la più frequente è stato il dolore notturno (58.1%). Tuttavia solo all'8.3% dei pazienti è stata poi effettivamente diagnosticata una patologia seria. La più frequente è stata la frattura vertebrale, seguita da tumori, infezioni e cauda equina. Per le fratture vertebrali le principali <i>red flags</i> individuate sono state: • Età > 50 anni (LR+ 1.10 / LR- 0.79) • Età > 70 anni (LR+ 1.55 / LR- 0.86) • Storia di trauma recente (LR+ 2.17 / LR- 0.84) Per le patologie maligne: • Inspiegabile perdita di peso (LR+ 1.87 / LR- 0.96) • Storia di cancro (LR+ 7.25 / LR- 0.71) Non cambiava invece in modo significativo la probabilità post test altre <i>red flags</i> quali dolore notturno (LR+ 0.85 / 1.07), età > 50 anni (LR+ 1.06 / LR- 0.87) ed età > 70 anni (LR+ 1.1 / LR- 0.97).

J Bone Joint Surg Am. 2018 Mar 7;100(5):368-374. doi: 10.2106/JBJS.17.00134.					In caso d'infezione: • Febbre, brividi e sudorazione (LR+ 1.71 / LR- 0.95) • Recente infezione (LR+ 9.31 / LR- 0.78) Il dolore notturno (LR+ 0.99 / LR- 1.02) così come l'assenza di febbre, brividi e sudorazione non modificavano la probabilità di un'infezione spinale. In casi di sindrome della cauda equina una recente perdita di controllo vescicale (LR+ 2.31) e intestinale (LR+ 2.78) aumentava la probabilità della patologia, al contrario una loro assenza non diminuiva la probabilità di essere di fronte a una sindrome della cauda equina. La combinazione di più <i>red flags</i> aumentava la loro specificità, ma non la sensibilità, infatti, all'interno dello studio nessuna <i>red flags</i> individuata aveva una sensibilità > 75%, e la maggior parte di esse era inferiore al 60%. Età > 50 anni (LR+ 2.54) o superiore a 70 (LR+ 4.35) associato a trauma recente aumentava il rischio di frattura. La combinazione di perdita di peso non volontaria e storia di cancro mostrava un LR+ pari a 10.25. In caso di febbre, brividi e sudorazione associati a una recente infezione si aveva un aumentato <i>likelihood</i> per infezione vertebrale (LR+ 13.15 / LR – 0.93). Infine la combinazione di perdita del controllo vescicale e intestinale mostrava un LR+ pari a 3.00 per la sindrome della cauda equina. L'analisi dell'accuratezza diagnostica delle <i>red flags</i> isolate o in combinazione ha portato alla formulazione di sei raccomandazioni da parte degli autori per la gestione di pazienti con dolore lombare: 1. Quando a una storia di trauma recente si associa un
---	--	--	--	--	---

						paziente con età >50 anni la probabilità di frattura aumenta del 13.1%, mentre in caso di paziente > 70 anni aumenta del 20.5%. - La storia di cancro associata a un'inspiegabile perdita di peso aumenta la probabilità di una patologia maligna del 14.3%. - Una recente infezione associata a febbre, brividi e sudorazione aumenta la probabilità d'infezione vertebrale del 13.8%. - Una perdita di controllo vescicale e intestinale aumenta dell'1.2% la probabilità della sindrome della cauda equina. - Il dolore notturno non è una domanda utile per lo <i>screening</i> di patologie serie, infatti, il sintomo è stato riscontrato come falso positivo in più dell'85% dei casi di sospetta patologia maligna e più del 96% dei casi di sospetta infezione. - Al di fuori dell'età > 50 anni per le fratture vertebrali, tutte le altre <i>red flags</i> hanno una bassa sensibilità e LR-, pertanto la loro assenza non permette di escludere la presenza di una patologia seria. Al contrario la loro presenza, soprattutto se in combinazione tra loro, può aumentarne la probabilità vista la specificità e LR+ dei dati rinvenuti.
Numero di riferimento: 24 Harding IJ, Davies E, Buchanan E, Fairbank JT. The symptom	Prospective longitudinal study	Valutare l'importanza del sintomo "dolore notturno" in pazienti con dolore lombare.	482 soggetti che si sono presentati in una clinica diagnostica per dolore lombare (assistenza sanitaria di	Ai pazienti giunti all'assistenza sanitaria di secondo livello è stato somministrato un questionario riguardo al dolore notturno e tre scale di valutazione riguardo attività, stato di	Somministrato un questionario con domande riguardanti frequenza, distribuzione, durata e	Il 44% dei pazienti (213) ha lamentato dolore notturno. Tra questi novanta soggetti riferivano il dolore presente tutte le notti. Il 50% di essi era di sesso femminile e l'età media era 44 anni (17 – 87). I pazienti con dolore notturno avevano un tempo medio di 4.95 ore di sonno continuo (2 – 7) e si svegliavano in media 2.5 volte a notte (0 – 6). Il 67% di essi presentava anche dolore agli arti inferiori. Sono state eseguite 135 MRI includendo 84 pazienti che avevano dolore tutte le

of night pain in a back pain triage clinic. Spine (Phila Pa 1976). 2005 Sep 1;30(17):1985-8.			secondo livello) tra aprile e settembre 2002.	ansia e dolore generale nel corso dell'ultima settimana. In caso di necessità era svolta una risonanza magnetica (MRI) in accordo alle indicazioni fornite dalle linee guida locali.	severità del dolore notturno. Ai pazienti è stato anche somministrato l'Oswestry Disability Index (ODI), la Visual analog Scale (VAS) e l'Hospital Anxiety Scale (HADS).	notte (gli altri 6 pazienti non hanno potuto svolgere l'esame strumentale poiché soffrivano di claustrofobia). L'unica correlazione identificata è stata tra la presenza di dolore tutte le notti e alcuni elementi facilmente riscontrabili negli esami strumentali come la degenerazione discale, ma nessuna patologia seria è stata identificata. La presenza di dolore presente tutte le notti è tuttavia correlabile a punteggi più alti alla ODI e alla VAS con dati statisticamente significativi ($p < 0.05$). Questi pazienti mostravano anche dei punteggi psicologici inferiori ($x > 15$) per quanto riguarda l'HADS score rispetto ai pazienti che non avevano dolore tutte le notti. Nonostante il dolore notturno sia un sintomo spesso presente in soggetti con patologie serie, non risulta essere un indicatore specifico, soprattutto se compare da solo e non è associato ad altre <i>red flags</i>. Bisognerebbe approfondire maggiormente la natura del dolore notturno: se è solo di notte, se aumenta di notte e se è differente dal dolore percepito durante la giornata.
Numero di riferimento: 25 Reito A, Kyrölä K, Pekkanen L, Paloneva J. Specific spinal pathologies in adult patients	Observational Study	Investigare l'incidenza di patologie spinali specifiche come causa di LBP acuto e subacuto.	900 pazienti con dolore lombare (LBP) acuto o subacuto con età > 18 anni.	Dal <i>database</i> della struttura sono stati identificati tutti i pazienti che si sono presentati tra gennaio 2012 e dicembre 2014 con LBP che potessero avere una patologia spinale specifica e sono stati valutati nel dettaglio. Per ogni paziente sono stati	/	Dei 900 pazienti esaminati con LBP atraumatico il 31.6% (284) è stato classificato come LBP aspecifico, il 64.8% (583) come dolore radicolare e il 3.7% (32) dei soggetti è stato associato a una patologia seria. Tra questi quattro pazienti hanno avuto una diagnosi di sindrome della cauda equina (CES), quattordici di spondilodiscite, cinque di tumore e otto di frattura da compressione. L'incidenza annuale ogni 100'000 abitanti è pari a: • CES: 0.60 • Spondilodiscite: 2.1

with an acute or subacute atraumatic low back pain in the emergency department. Int Orthop. 2018 Dec;42(12):2843-2849. doi: 10.1007/s00264-018-3983-y. Epub 2018 May 29.				estrapolati i seguenti dati: età, sesso, organizzazione di riferimento, traumi associati, tempo trascorso dall'inizio del dolore, precedenti operazioni alla colonna, precedente diagnosi di patologia maligna, presenza di LBP locale, presenza di dolore radicolare, esami strumentali effettuati e <i>follow up</i>.		• Tumore: 0.76 • Frattura da compressione: 1.2
Numero di riferimento: 26 Raison NT, Alwan W, Abbot A, Farook M, Khaleel A. The reliability of red flags in	Retrospective cohort study.	Valutare l'efficacia delle <i>red flags</i> utilizzate all'interno di un ED per lo <i>screening</i> di compressioni spinali e sindrome della cauda equina.	206 soggetti adulti con dolore lombare che si sono presentati all'<i>emergency department (ED)</i> di un ospedale ordinario tra gennaio 2004 e dicembre 2008.	Studio retrospettivo di coorte su pazienti con LBP le cui <i>red flags</i> identificate erano associate con i risultati dell'esame diagnostico utilizzato come <i>reference standard</i> (Risonanza Magnetica – MRI). Le <i>key words</i> utilizzate sono: <i>Cauda Equina; Spinal Cord Compression; Low Back</i>	/	Dei 206 soggetti esaminati, è stata riscontrata una compressione spinale / sindrome della cauda equina in 32 di essi (15.5%). Un totale di 30 pazienti ha lamentato anestesia a sella, con 11 di essi (36.7%) che presentava, all'MRI, una compressione spinale. 39 pazienti sono stati trovati con deficit neurologici a livello degli arti inferiori, ma solo 9 (23%) risultava avere un'effettiva compressione spinale. Infine dei 65 pazienti che lamentavano incontinenza vescicale o sfinterica, 18 (27.7%) hanno avuto conferma diagnostica attraverso MRI. Le due red flags con la migliore accuratezza diagnostica risultano pertanto essere: • Anestesia a sella: LR+ 2.11 / Sn: 0.27 / Sp: 0.87 • Incontinenza vescicale o intestinale: LR+ 2.45 / Sn: 0.65 / 0.73

spinal cord compression. Arch Trauma Res. 2014 Mar 30;3(1):e17850. doi: 10.5812/at.17850. eCollection 2014 Mar.				<i>Pain.</i>		La combinazione delle due <i>red flags</i> alza leggermente l'accuratezza diagnostica (LR+ 3.46 / Sn: 0.27 / Sp: 0.92). L'esame neurologico approfondito degli arti inferiori non ha dimostrato una buona accuratezza diagnostica per questo tipo di patologie. Nonostante l'importanza dell'identificare con urgenza le patologie da compressione spinale, questo studio non supporta l'utilizzo delle <i>red flags</i> identificate nella loro forma attuale.
Numero di riferimento: 27 Enthoven WT, Geuze J, Scheele J, Bierma-Zeinstra SM, Bueving HJ, Bohnen AM, Peul WC, van Tulder MW, Berger MY, Koes BW, Luijsterburg PA. Prevalence and "Red Flags" Regarding Specified Causes of Back	Observation al study, Prospective cohort study.	Individuare la prevalenza delle patologie specifiche a livello lombare, valutare l'associazione tra le red flags e la diagnosi di frattura vertebrale eseguite dai medici di famiglia (GP).	669 soggetti con età superiore a 55 anni che hanno consultato il loro medico di base (49 in totale) per dolore lombare (LBP) in Netherlands.	Dopo l'intervento i pazienti venivano poi divisi tra coloro che presentavano un dolore non specifico e i soggetti con una patologia specifica. Il dolore nella settimana precedente è stato valutato con la Numerical Rating Scale (NRS), la disabilità con la Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ) e la qualità della vita con la Short-Form 36 (SF-36). Per la densitometria ossea un soggetto con T	Somministrato un questionario (caratteristiche del paziente e presenza di <i>red flags</i>) e svolto una densitometria ossea al tallone associato ai raggi X (RX) della colonna lombare.	La prevalenza di patologie serie nella popolazione presa in esame è stata pari al 6%. Tra queste la più frequente (5% - 33 casi) è stata la frattura vertebrale, in particolare in trenta soggetti una frattura vertebrale su base osteoporotica. Quattro pazienti (1%) hanno manifestato una patologia maligna, mentre non ci sono stati episodi d'infezioni spinali o sindrome della cauda equina. Le principali <i>red flags</i> associate a una frattura vertebrale sono state: • Età superiore a 75 anni (Sn: 0.45 / Sp: 0.85 / LR+ 3.1 / LR- 0.6) • Sesso femminile (Sn: 0.67 / Sp: 0.41 / LR+ 1.1 / LR- 0.8) • Uso prolungato di corticosteroidi (Sn: 0.18 / Sp: 0.93 / LR+ 2.5 / LR- 0.9) • Storia di trauma (Sn: 0.21 / Sp: 0.97 / LR+ 6.2 / LR- 0.8) • Diminuzione dell'altezza fisica (Sn: 0.09 / Sp: 0.97 / LR+ 2.9 / LR- 0.9) • <i>Percussion</i> test positivo (Sn: 0.21 / Sp: 0.81 / LR+ 1.1 /

Pain in Older Adults Presenting in General Practice. Phys Ther. 2016 Mar;96(3):305-12.10.2522/ptj.20140525. Epub 2015 Jul 16.				score < 2.5 veniva considerato osteoporotico. Per ogni red flags è stata calcolata sensibilità (Sn), specificità (Sp), <i>likelihood ratio</i> positivo (LR+) e negativo (LR-).		LR- 1.0) - Disabilità importante (Sn: 0.30 / Sp: 0.87 / LR+ 2.3 / LR- 0.8) - Dolore con esordio acuto (Sn: 0.30 / Sp: 0.64 / LR+ 0.8 / LR- 1.1) - NRS > 7/10 (Sn: 0.67 / Sp: 0.63 / LR+ 1.8 / LR- 0.5) - Artrosi a ginocchio / anca (Sn: 0.16 / Sp: 0.69 /LR+ 0.5 /LR- 1.2) - Dolore toracico (Sn: 0.42 / Sp: 0.78 / LR+ 1.9 / LR- 0.7) In particolare età > 75 anni, storia di trauma (LR+ 6.2), osteoporosi, NRS > 7 e dolore toracico erano associati a una buona possibilità di individuare una frattura vertebrale.
Numero di riferimento: 28 Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, York J, Das A, McAuley JH. Prevalence of and screening for serious spinal	Observation al study	Determinare la prevalenza di patologie serie nei pazienti che si presentano all'assistenza sanitaria di base con dolore lombare (LBP) acuto e valutare l'accuratezza diagnostica delle <i>red flags</i> individuate.	1172 soggetti con età > 14 anni con LBP acuto che si sono presentati presso cliniche sanitarie di primo livello a Sydney, Australia in un periodo compreso tra	La popolazione dello studio è stata valutata in seguito ad un episodio di LBP con esordio tra le 24 h e le sei settimane precedenti (con almeno un mese <i>pain free</i> a livello lombare prima dell'episodio) ed è stato sottoposto un questionario in cui si indagavano venticinque <i>red flags</i> ricavate dalle linee guida più attuali. I pazienti erano monitorati attraverso	/	La prevalenza di patologie serie all'interno della popolazione presa in esame è stata pari allo 0.9% (11 soggetti). La patologia più frequentemente riscontrata è stata la frattura (8), seguita da artrite infiammatoria (2) e sindrome della cauda equina (1). Alla prima visita il clinico ha individuato cinque delle undici patologie serie e ha sbagliato in sei casi (falsi positivi). Vista la scarsa prevalenza delle patologie, si è riusciti a fornire dati riguardo l'accuratezza diagnostica solo per le fratture vertebrali: uso prolungato di corticosteroidi (Sn: 25% / Sp: 100% / LR+ 48.5 / LR- 0.75), trauma significativo (Sn: 25% / Sp: 98% / LR+ 10 / LR- 0.77), età > 70 anni (Sn: 50% / Sp: 96% / LR+ 11 / LR- 0.52). La diagnosi del clinico mostrava un LR+ pari a 194 per l'individuazione di una frattura vertebrale (Sn: 50% / Sp: 100% / LR- 0.50). Sono state inoltre valutate le combinazioni di quattro <i>red flags</i> (sesso femminile, età > 70 anni, trauma maggiore e prolungato

pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. Arthritis Rheum. 2009 Oct;60(10):3072-80. doi: 10.1002/art.24853.			novembre 2003 e luglio 2005. Altri criteri d'inclusione comprendevano il saper leggere e scrivere in inglese e firmare il consenso informato per la partecipazione.	contatti telefonici a sei settimane, tre mesi e dodici mesi dalla prima visita. I pazienti con sospetto di patologia seria venivano inviati a un reumatologo.		uso di corticosteroidi) per lo <i>screening</i> di fratture vertebrali (consideriamo una probabilità pretest pari a 0.5%): • 1 <i>red flag</i>: Sn: 88% / Sp: 50% / LR+: 1.8 / post test probability: 1%). • 2 <i>red flags</i>: Sn: 63% / Sp: 96% / LR+: 15.5 / post test probability 7%). • 3 o più <i>red flags</i>: Sn: 38% / Sp: 100% / LR+: 218.3 / post test probability: 52%). Per le <i>red flags</i> relative ad altre patologie è stato valutato il rischio di falsi positivi. Molte <i>red flags</i> presentavano numerosi falsi positivi, testimoniando che, quando usate in modo isolato hanno una bassa affidabilità diagnostica.
Numero di riferimento: 29 Tsiang JT, Kinzy TG, Thompson N, Tanenbaum JE, Thakore NL, Khalaf T, Katzan IL. Sensitivity and	Retrospectiv e nested case-control study.	Analizzare la sensibilità e la specificità delle <i>red flags</i> riportate dai pazienti per valutare la presenza di serie patologie spinali.	500 soggetti adulti con dolore lobare, tra questi 120 pazienti con una patologia spinale riferita al codice ICD-9-CM e 380 pazienti selezionati in modo casuale da una popolazione di	I criteri d'inclusione dei pazienti all'interno dello studio risultano essere: soggetti che hanno ricevuto un'assistenza primaria all'interno del sistema sanitario, che avevano una visita all'interno del centro di terzo livello nel periodo in cui è stato condotto lo studio e che hanno completato il questionario relativo alle	Fornito un questionario di dodici domande relative ad alcune <i>red flags</i> elaborato in seguito ad una ricerca della	<i>Patient-reported red flags:</i> Per le patologie maligne la storia di cancro è stata la <i>red flag</i> con la migliore accuratezza diagnostica (sensibilità: 75% / specificità 78,7%). Per l'individuazione di una frattura vertebrale la sensibilità era pari a 0.585 e la specificità pari a 0.648 con la presenza di una delle seguenti <i>red flags</i>: uso di corticosteroidi, osteoporosi e storia di trauma. L'unico elemento utile per la diagnosi di infezione spinale è la presenza di uno stato febbrile inspiegabile (sensibilità: 0.250 / specificità: 0.976). Infine la migliore <i>red flag</i> utile per l'individuazione della sindrome della cauda equina risulta essere l'incontinenza vescicale e intestinale (sensibilità: 0.500 / specificità: 0.865). <i>Provider-reported red flags:</i>

specificity of patient-entered red flags for lower back pain. Spine J. 2019 Feb;19(2):293-300. doi: 10.1016/j.spinee.2018.06.342. Epub 2018 Jun 26.			4313 pazienti visiti in un centro di assistenza sanitaria di terzo livello tra ottobre 2013 e giugno 2014. Età media 66.8 anni, 74.5% femmine.	<i>red flags.</i> In seguito è stato valutato l'accordo tra le <i>red flags patient reported</i> e quelle ottenute dalla revisione dei documenti medici attraverso il " <i>Cohen's kappa statistic</i> ".	letteratura disponibile.	• Patologie maligne: storia di cancro (Sn: 0.917 / Sp: 0.778). • Fratture: osteoporosi e storia di trauma (Sn: 0.811 / Sp: 0.791). • Infezioni: febbre inspiegabile (Sn: 0.125 / Sp: 0.996). • Cauda equina: ritenzione urinaria e debolezza agli arti (Sn: 1.000 / Sp: 0.769) Si può osservare uno scarso accordo tra le <i>patient-reported red flags</i> e le <i>provider-reported red flags</i> con le seconde che presentavano una migliore accuratezza diagnostica. Le uniche <i>red flags</i> che hanno mostrato un <i>Cohen's kappa coefficient</i> elevato sono state la storia di cancro, di trauma e l'osteoporosi. Nonostante le red flags riportate dal paziente possano essere uno strumento utile per una corretta gestione del caso clinico, esse hanno mostrato una bassa sensibilità e specificità per identificare patologie serie. Pertanto non andrebbero utilizzate in modo isolato per indirizzare il ragionamento diagnostico.
---	--	--	--	--	--------------------------	--

3.4 VALUTAZIONE DEL RISK OF BIAS

Di seguito sarà analizzata la qualità metodologica (*Risk of Bias*) degli studi inclusi nella presente revisione sistematica.

I *Risk of Bias* Tools utilizzati saranno i seguenti:

- AMSTAR II per le revisioni (dall'articolo 1 al 22)
- Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali (dall'articolo 23 al 29)

3.4.1 REVISIONI

AMSTAR II - *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews II*: la versione completa della scala è allegata nella sezione "Appendice A" situata a pagina 103.

Di seguito è riportata la legenda del Risk of Bias (RoB) tool:

	Low RoB (Yes)
	Moderate RoB (partial Yes)
	High RoB (No)
	Not applicable

Tabella 3 – AMSTAR II, RoB revisioni incluse

Numero di riferimento bibliografico, autore, anno di pubblicazione	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review?	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Did the review authors perform study selection in duplicate?	Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB)?	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB?	Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed?	If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias?	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?
1 Verhagen 2016																
2 Henschke 2007																
3 Henschke 2007 b																
4 Parreira 2018																

5 Henschke 2013																
6 Muir 2010																
7 Arce 2001																
8 Y. Etom 2017																
9 Sizer 2007																
10 Della G. 2000																
11 Dudler 2002																
12 Lurie 2005																
13 Hung 2010																
14 Trotta 2008																
15 Verhagen 2017																
16 Casazza 2012																
17 Bowers 2015																
18 Della G. 1999																

19 McDevitt 2018																
20 MacKnight 2011																
21 Yelland 2010																
22 Siemion w 2006																

3.4.2 STUDI OSSERVAZIONALI

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies: la versione completa della scala è allegata nella sezione “Appendice A”.

All'interno della tabella sottostante (Tabella 4) gli articoli dal numero 23 al 28 sono *cohort studies*, mentre l'articolo 29 è un *case control studies*.

Tabella 4 – Newcastle Ottawa, Quality assessment scale, RoB studi osservazionali

Numero di riferimento bibliografico	Selection	Comparability	Outcome	Overall quality score (max = 9)
23 Premkumar 2008	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	8
24 Harding 2005	★ ★ ★	★	★ ★ ★	7
25 Reito 2018	★ ★ ★	★ ★	★ ★	7
26 Raison 2014	★ ★ ★	★	★ ★	6
27 Enthoven 2016	★ ★ ★	★ ★	★ ★ ★	8
28 Henschke 2009	★ ★ ★	★ ★	★ ★	7
29 Tsiang 2019	★ ★ ★	★ ★	★ ★	7

3.5 SINTESI DEI RISULTATI

In seguito alla ricerca bibliografica sono state individuate numerose patologie serie che possono presentare come sintomatologia iniziale un dolore toraco – lombare.

In questo paragrafo saranno presentate tutte le patologie identificate e, per ognuna di esse, saranno descritte le principali caratteristiche con le relative RF associate, presentandone, laddove possibile, i livelli di accuratezza diagnostica (Sn, Sp, LR+, LR-).

3.5.1 FRATTURA

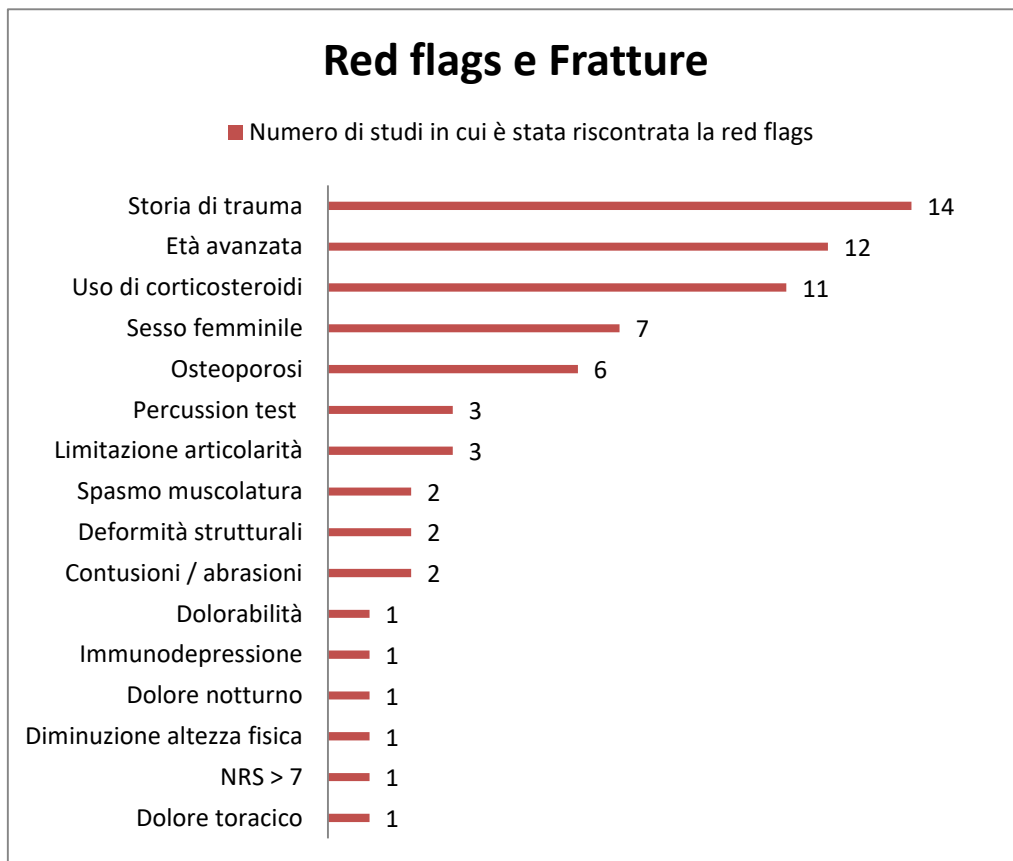
La frattura vertebrale è stata affrontata da diciotto dei ventinove articoli inclusi in questo studio (13 revisioni e 5 studi osservazionali) ed è la patologia seria più frequentemente riscontrata all'interno della pratica clinica di un fisioterapista con una prevalenza media pari al 4% di tutti i pazienti che lamentano un dolore toraco - lombare acuto. Tuttavia questi dati possono variare notevolmente tra gli studi in relazione al contesto sanitario in cui viene esaminato il paziente: all'interno dell'assistenza sanitaria di base si stima sia compresa tra lo 0.7% e il 4.5%, con dati che aumentano fino all'11% quando si parla di centri specializzati (17).

La sua presentazione clinica può essere molto simile a quella di un comune LBP non specifico, infatti sembra che soltanto il 30% delle fratture vertebrali sia realmente diagnosticata, mentre la maggior parte di esse rimane misconosciuta (18). Risulta fondamentale individuare al più presto questi pazienti in quanto non solo essi necessitano di un percorso clinico adeguato, ma sono anche presenti alcune controindicazioni al trattamento fisioterapico come la manipolazione vertebrale, tecnica comunemente utilizzata in caso di LBP acuto (18).

In letteratura sono presenti diverse RF che possono indicare la presenza di una frattura vertebrale, tra queste le più importanti risultano essere la storia di trauma, l'età avanzata (che può variare da > 50 anni o > 70 anni), l'uso prolungato di corticosteroidi e il sesso femminile, soprattutto se correlato all'età.

Il Grafico 1 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 1 - Red Flags e Fratture



Come mostrato dal grafico il 78% circa degli articoli presi in esame inserisce la storia di trauma tra le principali RF da individuare in caso di frattura vertebrale, seguita dall'età avanzata (67.7%), dall'uso prolungato di corticosteroidi (61.1%) e dal sesso femminile (38.9%).

Downie et al (17) confermano quanto riportato in tabella, mostrando come le RF che hanno la capacità di aumentare la probabilità di frattura vertebrale risultano essere età avanzata, storia di trauma, presenza di contusioni o abrasioni e uso prolungato di corticosteroidi, in particolare quest'ultimo elemento, se presente, aumenta del 33% la possibilità di identificare una frattura vertebrale.

Henschke et al (18) in un altro studio identificano cinque principali RF per lo screening di una frattura vertebrale: età > 50 anni, sesso femminile, storia di trauma, dolorabilità e spasmo della muscolatura; la combinazione di queste RF eleva la probabilità di identificare una frattura vertebrale tra il 42% e il 90%.

Un'altra revisione sistematica identifica sempre come principali RF la storia di trauma, l'età avanzata e l'uso di corticosteroidi. Anche in questo caso la combinazione di più red flags aumentava il LR + (17).

Uno dei pochi studi che indaga i segni che possono essere individuati durante l'esame fisico evidenzia la dolorabilità alla percussione della colonna vertebrale (*percussion test*) mostrando una buona Sn (86%) e una Sp pari al 60% (19). Lo stesso studio individua sempre l'età avanzata, la storia di trauma e l'utilizzo di corticosteroidi come altre RF da ricercare durante la raccolta anamnestica. Ulteriori segni che possono essere evidenziati durante l'esame fisico, ma che mostrano una bassa validità diagnostica, risultano essere una limitata articolari, soprattutto in flessione, deformità strutturali e spasmo della muscolatura paravertebrale (20), (21).

Solo otto (quattro revisioni e quattro studi osservazionali) dei diciotto articoli che affrontano la frattura vertebrale riportano i livelli di accuratezza diagnostica delle RF identificate. Nella Tabella 5 sono riportati, laddove presenti, i livelli di Sn, Sp, LR+ e LR- delle singole RF.

Tabella 5 - Livelli di accuratezza diagnostica delle Red flags per frattura

Red flags	Articolo	LR +	LR -	Sensibilità	Specificità
Storia di trauma	2	12.8	0.37	-	-
//	5	3.42 – 12.85	-	-	-
//	12	-	-	-	85%
//	23	2.17	0.84	-	-
//	27	6.2	0.8	21%	97%
//	28	10	0.77	25%	98%
//	29	-	-	81.1%	79.1%
Età avanzata	2	1.7 – 3.7	0.32 – 0.39	-	-
//	5	3.69 – 9.39	-	-	-
//	12	5.5	0.26	-	-
//	23	1.10 (età > 50) 1.55 (età > 70)	0.79 (età > 50) 0.86 (età > 70)	-	-
//	27	3.1	0.6	45%	85%
//	28	11	0.52	50%	96%
Uso di corticosteroidi	5	3.97 – 48.50	-	-	-
//	11	-	-	-	99%

//	112	12	-	-	-
//	27	2.5	0.9	18%	93%
//	28	48.5	0.75	25%	100%
//	29	-	-	58.5%	64.8%
Sesso femminile	2	1.3 4.4(con età > 75)	0.65 0.62(con età >75)	-	-
//	27	1.1	0.8	67%	41%
Percussion test	12	-	-	86%	60%
//	27	1.1	1.0	21%	81%
Distracting and painful injury	2	1.7	0.78	-	-
Deformità strutturali	2	21.6 – 46.4	-	-	-
Dolorabilità e spasmo della muscolatura	2	6.7	0.44	-	-
Diminuzione altezza fisica	27	2.29	0.9	9%	97%
NRS > 7	27	1.8	0.5	67%	63%
Disabilità importante	27	2.3	0.8	30%	87%
Dolore con esordio acuto	27	0.8	1.1	30%	64%
Artrosi a ginocchio/anca	27	0.5	1.2	16%	69%
Dolore toracico	27	1.9	0.7	42%	78%

Può essere osservata una maggiore accuratezza diagnostica quando vengono combinate più RF, come nello studio osservazionale di Henschke et al (10) nel quale sono state valutate le combinazioni tra quattro di esse (sesso femminile, età > 70 anni, trauma maggiore e prolungato uso di corticosteroidi) per lo *screening* di fratture vertebrali ottenendo i seguenti risultati:

- 1 *red flag*: Sn: 88% / Sp: 50% / LR+: 1.8 / post test probability: 1%
- 2 *red flags*: Sn: 63% / Sp: 96% / LR+: 15.5 / post test probability 7%
- 3 o più *red flags*: Sn: 38% / Sp: 100% / LR+: 218.3 / post test probability: 52%

Anche Premkumar A. et al (22) nel 2018 hanno evidenziato un aumento della probabilità diagnostica di una frattura vertebrale associando la storia di trauma recente all'età > 50 anni (LR+ 2.54) o > 70 anni (LR+ 4.35) con una probabilità che aumenta, rispettivamente, del 13.1% e del 20.5%.

3.5.2 PATOLOGIE MALIGNI

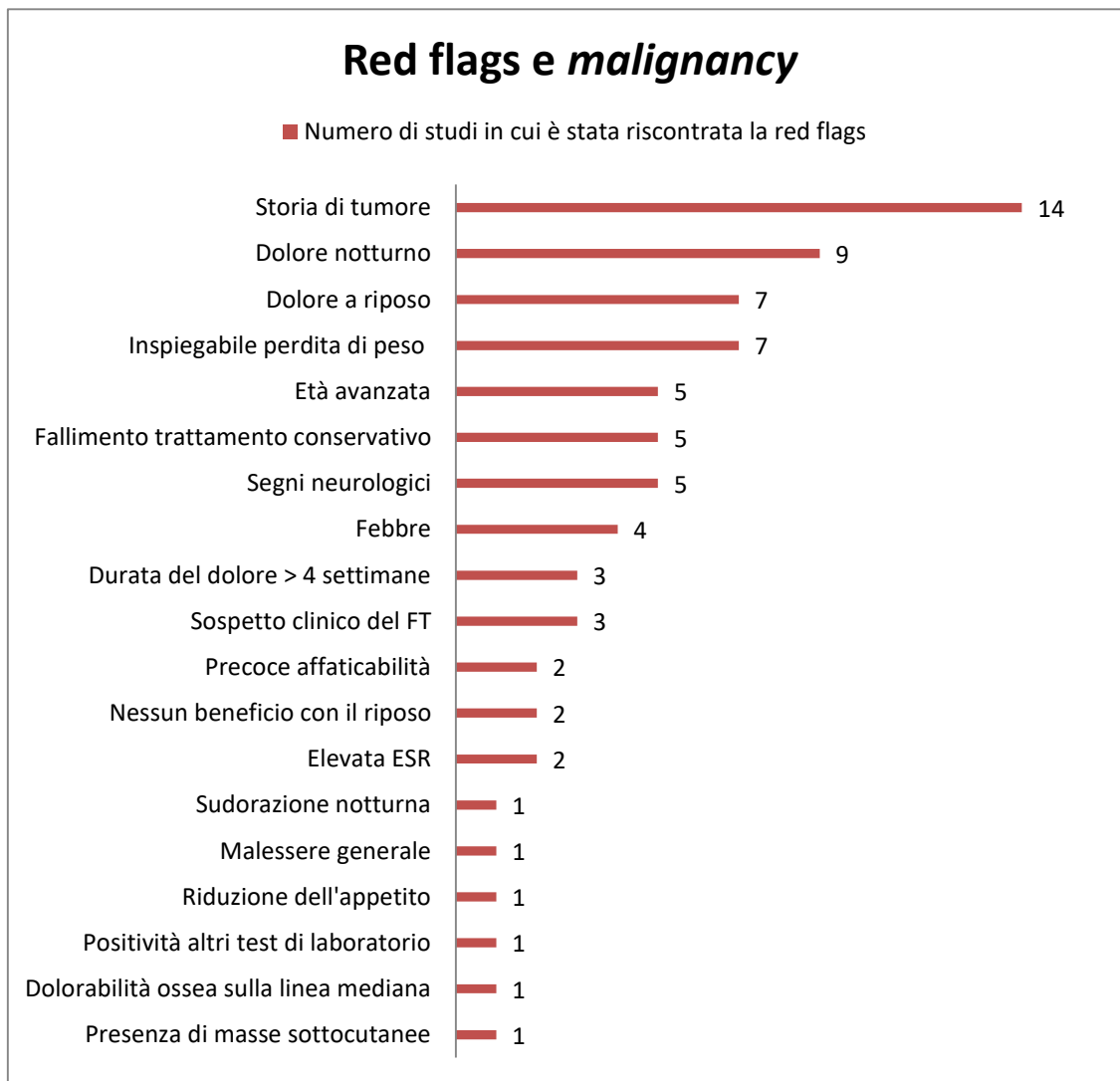
In letteratura con il termine *malignancy* si intende la presenza di una patologia neoplasica (tumore primario o metastasi) la cui prevalenza nella popolazione varia tra 0.1% e 7% con un valore medio pari all'1% di tutti i soggetti che si presentano con un dolore toraco – lombare acuto (17), (23), (24), (25). Le neoplasie risultano essere, dopo la frattura vertebrale, la patologia seria più frequentemente riscontrata nei pazienti con LBP in quanto il dolore è presente nel 90% dei casi e spesso si manifesta come sintomo d'esordio (26), (21). Come per ogni patologia seria la sua individuazione in fase precoce è fondamentale, soprattutto per evitare la diffusione delle metastasi in quanto il rachide risulta essere la terza sede più colpita, in particolare in seguito a tumori primari a livello di seno, polmone e prostata (27), (26). Le metastasi ossee a livello della colonna vertebrale sono venticinque volte più frequenti rispetto ai tumori primari e si manifestano nel 66% dei casi a livello del rachide toracico mentre per il 33% a livello del tratto lombosacrale [8].

Tra gli articoli inseriti in questa revisione le patologie maligne sono quelle maggiormente indagate, essendo presenti in venti dei ventinove articoli inseriti (17 revisioni e 5 studi osservazionali).

Le principali RF identificate in letteratura risultano essere la storia di una precedente patologia neoplasica, inspiegabile perdita di peso, età avanzata, fallimento di un trattamento conservativo, presenza di dolore notturno o che non è alleviato dal riposo.

Il Grafico 2 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 2 - Red flags e *malignancy*



La RF che ha evidenziato un maggior riscontro in letteratura è stata la storia passata di tumore, inserita da quattordici articoli e definita da molti autori come l'unico campanello dall'allarme che abbia un reale peso diagnostico all'interno della raccolta anamnestica, aumentandone la probabilità post test fino al 33% (17), (22). La seconda RF più analizzata è stata il dolore notturno, in particolar modo se si trattava di un dolore riferito come il peggiore della giornata e che svegliava il paziente durante il sonno.

Henschke et al (28) oltre alla storia passata di tumore hanno evidenziato come importanti RF l'età superiore a cinquant'anni, il fallimento di un trattamento conservativo della durata di quattro settimane e il giudizio clinico dell'operatore.

La raccolta anamnestica risulta essere molto più importante rispetto all'esame fisico, infatti durante quest'ultimo, oltre a eventuali segni neurologici derivanti dalla compressione di una componente nel sistema nervoso, le uniche RF identificate in letteratura sono state la dolorabilità ossea sulla linea mediana e la presenza di masse sottocutanee, entrambe tuttavia con una bassa affidabilità diagnostica (19), (20).

Nonostante le patologie maligne siano state indagate in venti dei ventinove articoli inclusi, solo sei articoli hanno riportato i livelli di accuratezza diagnostica delle RF identificate. I dati sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6 - Livelli di accuratezza diagnostica delle Red flags per patologie maligne

<i>Red flags</i>	<i>Numero articolo</i>	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>	<i>Sensibilità</i>	<i>Specificità</i>
Storia di tumore	3	23.7	-	-	-
//	11	-	-	-	98%
//	12	15.0	-	-	-
//	15	6.4 – 15.3	-	-	-
//	223	7.25	0.71	-	-
//	29	-	-	91.7% 75% (patient reported)	77.8% 78.7% (patient reported)
Età > 50 anni	3	2.2	0.34	-	-
Età > 50 anni	23	1.06	0.87	-	-
Età > 70 anni	23	1.1	0.97	-	-
Dolore che non si allevia con il riposo	3	1.7	-	-	-
//	11	-	-	90%	-
//	12	-	0.21	-	-
Nessun miglioramento dopo 4 settimane	3	3.0	-	-	-
ESR > 50 mm/h	3	18.0	0.46	-	-
Dolore > 1 mese	3	2.6	-	-	-
Ematocrito < 30%	3	18.2	-	-	-
Anemia	3	3.9	0.53	-	-

WBC > 12000	3	4.1	-	-	-
Dolore notturno	12	-	-	93%	78%
//	23	0.85 – 1.07	-	-	-
Segni neurologici	12	-	-		80% - 90%
Dolorabilità ossea sulla linea mediana	12	-	-	15% - 60%	60% - 78%
Sospetto clinico	15	12.0 – 54.2	-	-	-
Inspiegabile perdita di peso	23	1.87	0.96	-	-

Henschke et al (28) hanno osservato come la combinazione di più RF (età > 50 anni, inspiegabile perdita di peso, storia passata di cancro e nessun miglioramento dopo un mese) aumentasse l'accuratezza diagnostica, mostrando una Sn del 100% e una Sp del 60%. Lo stesso livello di Sn è stato osservato anche da Lurie (19) nella valutazione della combinazione delle stesse RF.

Premkumar et al (22) nel 2018 hanno invece evidenziato una buona probabilità di individuare una patologia maligna quando a una storia di tumore si unisce un'inspiegabile perdita di peso (LR+ 10.25) con una probabilità incrementata del 14.3%.

Tuttavia è presente una grande eterogeneità di dati in letteratura, infatti Downie et al (17) nel 2013 hanno osservato come età avanzata, inspiegabile perdita di peso e nessun miglioramento dopo un mese mostravano una probabilità post test di identificare una patologia maligna in un paziente con dolore lombare inferiore al 3%, risultando quindi elementi poco significativi. Anche Verhagen e Henschke nei rispettivi studi hanno riscontrato una scarsa accuratezza diagnostica delle stesse RF e un elevato numero di falsi positivi (24), (17). Inoltre Premkumar et al. (22) hanno evidenziato come la presenza di dolore notturno sia un falso positivo in circa l'85% dei soggetti che presentano una patologia maligna, confermando quanto evidenziato da Harding et al (29) nel loro studio osservazionale.

3.5.3 INFEZIONI SPINALI

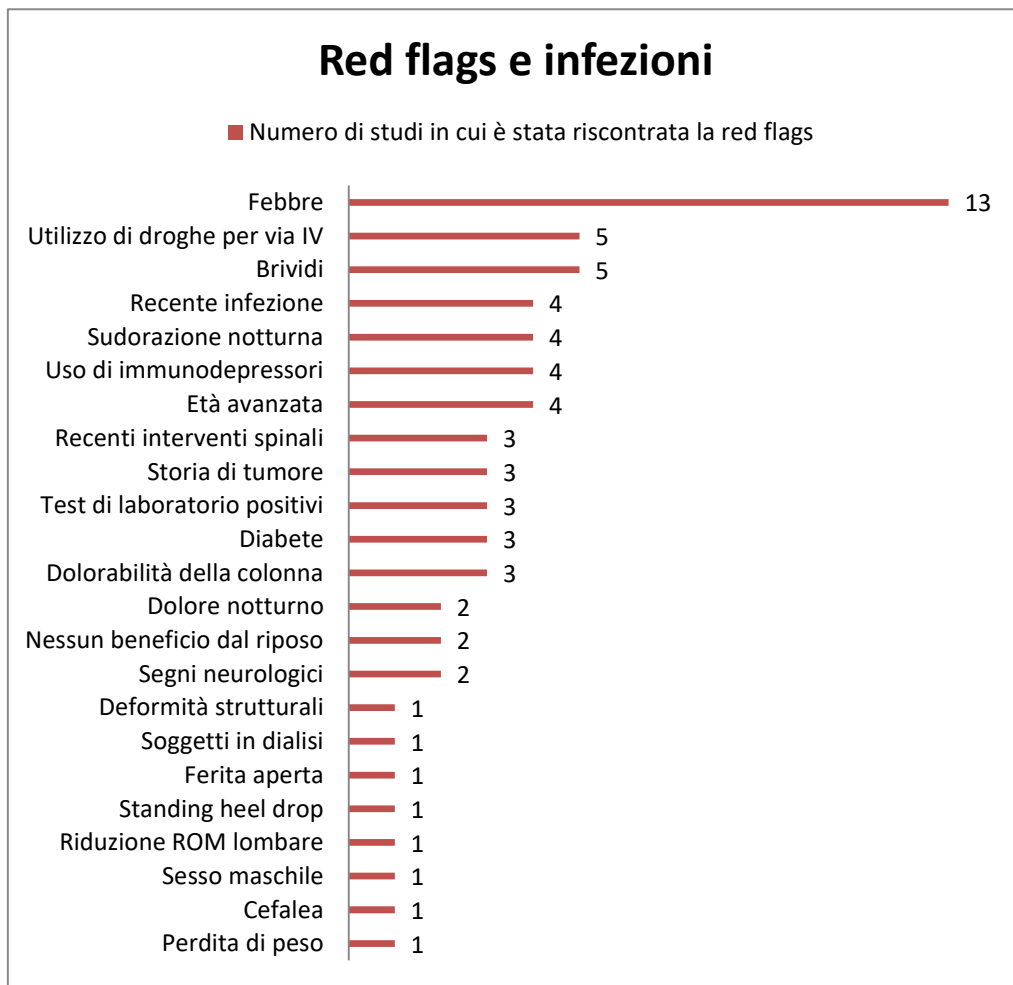
L'infezione spinale è stata affrontata dai quindici dei ventinove articoli inclusi in questa revisione (11 revisioni e 4 studi osservazionali) risultando essere la terza patologia seria più frequente, dietro a fratture vertebrali e patologie maligne, con una prevalenza inferiore all'1% (23). Tuttavia nessuno degli articoli inclusi affronta l'infezione spinale come unico argomento preso in esame.

Le principali infezioni spinali riscontrate in letteratura sono state: osteomielite, spondilodiscite, tubercolosi, spondilite infettiva e ascesso epidurale.

Nel 90% dei casi i soggetti con infezione spinale presentano dolore a livello del rachide, e la metà di essi risulta essere dolorante ai test di percussione della colonna stessa, pertanto non è raro che il fisioterapista sia la prima figura sanitaria a prendere in carico questa tipologia di pazienti (30). Una precoce diagnosi rimane fondamentale poiché spesso l'infezione può portare a segni e sintomi di origine neurologica che vanno trattati al più presto; si stima infatti che il 60% dei pazienti lamenti un dolore radicolare a livello degli arti inferiori, che talvolta può ingannare il clinico nel proprio ragionamento diagnostico, ritardando così la diagnosi più appropriata (21).

Il Grafico 3 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 3 - Red flags e infezioni



Si può osservare dal grafico come la presenza di febbre sia presente in tredici dei quindici articoli che trattano l'infezione spinale, rendendola così la RF principale da indagare.

Gli altri elementi individuati in letteratura sono l'utilizzo di droghe per via intra venosa, la presenza di brividi, sudorazione notturna, uso di immunodepressori, un recente intervento chirurgico a livello spinale e l'età avanzata del soggetto.

Secondo Premkumar et al (22) anche la presenza di una recente infezione sarebbe un elemento importante da indagare in quanto, se presente, aumenterebbe del 10.2% la probabilità di infezione spinale. Secondo lo stesso autore la presenza di perdita di peso aumenterebbe la probabilità del 3%, mentre la storia di febbre, brividi o sudorazione, se presenti in modo isolato porterebbero ad un incremento del 2%.

Un totale di cinque articoli forniscono i livelli di accuratezza diagnostica delle RF individuate (Tabella 7), tra i quali la presenza di febbre risulta essere il campanello d'allarme più indagato.

Tabella 7 - Livelli di accuratezza diagnostica delle Red flags per infezioni vertebrali

Red flags	Numero articolo	LR+	LR-	Sensibilità	Specificità
Febbre	10	-	-	27% - 83%	-
//	11	-	-	-	98%
//	12	25.0	-	50%	98%
//	23	1.71	0.95	-	-
//	29	-	-	12.5% 25% (patient reported)	96.6% 97.6 (patient reported)
Storia di cancro	11	-	-	-	98%
Età > 50	11	-	-	84%	-
Brividi	23	1.71	0.95	-	-
Recente infezione	23	9.31	0.78	-	-
Sudorazione notturna	23	1.71	0.95	-	-
Dolore notturno	23	0.99	1.02	-	-

Solamente Premkumar et al (22) valutano la combinazione di più RF mostrando come la presenza di febbre, brividi e sudorazione associati ad una recente infezione incrementi il likelihood ratio per l'individuazione di un'infezione vertebrale (LR+ 13.15 / LR - 0.93) aumentandone la probabilità post test del 13.8%.

Poiché spesso lo stato febbrile viene riferito al clinico dal paziente stesso, in uno studio del 2019 Tsiang et al [31] mostrano come la presenza di febbre abbia una Sn del 25% e una Sp del 97.6 se riferita dal paziente, mentre se indagata direttamente dal clinico tramite le apposite procedure i livelli di Sp aumentano ulteriormente fino al 99.6%.

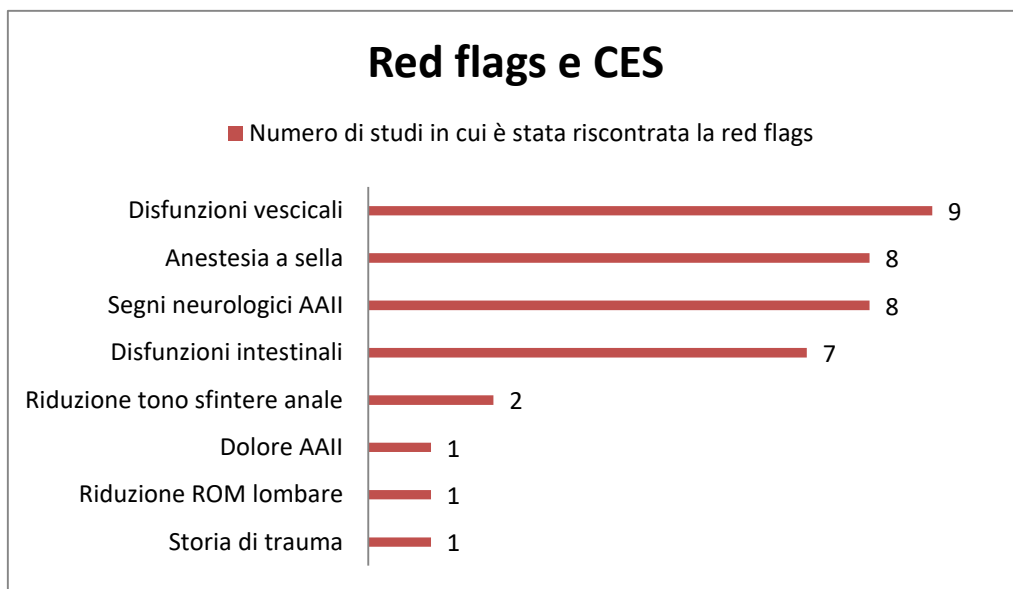
3.5.4 SINDROME DELLA CAUDA EQUINA

La sindrome della cauda equina (CES) risulta essere insieme alle fratture, alle patologie maligne e alle infezioni tra le patologie serie più frequenti in caso di dolore toraco – lombare e la sua prevalenza risulta essere di molto inferiore all'1%. La CES è stata affrontata in tredici dei ventinove articoli inclusi nella presente revisione, ma in nessuno di essi viene affrontata come unico argomento in esame e spesso viene analizzata in associazione ad altre patologie che possono portare ad una compressione spinale come infezioni, tumori, ernie discali, ematoma epidurale e stenosi vertebrale. La CES è una compromissione neurologica grave che necessita di un'immediata valutazione specialistica.

In letteratura sono presenti articoli che analizzano in modo specifico segni e sintomi della CES, mentre in altri casi essi vengono inclusi nelle patologie da compressione midollare (*spinal cord compression*).

Il Grafico 4 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 4 - Red flags e CES



Le principali RF che il fisioterapista può incontrare in caso di CES sono disfunzioni vescicali o intestinali, anestesia a sella e segni neurologici a livello degli arti inferiori quali iporeflessia o iperreflessia, reazioni abnormi, parestesie e progressiva perdita di forza e sensibilità.

Raison et al (31) nel 2014 hanno osservato come le principali RF da indagare siano la presenza di anestesia a sella e disfunzioni vescicali o intestinali.

Tra i tredici articoli riguardanti la CES solo sei forniscono dati relativi l'accuratezza diagnostica delle RF individuate come riportato nella Tabella 8.

Tabella 8 - Livelli di accuratezza diagnostica delle Red flags per CES

Red flags	Numero articolo	LR+	LR-	Sensibilità	Specificità
Disfunzioni vescicali	10	-	-	90%	95%
//	12	18.0	0.1	90%	95%
//	18	-	-	90%	95%
//	23	2.31	-	-	-
//	26	2.45	-	65%	73%
//	29	-	-	50% 100% (patient reported)	86.5% 76.9% (patient reported)
Disfunzioni intestinali	23	2.78	-	-	-
//	26	2.45	-	65%	73%
//	29	-	-	50%	86.5%
Anestesia a sella	12	-	-	75%	-
//	26	2.11	-	27%	87%
Riduzione tono sfintere anale	12	-	-	60 – 80%	-
Debolezza AAI (patient reported)	29	-	-	100%	76.9%

Premkumar et al. (22) nel 2018 hanno mostrato come la combinazione della perdita di controllo vescicale e intestinale aumentasse dell' 1.2% la probabilità di incontrare la patologia, tuttavia la combinazione di più RF aumentava solo i livelli di Sp, ma non la Sn. Anche Raison et al (31) nel

2014 hanno mostrato come la combinazione tra anestesia a sella e perdita della continenza vescicale o intestinale aumentasse i livelli di accuratezza diagnostica (LR+ 3.46 / Sn: 0.27 / Sp: 0.92).

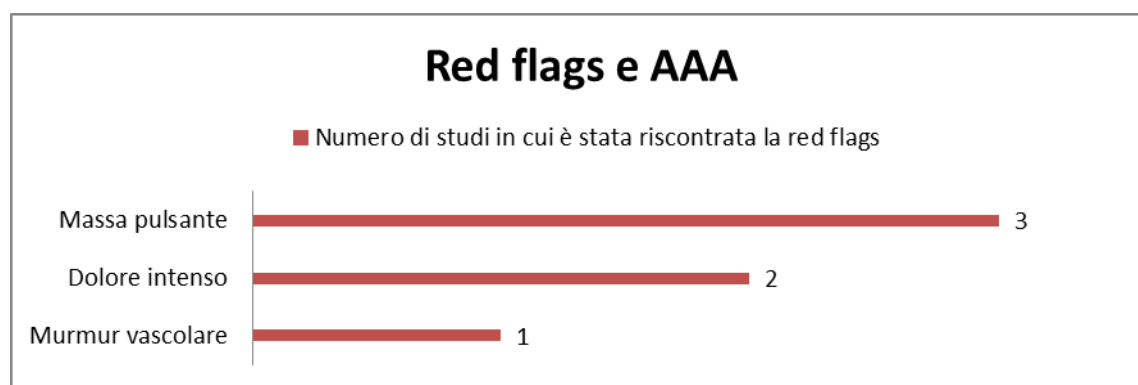
Tsiang et al (32) in uno studio del 2019 mostrano come la presenza di incontinenza vescicale o intestinale se viene riferita direttamente dal paziente al clinico mostra una Sn del 50% e una Sp dell'86.5%.

3.5.5 ANEURISMA AORTICO ADDOMINALE

L'aneurisma aortico addominale (AAA) è stato affrontato in sei articoli, ma sempre come patologia marginale, elencando semplicemente alcune caratteristiche e senza mai analizzarle nel dettaglio. Vengono citati in letteratura alcuni fattori di rischio come storia di fumo, ipertensione e diabete.

Per quanto riguarda la presenza di segni e sintomi da analizzare per l'individuazione di un AAA sono state riscontrate solamente tre RF riportate nel grafico sottostante (Grafico 5).

Grafico 5 - Red Flags e AAA



La presenza di una massa pulsante addominale è stata riscontrata nel 50% degli articoli presi in esame, ma la valutazione generale di un paziente con AAA necessita di competenze specifiche da parte del fisioterapista che comprendano l'auscultazione stessa dell'aorta.

Nessuno studio analizza la combinazione di più RF e solamente uno fornisce i livelli di accuratezza diagnostica per un dolore intenso mostrando una Sn pari all'84% e un LR+ che variava tra 1.2 e 10.8 (33).

3.5.6 PATOLOGIE CARDIACHE

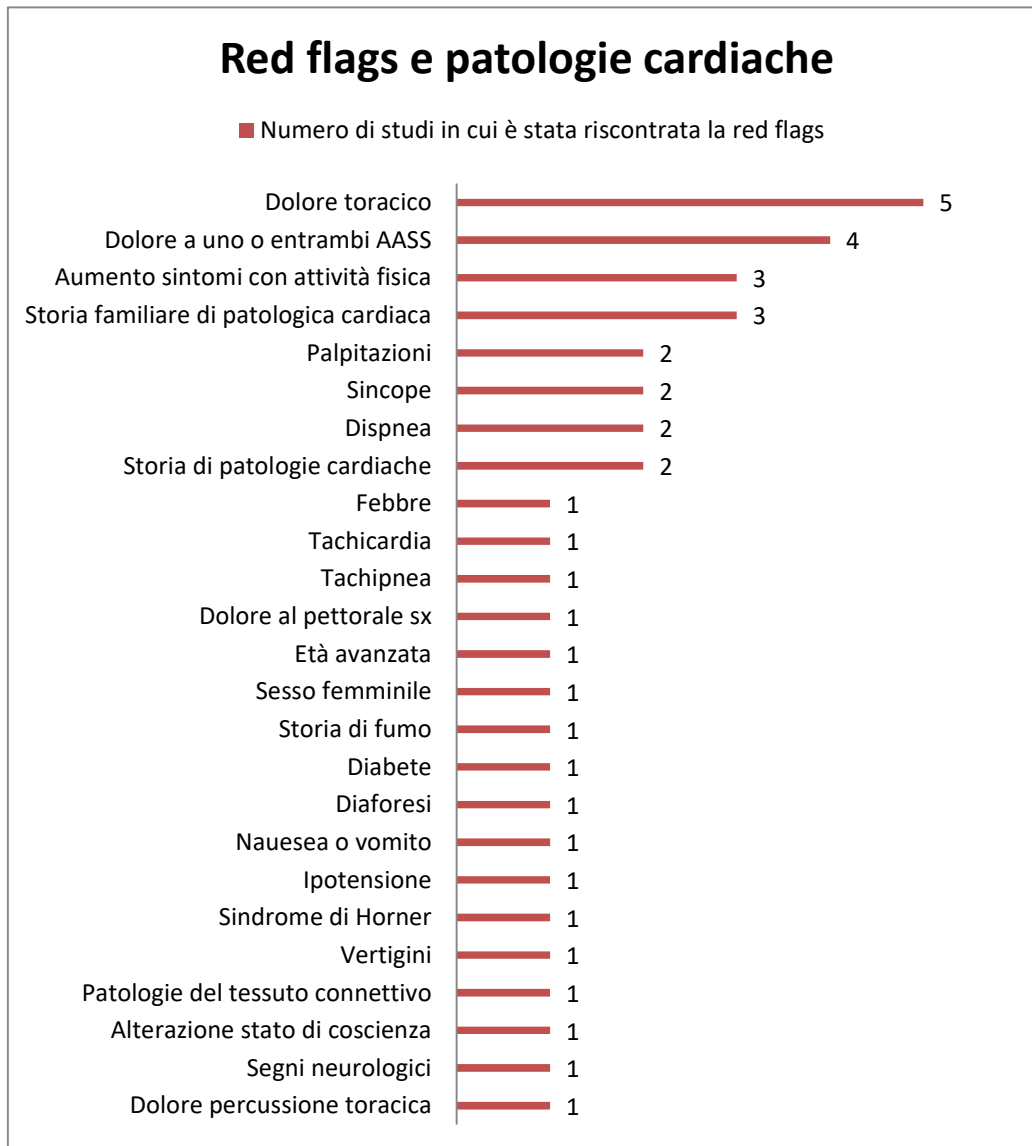
Le patologie cardiache sono state affrontate da cinque dei ventinove articoli inclusi nel presente studio (5 revisioni). Tutti gli articoli riguardano pazienti che lamentano un CP al quale si possono associare numerosi segni e sintomi quali dolore irradiato a uno o entrambi gli arti superiori, aumento della sintomatologia con l'attività fisica, storia familiare o personale di patologie cardiache, palpitazioni, sincope e dispnea. Tuttavia solo quattro delle venticinque RF identificate sono state citate da più di due articoli, mentre diciassette RF vengono citate soltanto una volta. Il CP può avere diverse presentazioni e localizzazioni quali sternale, retrosternale, a livello della gabbia toracica o posteriormente a livello delle vertebre toraciche. Le principali patologie cardiache individuate in letteratura sono state: pericardite, miocardite, endocardite, cardiomiopatia ipertrofica, ischemia cardiaca, infarto del miocardio, acute coronary syndrome (ACS), dissezione aortica, stenosi aortica, collasso della valvola mitrale, Brugada syndrome e displasia del ventricolo destro.

La prevalenza di un CP di origine cardiaca varia tra il 13% e il 16% nei centri di assistenza sanitaria di base, mentre aumenta fino al 54% negli *emergency department* (ED) (33). Nella popolazione anziana la prevalenza è pari al 47% nella fascia di età compresa tra 75 e 79 anni, mentre nella popolazione pediatrica diminuisce fino al 9.36% (34), (35).

Risulta fondamentale una precoce individuazione di queste patologie di origine cardiaca in quanto in molti casi si tratta di condizioni cliniche che possono mettere a rischio la vita stessa del paziente.

Il Grafico 6 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 6 - Red flags e patologie cardiache



Come mostrato dal grafico la presenza di dolore toracico risulta essere la RF principale, il quale viene descritto da MacKnight et al (36) come una coltellata che può irradiarsi in altre zone quali addome, arti superiori o zona lombare.

Hung et al (35) lo definiscono invece come senso di compressione, schiacciamento o una sensazione penetrante internamente o posteriore allo sterno.

Solamente due articoli forniscono dati relativi all'accuratezza diagnostica delle RF identificate e nessuno di essi ne valuta la combinazione. Nella maggior parte degli articoli viene solamente analizzato il LR+ e nessun articolo valuta i livelli di Sn o Sp delle RF esaminate. I dati sono riportati all'interno della tabella sottostante (Tabella 9).

Tabella 9 - Livelli di accuratezza diagnostica delle Red flags per patologie cardiache

Red flags	Numero articolo	LR+	LR-	Sensibilità	Specificità
Dolore toracico	13	2.7	-	-	-
//	21	-	0.3	-	-
Dolore irradiato agli arti superiori	13	2.8 (braccio sx) 7.1 (entrambi gli AASS)	-	-	-
//	21	4.07 (per AMI) 1.62 (per ACS)	-	-	-
Esacerbazione dei sintomi con l'attività fisica	13	2.3 – 4.7	-	-	-
//	21	2.35	-	-	-
Storia di MI	13	1.5 - 3	-	-	-
Diaforesi	13	2.0	-	-	-
Nausea o vomito	13	1.9	-	-	-
Ipotensione	13	3.1	-	-	-
Dolore alla percussione toracica	21	-	0.23	-	-

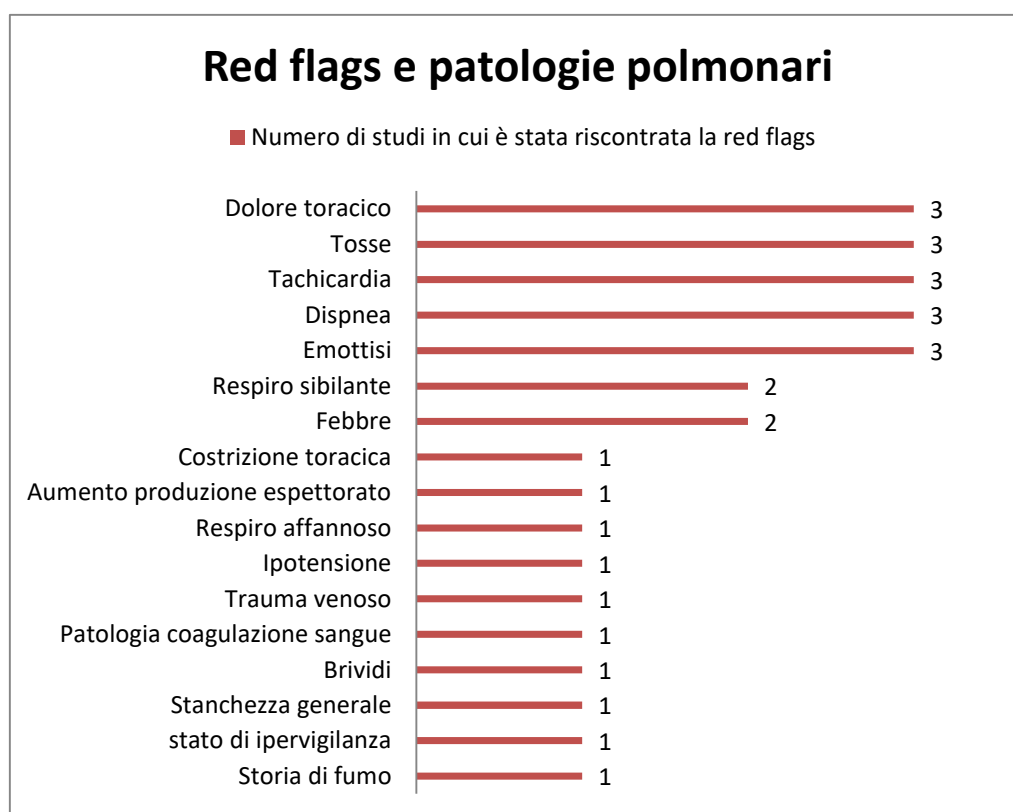
3.5.7 PATOLOGIE POLMONARI

Le patologie polmonari sono affrontate in tre dei ventinove articoli inclusi nel presente studio. Non è stato trovato in letteratura nessuno studio osservazionale a riguardo.

Le principali patologie di origine polmonare individuate in letteratura che possono presentarsi con un CP come sintomo iniziale risultano essere: asma, broncospasmo, pneumotorace, contusione polmonare, pneumomediastino, embolia polmonare, polmonite, pleurite e stati di iperventilazioni correlati a stress, ansia e disturbi psicologici. Sono presenti diversi segni e sintomi che possono essere associati al CP, in particolare le RF che sono state identificate da più di due studi risultano essere tosse, tachicardia, dispnea ed emissione di sangue attraverso la tosse (emottisi).

Il Grafico 7 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 7 – Red flags e patologie polmonari



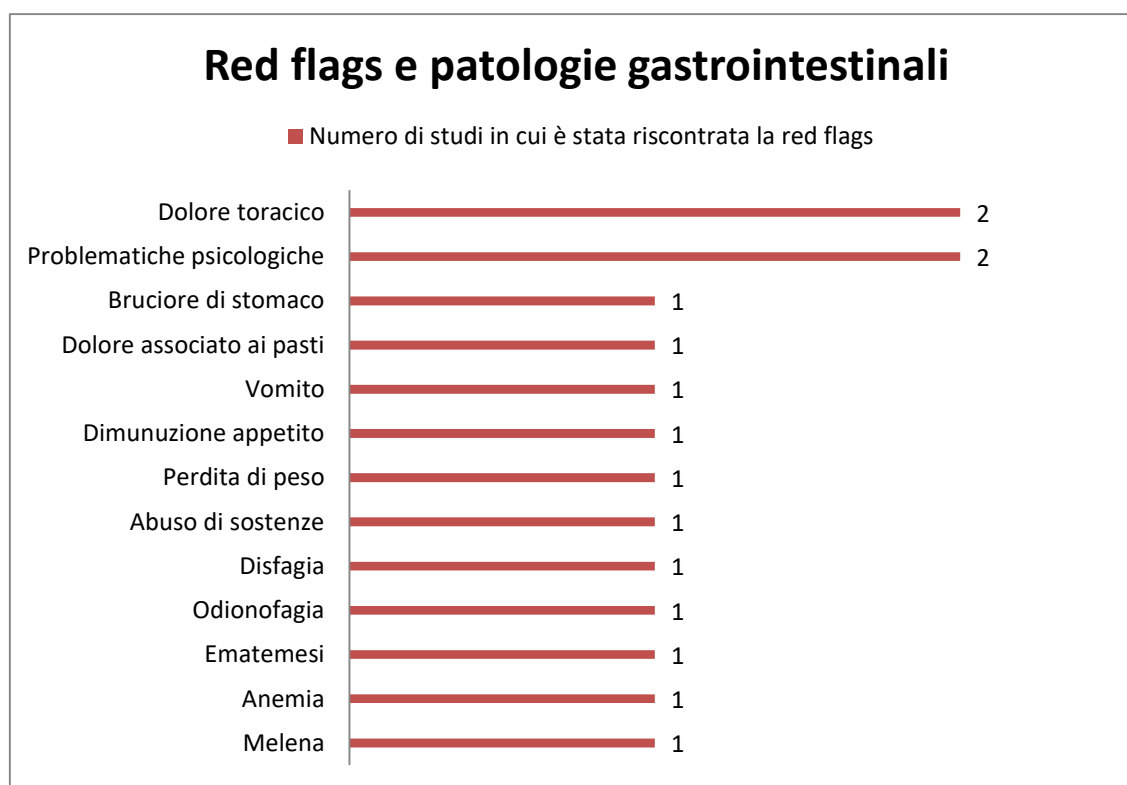
Nessuno studio fornisce dati relativi l'accuratezza diagnostica delle RF identificate, pertanto non risulta possibile valutarne l'importanza nel processo di *screening*.

3.5.8 PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Le patologie gastrointestinali sono state affrontate in tre studi (revisioni), tra i quali uno di essi le cita semplicemente come possibile diagnosi differenziale di un CP di origine cardiaca. Non sono stati trovati in letteratura studi osservazionali a riguardo. Nessuno degli articoli inclusi fornisce dati relativi all'accuratezza diagnostica delle RF identificate o ne valuta la combinazione. Le due patologie di origine gastrointestinale individuate in letteratura sono state la disfagia e il reflusso gastroesofageo, le quali possono presentarsi con segni e sintomi molto variabili, infatti solamente il dolore toracico e i problemi di origine psicologica sono stati citati da entrambi gli articoli che hanno affrontato questa tipologia di problema.

Il Grafico 8 mostra le RF individuate con la ricerca bibliografica e, per ognuna di esse, il numero di articoli in cui è stata inserita.

Grafico 8 – Red flags e patologie gastrointestinali



3.5.9 ALTRE PATOLOGIE

In questo paragrafo saranno analizzate tutte le patologie serie che sono state citate da un solo articolo come possibile causa di dolore toraco – lombare. Le patologie trattate saranno di origine virale, infiammatoria e viscerale.

3.5.9.1 PATOLOGIE VIRALI

Yelland et al (37) inseriscono l'herpes zoster tra le possibili cause di dolore toraco - lombare. Questa patologia colpisce il 20-30% delle persone durante la loro vita e più del 50% di esse ne è nuovamente affetta in età avanzata ed il dolore ha un'intensità variabile e si manifesta circa quattro giorni prima rispetto all'insorgenza dell'eruzione cutanea che coinvolge solitamente un dermatomero, ma vi sono casi in cui il dolore è comparso da sette a cento giorni prima rispetto alle manifestazioni sulla cute (*preherpetic neuralgia*). Poiché si sviluppa spesso in soggetti anziani, il CP può essere confuso con patologie cardiache o polmonari. Un elemento importante da considerare durante la raccolta anamnestica è la storia di varicella o herpes zoster, soprattutto nei casi di "*postherpetic neuralgia*" in cui il CP persiste anche dopo la risoluzione delle lesioni cutanee. Poiché la diagnosi di herpes zoster può essere fatta solamente dopo l'eruzione cutanea, il primo obiettivo sarà quello di escludere patologie serie a livello toracico che possono mettere a rischio la vita del paziente.

3.5.9.2 PATOLOGIE INFIAMMATORIE

Lurie (19) inserisce la spondilite anchilosante (SA) tra le possibili cause di dolore toraco – lombare nei soggetti in cui l'esordio della sintomatologia avviene in giovane età, infatti la comparsa prima dei 40 anni ha una Sn diagnostica del 100% ed è quindi utilissima per escludere la patologia, ma tale dato presenta una bassa Sp. Le principali RF identificate in letteratura risultano essere: storia di irite (Sp: 100%), storia familiare di SA (Sp:100%), rigidità toracica (Sp:100%), dolore toracico (Sp: 97%) e dolore al calcagno (Sp: 90%). Tuttavia lo studio mostrava una scarsa qualità metodologica e non presentava un chiaro *reference standard* per la diagnosi di SA. Durante l'esame fisico si consigliavano i test sacroiliaci, la valutazione del segno di Schober, una ridotta inclinazione laterale (Sn: 0.52 / Sp: 0.82) e una ridotta espansione toracica (Sp. 0.99).

3.5.9.3 PATOLOGIE VISCERALI

Siemionow et al (21) presentano alcune patologie viscerali come possibile origine di un dolore toraco – lombare.

Un dolore descritto come una colica o pulsante al quale può associarsi febbre, nausea, costipazione e diarrea può essere indicativo di una problematica renale. All'esame fisico può essere confermato dalla percussione dell'angolo costo-vertebrale (*Murphy's percussion test*).

Per le patologie a livello pelvico risulta importante la palpazione del ventre addominale che può dare un rimbalzo o essere dolorabile (*rebound tenderness*).

Un dolore a livello della giunzione toraco-lombare (TLJ) può essere indice della presenza di un'ulcera (soprattutto se coinvolge il muro posteriore del duodeno) o sempre di una patologia renale. Problematiche a livello del pancreas possono dare un dolore sempre a livello della TLJ che peggiora con il decubito e in anamnesi vanno indagate la storia di pancreatiti, di ittero, di abuso di alcool o fattori di rischio per tumore.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

All'interno del presente capitolo saranno analizzati i risultati esposti nel capitolo precedente e relativi alle principali red flags che il fisioterapista deve tenere a mente durante la valutazione di un paziente con dolore toraco – lombare in relazione ai livelli di accuratezza diagnostica presenti in letteratura. Successivamente sarà analizzata la qualità metodologica degli studi inseriti nella presente revisione, cercando di effettuare alcune considerazioni riguardo l'utilizzo delle RF nella pratica clinica di un fisioterapista a fronte delle più recenti evidenze scientifiche.

4.1 ANALISI DEI RISULTATI

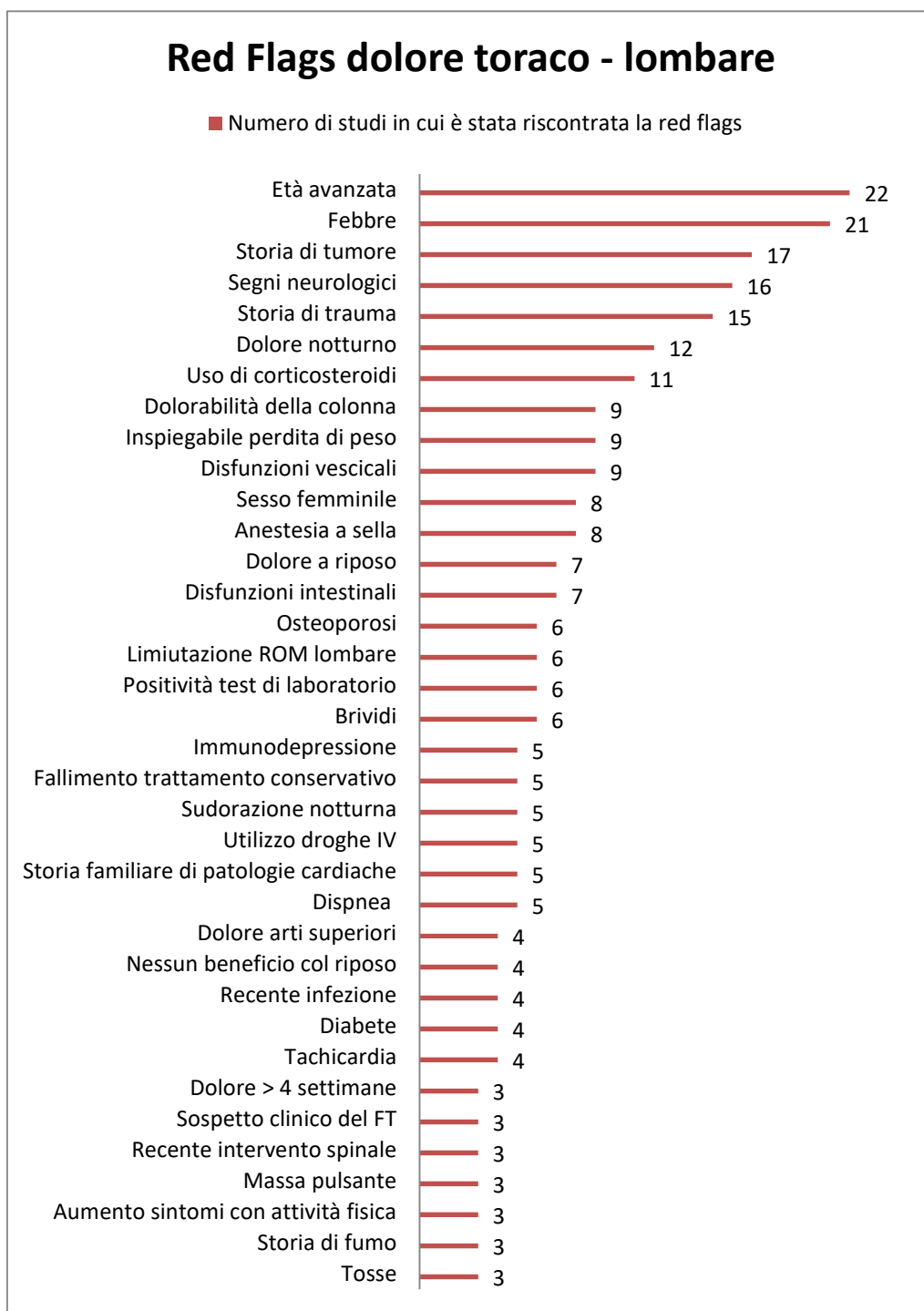
4.1.1 RED FLAGS

All'interno del Capitolo 3 sono state approfondite le principali patologie serie sottostanti a un dolore toraco – lombare correlandole alle rispettive RF, tuttavia il compito del fisioterapista non è definire quale sia la patologia all'origine della sintomatologia del paziente, ma riconoscere le condizioni cliniche che non risultano essere di propria competenza per un corretto processo di *screening for referral* (7). In questo paragrafo saranno analizzate in modo generale le RF da prendere in considerazione in caso di un dolore toraco – lombare; in letteratura sono infatti presenti alcuni studi che affrontano le RF da analizzare durante la pratica clinica senza correlarle ad una patologia specifica (5), (30), (13), (38); tale procedimento risulta indispensabile per indirizzare il ragionamento clinico, in quanto sarebbe impossibile e privo di significato indagare in modo dettagliato tutte le RF a oggi disponibili per ogni paziente con LBP o CP.

Le principali RF individuate da più di dieci articoli inclusi nella presente revisione risultano essere: età avanzata del paziente, febbre, storia di una patologia neoplasica, segni neurologici, storia di trauma, dolore notturno e uso di corticosteroidi.

Nel Grafico 9 sono riportate tutte le RF identificate in letteratura e citate da almeno tre articoli, indipendentemente dalla patologia presa in esame.

Grafico 9 - Red flags e dolore toraco - lombare



Le RF evidenziate nel grafico sovrastante sono tuttavia influenzate dal numero di articoli presenti in letteratura per ciascuna patologia seria, infatti si può osservare come i campanelli d'allarme riscontrati con più frequenza siano quelli correlati alle patologie maggiormente analizzate quali fratture vertebrali, patologie maligne e infezioni spinali.

La presenza di una storia di tumore è stata riscontrata sedici volte nei ventinove articoli analizzati, ma nell'80% dei casi risulta essere presente in articoli riguardanti patologie neoplasiche. Anche l'uso di corticosteroidi, che risulta essere la settima RF più frequente (11 citazioni), è stata riscontrata solo in articoli riguardanti le fratture vertebrali. Ne deriva dunque che le patologie meno analizzate in letteratura, come le RF per un CP, siano meno rappresentate all'interno del grafico, ma non per una minore importanza clinica. In particolare tra le patologie di origine polmonare tutti gli articoli presi in esame evidenziano l'importanza della tosse tra le principali RF da analizzare, mentre tra le patologie di origine cardiaca risulta importante indagare l'eventuale irradiazione a livello degli arti superiori.

In relazione al numero di articoli individuati in letteratura per patologie serie sottostanti a un dolore toracico, le principali RF identificate risultano essere: dolore toracico stesso, tosse, dolore irradiato a uno o entrambi gli arti superiori, storia familiare o personale di patologie cardiache, aumento dei sintomi con l'attività fisica, dispnea e tachicardia.

La maggior parte delle RF vengono identificate durante la raccolta anamnestica, mentre durante l'esame fisico il clinico dovrebbe porre particolare attenzione ad eventuali segni neurologici presenti a livello degli arti inferiori, anestesia a sella, dolorabilità della colonna, diminuzione dell'articolarià nel distretto lombare e presenza di una massa pulsante a livello addominale. Tuttavia la validità diagnostica di tali segni e sintomi risulta estremamente limitata.

4.1.2 ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DELLE RED FLAGS

In letteratura sono presenti numerose RF che possono indicare la presenza di una patologia seria, ma quale reale peso specifico hanno nel processo di *screening*? Nel capitolo precedente sono stati riportati, laddove presenti, i livelli di accuratezza diagnostica delle singole RF (Sn, Sp, LR+, LR-); nel presente paragrafo saranno analizzati tali risultati.

Il likelihood ratio (LR) indica la capacità del test, o come in questo caso di una RF, di modificare la probabilità pre-test che un paziente sia realmente malato (LR+) o sano (LR-). Tali valori

derivano dai livelli di sensibilità (percentuale di pazienti positivi al test tra i malati) e specificità (percentuale di pazienti negativi al test tra i sani). Utilizzeremo come valori di riferimento quelli espressi all'interno della Tabella 10.

Tabella 10 - Valori di interpretazione del likelihood ratio

LR+	LR-	Interpretazione del rapporto
Maggiore di 10	Minore di 0.1	Grande e decisiva variazione
5 - 10	0.1 – 0.2	Moderata variazione
2 - 5	0.2 – 0.5	Piccola variazione
1 - 2	0.5 - 1	Piccolissima variazione

Un buon strumento di screening deve possedere ottimi livelli di Sn e LR-, in modo da aumentare la probabilità di aver escluso una determinata patologia. Tuttavia Premkumar et al (22) evidenziano come nel loro studio nessuna RF avesse una Sn superiore al 75% e la maggior parte di esse avesse dei valori inferiori al 60%.

Per quanto riguarda le **fratture vertebrali** la RF più presente in letteratura risulta essere la storia di trauma, la quale mostra livelli di accuratezza diagnostica piuttosto bassi, infatti solo Henschke et al (18) mostrano un LR- pari a 0.37 indicativo di una piccola variazione della probabilità pre-test di escludere la patologia, mentre tutti gli altri articoli mostrano dati non clinicamente significativi. Due studi osservazionali mostrano buoni livelli di Sp compresi tra 97% e 98%, ma una Sn inferiore al 25% (25), (10). In letteratura è presente una grande eterogeneità di dati, infatti gli studi precedentemente citati evidenziano come l'uso di corticosteroidi abbia un LR+ compreso tra 2.5 e 48.5 e una Sp che varia tra il 93% e il 100% a fronte però di una Sn compresa tra il 18% e il 58.5%, associata ad un LR- mai inferiore a 0.75. Anche l'età del paziente e il sesso femminile non mostrano valori che possano dare una decisiva variazione della probabilità di individuare o escludere una frattura vertebrale.

Nelle **patologie maligne** la RF più importante risulta essere la storia precedente di tumore, la quale mostra discreti valori di LR+, ma solo Premkumar et al (22) nel 2018 forniscono dati relativi all'LR- attribuendogli un valore di 0.71 che risulta tuttavia essere poco significativo. Anche in questo caso l'età del paziente non sembra modificare la probabilità di individuare o escludere la patologia. Le altre principali RF individuate in letteratura come inspiegabile perdita

di peso, dolore notturno e fallimento di un trattamento conservativo non mostrano livelli di accuratezza significativi. In particolare Downie et al (17) hanno mostrato come tali RF modificassero la probabilità pre-test con valori inferiori al 3%.

Nelle **infezioni spinali** la presenza di febbre risulta essere la principale RF e i suoi livelli di accuratezza diagnostica mostrano una buona Sp compresa tra 96.6% e 98%, ma una Sn che varia tra 12.5% e 83%; inoltre dei quattro studi che forniscono i livelli di accuratezza diagnostica della febbre, solo Premkumar et al (22) analizzano l'LR-, che tuttavia non risulta essere soddisfacente (0.95). Gli stessi autori hanno evidenziato come la presenza di una recente infezione abbia un LR+ pari a 9.31, mentre un LR- influente ai fini del processo di *screening* (0.78). All'interno dello stesso studio anche la presenza di dolore o sudorazione notturna mostrano una bassa rilevanza diagnostica.

Sembrano invece mostrare dei buoni livelli di accuratezza alcune RF per la **sindrome della cauda equina**, infatti il 50% dei articoli che valuta le disfunzioni vescicali le attribuisce una Sn del 90% e una Sp del 95%. Lurie (19) mostra anche un LR+ pari a 18.0 e un LR- pari a 0.1. Le disfunzioni intestinali sono invece state analizzate da tre studi osservazionali dai quali sono emersi valori di Sn compresi tra 50% e 65%, mentre nessuno di essi ha evidenziato l'LR-. L'anestesia a sella, considerata come la seconda RF più frequente, mostra una Sn che varia tra il 27% e il 75%, mentre Raison et al (31) nel loro studio osservazionale hanno evidenziato una Sp dell'87%. Infine la riduzione del tono dello sfintere anale ha mostrato livelli di Sn compresi tra 60% e 80%.

Yelland et al (33) sono gli unici autori a fornire dati relativi all'accuratezza diagnostica di un dolore intenso in caso di **aneurisma aortico addominale** mostrando una Sn dell'84% e un LR+ che varia da 1.2 a 10.8.

Tra gli articoli che valutano le **patologie di origine cardiaca** nessuno esamina i livelli di Sn o Sp delle RF individuate, mentre solo Yelland et al (33) hanno esaminato l'LR- del dolore toracico (0.3) e della percussione del torace stesso (0.23). In relazione alla stessa RF Hung et al (35) hanno osservato un LR+ pari a 2.7. Quest'ultimo autore evidenzia un LR+ di 2.8 per un dolore che si irradia all'arto superiore sinistro, mentre il valore aumenta fino a 7.1 nel caso il dolore si irradia a entrambi gli arti superiori. L'esacerbazione dei sintomi con l'attività fisica mostra una piccola variazione della probabilità di individuare la patologia (LR+ 2.3 – 4.7). Non sembrano

invece influire sul giudizio clinico ipotensione, nausea, vomito, diaforesi e una storia precedente di infarto del miocardio.

Infine non sono stati individuati in letteratura i livelli di accuratezza diagnostica delle RF per una **patologia polmonare o gastrointestinale**.

4.1.3 RED HERRINGS

I dati relativi all'accuratezza diagnostica delle RF evidenziate nel paragrafo precedente mostrano come la maggior parte dei campanelli d'allarme presenti in letteratura non siano supportati da una buona evidenza scientifica; questo porta al ritrovamento di numerosi falsi positivi durante la pratica clinica, come evidenziato in uno studio di Premkumar et al (22) dove, su una popolazione di 9940 pazienti, il 90% di essi ha evidenziato la positività ad almeno una RF, ma solamente l'8.3% presentava realmente una patologia seria. Una potenziale RF che tuttavia non indica la presenza di una patologia seria all'origine dei sintomi del paziente, ma che può portare il fisioterapista verso un errato ragionamento clinico, prende il nome di RH. All'interno dello stesso studio si evidenzia come, in caso di sospetta patologia maligna, la presenza di dolore notturno sia una RH nell'85% dei casi, nonostante essa risulti essere la seconda RF più frequentemente riscontrata in letteratura, dopo la storia passata di tumore, con nove articoli su venti che la inseriscono come elemento importante nel processo di *screening* per una patologia di origine tumorale. In caso di infezione spinale il dolore notturno risulta essere una RH nel 96% dei casi e riguardo lo stesso argomento Harding et al (29) hanno sottolineato come il dolore notturno sia un sintomo spesso presente in soggetti con patologie serie, ma tuttavia non risulta essere un indicatore specifico, soprattutto se compare da solo e non è associato ad altre RF.

In caso di patologia maligna alcune delle principali RF identificate in letteratura come età avanzata, inspiegabile perdita di peso e fallimento di un trattamento conservativo presentano una bassa evidenza diagnostica e portano spesso il fisioterapista ad un errato processo di *screening* (17), (24).

Considerando inoltre che la RF maggiormente riscontrata in letteratura è stata l'età avanzata del paziente (22 articoli su 29) risulta evidente come essa non possa essere considerata in

modo isolato, altrimenti vorrebbe dire identificare come soggetti a rischio tutti coloro che presentano un'età superiore a cinquanta o settant'anni.

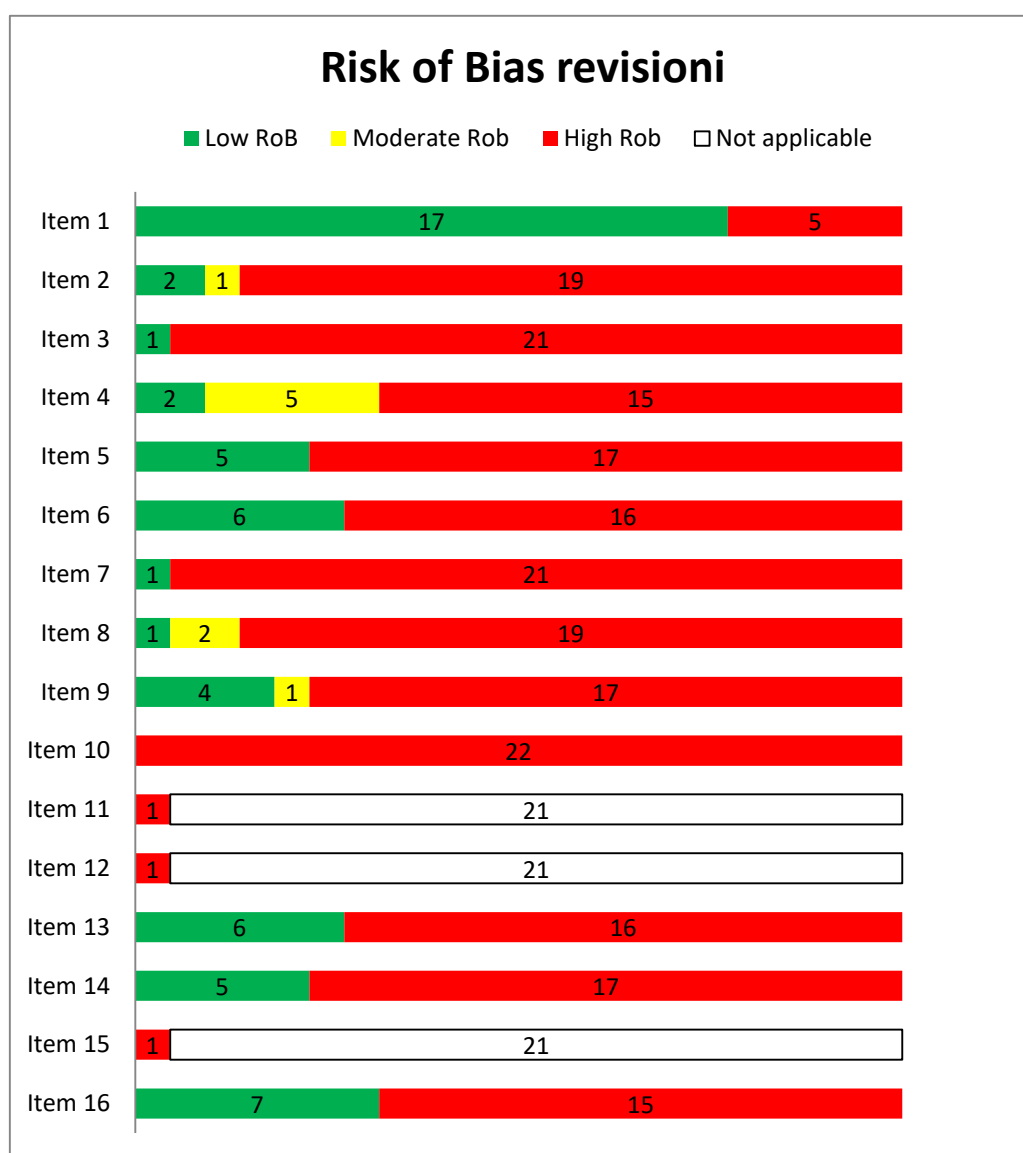
Come mostrato nella maggior parte degli studi infatti, la combinazione di più RF aumenta i livelli di accuratezza diagnostica, diminuendo quindi il rischio di confondere una RF con una RH.

All'interno del precedente capitolo sono stati esposti i dati relativi alla combinazione di più RF e i livelli di accuratezza diagnostica evidenziati risultano notevolmente più alti e clinicamente significativi rispetto a quelli delle singole RF: in caso di frattura vertebrale combinando tre o più RF (sesso femminile, età > 70 anni, trauma maggiore e prolungato uso di corticosteroidi) si può ottenere una specificità del 100% e un LR+ pari a 218.3; invece in caso di patologia maligna combinando più RF si arriva ad una sensibilità del 100% che permette un'esclusione molto probabile della patologia. L'utilizzo delle RF in combinazione risulta quindi un ottimo strumento di *screening*.

4.1.4 QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI

In questo paragrafo sarà analizzata la qualità metodologica degli articoli inclusi nello studio. I *Risk of Bias tools* utilizzati sono la AMSTAR II per le revisioni e la Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali. Nella Grafico 10 sono riassunti i risultati ottenuti dalla valutazione della qualità metodologica delle revisioni incluse (dall'articolo 1 al 22).

Grafico 10 – Risk of Bias delle revisioni incluse



Come mostrato nella tabella soprastante la maggior parte degli item, al di fuori del numero uno, mostrano mediamente un elevato ROB. In particolare solamente tre articoli su ventidue hanno redatto un protocollo dello studio e solo due hanno effettuato un'esauriente ricerca bibliografica includendo anche la letteratura grigia, le *reference list* degli studi inclusi e il parere degli esperti.

Solo Henschke et al (17) hanno motivato la scelta della tipologia di studi da includere all'interno della revisione, analizzato nel dettaglio gli studi inclusi e fornito una lista degli articoli esclusi dopo la lettura del *full text*, motivandone la scelta.

Solamente nel 30% degli studi il processo di estrazione dei dati è stato svolto da almeno due autori. Nessuno studio ha fornito il database dal quale è stato estratto ogni articolo incluso.

Infine l'80% circa degli articoli non ha utilizzato uno strumento per la valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi, mentre il restante 20% ha comunque evidenziato una elevato ROB negli studi primari che sono stati inseriti all'interno delle revisioni.

Verhagen et al (5) nel 2016 hanno identificato e messo a confronto le RF inserite nelle principali *guidelines* internazionali osservando come solo tre delle sedici linee guida esaminate presentavano qualche evidenza per supportare lo screening delle RF, tra questi le informazioni e l'accuratezza diagnostica era ridotta e, quando presente, si rifaceva a studi con una popolazione inferiore a venti soggetti. Henschke et al (28) hanno evidenziato come nessuno studio incluso nella loro revisione presentasse un adeguato report di dati, mostrando una scarsa qualità metodologica, inoltre solo uno studio mostrava lo stesso *reference standard* per confermare la patologia seria all'origine della sintomatologia del paziente. Un altro studio che analizza le RF per frattura vertebrale sottolinea come nessun articolo incluso nella revisione sistematica rispettasse tutti i criteri della QUADAS scale (Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Review), e la maggior parte di essi risultava avere una scarsa qualità metodologica (18). Una revisione del 2013 (17) evidenzia come in quasi tutti gli articoli il ROB era "moderato", mentre risultava "alto" per quanto riguarda il "*selection bias*" e il "*verification bias*".

Tra i ventidue articoli presi in esame sono presenti cinque *systematic review* riguardanti le fratture vertebrali e patologie maligne a testimonianza di come queste due condizioni cliniche siano le più trattate in letteratura; al contrario tutti gli studi riguardanti il CP (patologie

cardiache, polmonari e gastrointestinali) risultano essere revisioni narrative e mostrano un elevato ROB.

Gli studi osservazionali inclusi nella presente revisione (dall'articolo 23 al 29) mostrano una discreta qualità metodologica, anche se la coorte degli esposti non risulta sempre essere rappresentativa della popolazione reale. Premkumar et al (22) hanno infatti individuato una prevalenza di RF doppia (8.3%) rispetto ai valori attualmente presenti in letteratura (1% – 4%), poiché la popolazione presa in esame apparteneva ad un centro spinale multidisciplinare e non si trattava di pazienti che effettuavano un accesso tramite l'assistenza sanitaria di base.

Non tutti gli autori hanno inoltre analizzato le stesse RF per ogni patologia e la modalità di somministrazione delle domande relative la storia clinica del paziente veniva svolta generalmente tramite questionari compilati dal paziente, e come mostrato nello studio osservazionale di Tsiang et al (32) i livelli di accuratezza diagnostica delle RF “patient-reported” risultavano inferiori rispetto a quelle “provider-reported”. Non tutti gli studi inoltre fornivano dati relativi ai follow-up dei pazienti inclusi nello studio o utilizzavano lo stesso intervallo di tempo tra i controlli. Infine la scelta del reference standard risultava spesso diversa tra gli studi e, talvolta, anche all'interno dello stesso studio.

4.2 RED FLAGS E PRATICA CLINICA

All'interno dei paragrafi precedenti è emerso come le RF abbiano uno scarso valore diagnostico quando utilizzate in modo isolato. Una meta-analisi di Downie et al (17) evidenzia come quasi nessuna RF, quando presente in maniera isolata, aumenti in maniera significativa la probabilità di escludere o di diagnosticare la patologia, in particolare l'esclusione della patologia aumentava meno dell'1% dopo aver riscontrato la presenza di una RF.

Sembrerebbe quindi sconsigliato l'utilizzo delle red flags durante la pratica clinica di un fisioterapista e, a tale proposito, nel 2017 è stata pubblicata una revisione (12) che sottolineava la scarsa evidenza scientifica a supporto del loro utilizzo.

Raison et al (31) in uno studio osservazionale relativo all'utilizzo delle red flags per lo screening delle compressioni midollari, hanno evidenziato come non ci sia alcuna evidenza scientifica per il loro utilizzo, nonostante rimanga importantissimo identificare con urgenza questo tipo di patologie.

Inoltre la maggior parte delle RF viene riferita dal paziente stesso, ma come analizzato da Tsiang et al (32) i livelli di accuratezza diagnostica delle red flags “patient-reported” non risultano essere così affidabili.

Premkumar et al (22) hanno evidenziato come l’assenza di una o due RF non diminuisse in maniera significativa la probabilità di escludere una patologia, infatti il 64% dei soggetti con una patologia maligna a livello spinale non presentava alcun campanello d’allarme durante la raccolta anamnestica, pertanto gli autori consigliano di utilizzare con cautela le RF come strumento di *screening* per le patologie serie.

Tuttavia la maggior parte delle linee guida internazionali consigliano l’utilizzo delle RF, ma come mostrato da Downie et al (17) solo una piccola minoranza di esse è supportata da evidenze scientifiche. Anche Verhagen et al (5) in una revisione delle linee guida internazionali più recenti, hanno evidenziato come solo tre dei sedici studi inclusi presentavano qualche evidenza per supportare lo screening delle RF nella pratica clinica, e inoltre non c’era accordo tra le linee guida su quali fossero le più importanti da analizzare.

Quando esaminate in combinazione tra loro le RF hanno mostrato un incremento dei livelli di accuratezza diagnostica, in particolar modo della Sp e del LR +, anche se solamente pochi studi hanno approfondito questo aspetto della ricerca.

Henschke et al (10) hanno evidenziato come combinando tre RF per lo screening di una frattura vertebrale si potesse raggiungere un aumento della probabilità di individuare la patologia del 52% con valori di Sp pari al 100%, mentre i livelli di Sn rimanevano poco significativi (38%). Lo stesso autore in un’altra revisione relativa alle patologie maligne ha invece evidenziato una Sn del 100% e una specificità del 60% per la combinazione di più RF.

Al momento la letteratura sembrerebbe sconsigliare l’utilizzo delle RF come strumento di screening per patologie serie, quando usate in modo isolato. Risulta pertanto evidente come sia necessario utilizzarle in combinazione tra di loro, anche se come sottolineato da Parreira et al (8) solo il 6% delle linee guida raccomanda l’utilizzo delle RF in combinazione.

Il loro utilizzo diventa quindi parte integrante del ragionamento clinico di un fisioterapista e non una semplice *checklist* di segni e sintomi da indagare nel paziente.

4.3 LIMITI DELLO STUDIO

All'interno del presente paragrafo si cercherà di sintetizzare i principali limiti della revisione sistematica sulla base degli *items* della AMSTAR II e delle più recenti linee guida riguardo la qualità metodologica degli studi:

- La selezione degli studi e la successiva estrazione dei dati è stata svolta da un singolo autore (MP) dietro la supervisione di un secondo (FM) e non da entrambi gli autori.
- Nonostante sia stato redatto un protocollo precedente all'inizio dei lavori, esso non è stato registrato sui portali di riferimento.
- La ricerca bibliografica non è stata svolta nel modo più esauriente possibile: non sono stati infatti consultati gli esperti in materia e non sono stati inclusi materiali quali tesi universitarie, articoli in via di pubblicazione o *reference list* degli articoli inclusi.
- Esclusione degli articoli precedenti al 01/01/1999.
- La maggior parte degli articoli inclusi presenta un elevato ROB andando così a influenzare le conclusioni dello studio.
- Le revisioni incluse nello studio presentano al loro interno studi primari svolti con una bassa qualità metodologica.
- In letteratura sono presenti pochi articoli riguardanti le RF per il CP.

4.4 IMPLICAZIONI PER RICERCHE FUTURE

Se per alcune patologie serie relative al LBP quali fratture vertebrali, patologie maligne, infezioni e sindrome della cauda equina sono presenti in letteratura diversi articoli, è evidente come ci sia una forte carenza di studi relativi a tutte le altre patologie serie, soprattutto quelle che possono manifestarsi con un iniziale CP. Risulta necessario un aumento di studi primari e revisioni sistematiche, svolte correttamente da un punto di vista metodologico, relative a queste patologie. Dalla letteratura disponibile al momento si evidenzia come la maggior parte delle RF mostri una bassa accuratezza diagnostica, pertanto bisognerebbe approfondire la ricerca relativa alla combinazione di più RF per migliorare il processo di screening e distinguere più facilmente una RF da una RH. Infine alla luce delle nuove evidenze sarebbe opportuno aggiornare le linee guida internazionali, nelle quali la maggior parte delle RF inserite è priva di evidenze scientifiche a supporto.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

La prevalenza delle patologie serie all'origine di un dolore toraco – lombare si stima essere intorno al 4%, tra queste le più frequenti risultano essere le fratture vertebrali, seguite da patologie maligne, infezioni e CES. Le altre patologie riscontrate in letteratura comprendono l'aneurisma aortico addominale, le patologie di origine cardiaca, polmonare e gastrointestinale, seguite da una piccola percentuale di patologie virali, infiammatorie e viscerali. Le principali RF individuate attraverso la ricerca su database sono state: età avanzata del paziente, febbre, storia di una patologia neoplasica, segni neurologici, storia di trauma, anestesia a sella, disfunzioni vescicali o intestinali, dolore notturno e uso di corticosteroidi per quanto riguarda il dolore lombare; mentre in caso di sintomi a livello toracico devono essere considerate anche la presenza di tosse, dolore irradiato a uno o entrambi gli arti superiori, dolore toracico stesso, storia familiare o personale di patologie cardiache, aumento dei sintomi con l'attività fisica, dispnea e tachicardia. L'accuratezza diagnostica delle RF appena elencate risulta piuttosto bassa e poco significativa da un punto di vista clinico, soprattutto quando analizzate in modo isolato. La maggior parte di esse infatti non modifica la probabilità di individuare o escludere la patologia alla luce dei livelli di Sn, Sp e LR identificati in letteratura. Alcuni studi hanno invece esaminato la combinazione di più RF, mostrando un notevole aumento dell'accuratezza diagnostica. Dalla revisione delle più recenti evidenze scientifiche sembrerebbe quindi sconsigliato l'utilizzo delle RF per lo *screening* di patologie serie, soprattutto in modo isolato, vista la grande presenza di falsi positivi: le RH. Si stima infatti che il 90% dei pazienti con dolore toraco – lombare possa presentare almeno una potenziale RF rendendo quindi la loro analisi poco significativa da un punto di vista clinico. Tuttavia se utilizzate in modo combinato e inserite all'interno di un ragionamento clinico, e non come una semplice *checklist* di segni e sintomi, le RF potrebbero essere uno strumento utile per l'individuazione di patologie serie.

Si evidenzia infine una scarsa presenza in letteratura di revisioni e studi osservazionali riguardanti il CP, a dispetto di un buon numero di articoli riguardanti il LBP, anche se la maggior parte di essi presenta una scarsa qualità metodologica e un conseguente elevato ROB andando quindi a influenzare le conclusioni della presente revisione.

Risulta necessario un aumento di studi primari effettuati con una buona qualità metodologica, soprattutto per quanto riguarda il CP e un'analisi approfondita della combinazione di più RF che, da quanto emerso fino ad ora, risulta essere la modalità di utilizzo più corretta delle red flags per individuare una patologia seria e per effettuare nel migliore dei modi il processo di *screening for referral* nella pratica clinica di un fisioterapista.

5.1 KEYPOINTS

- Le principali patologie serie all'origine di un dolore toraco - lombare risultano essere: fratture vertebrali, patologie maligne, infezioni, sindrome della cauda equina, aneurisma aortico addominale, patologie di origine cardiaca, polmonare, gastrointestinale, virale, infiammatoria e viscerale.
- Le principali RF per un dolore toraco – lombare identificate in letteratura risultano essere: età avanzata del paziente, febbre, storia di una patologia neoplasica, segni neurologici, storia di trauma, dolore notturno, uso di corticosteroidi, anestesia a sella, disfunzioni vescicali o intestinali, dolore toracico, presenza di tosse, dolore irradiato a uno o entrambi gli arti superiori, storia familiare o personale di patologie cardiache, aumento dei sintomi con l'attività fisica, dispnea e tachicardia.
- L'accuratezza diagnostica (Sn, Sp, LR+, LR-) delle RF identificate risulta piuttosto bassa e poco significativa da un punto di vista clinico, soprattutto quando utilizzate in modo isolato, portando all'individuazione di numerosi falsi positivi: le RH.
- La maggior parte degli articoli presenti in letteratura non consiglia l'utilizzo delle RF come strumento di *screening*, soprattutto se utilizzate in modo isolato.
- La combinazione di più RF aumenta i livelli di accuratezza diagnostica, rendendole un ottimo strumento di *screening*.
- La qualità metodologica degli articoli riguardanti le RF è generalmente bassa e presenta un elevato ROB.
- Si evidenzia una scarsa presenza in letteratura di articoli riguardanti il CP.

BIBLIOGRAFIA

1. Govannoni S, Minozzi S, Negrini S, Percorsi diagnostico terapeutici per l'assistenza ai pazienti con mal di schiena. pacini editore, Italia, 2006.
2. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
3. Lucchetti A. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE del paziente con DOLORE TORACICO IMA, PDTA IMA ASReM – Provv n.1031 Regione Molise, 2017
4. Geyser M, Smith S, Chest pain prevalence, causes, and disposition in the emergency department of a regional hospital in Pretoria. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2016 Jun 10;8(1):e1-5. doi: 10.4102/phcfm.v8i1.1048.
5. Verhagen AP, Downie A, Popal N, Maher C, Koes BW. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*. 2016 Sep;25(9):2788-802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0. Epub 2016 Jul 4.
6. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, Blaey N De, Aerts M, Delooz H. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department : is it the same ? *Fam Pract*. 2001 Dec;18(6):586-9.
7. Goodman CC, Heick J, Lazaro RT. Differential Diagnosis for physical therapist, Screening for referral, 6th edition. Elsevier 2018
8. Parreira PCS, Maher CG, Traeger AC, Hancock MJ, Downie A, Koes BW, et al. Evaluation of guideline-endorsed red flags to screen for fracture in patients presenting with low back pain. *Br J Sports Med*. 2019 May;53(10):648-654. doi: 10.1136/bjsports-2018-099525. Epub 2018 Oct 18.
9. Bigos S, Bowyer O, Braen G. Agency for health care policy and research, public health service, US department of health and human service. Acute low back problems in adults: assessment and treatment. 1994

10. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert RD, Cumming RG, Bleasel J, York J, Das A, McAuley JH. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;60(10):3072-80. doi: 10.1002/art.24853.
11. Ross MD, Boissonnault WG. Red flags: to screen or not to screen? *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010 Nov;40(11):682-4. doi: 10.2519/jospt.2010.0109.
12. Cook CE, George SZ, Reiman MP. Red flag screening for low back pain : nothing to see here , move along : a narrative review. *Br J Sports Med.* 2018 Apr;52(8):493-496. doi: 10.1136/bjsports-2017-098352. Epub 2017 Sep 18.
13. Jr PSS, Brismée J, Cook C. Medical Screening for Red Flags in the Diagnosis and Management of Musculoskeletal Spine Pain. *Pain Pract.* 2007 Mar;7(1):53-71.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):e1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006. Epub 2009 Jul 23
15. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011.
16. Banzi R, Cinquini M, Gonzalez-lorenzo M, Pecoraro V, Minozzi S. Quality assessment versus risk of bias in systematic reviews: AMSTAR and ROBIS had similar reliability but differed in their construct and applicability. *J Clin Epidemiol.* 2018 Jul;99:24-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.02.024. Epub 2018 Mar 8.
17. Downie A1, Williams CM, Henschke N, Hancock MJ, Ostelo RW, de Vet HC, Macaskill P, Irwig L, van Tulder MW, Koes BW, Maher CG. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ.* 2013 Dec 11;347:f7095. doi: 10.1136/bmj.f7095.
18. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. A systematic review identifies five “red flags” to

- screen for vertebral fracture in patients with low back pain. *J Clin Epidemiol*. 2008 Feb;61(2):110-118. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.04.013. Epub 2007 Aug 27
19. Lurie JD. What diagnostic tests are useful for low back pain? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):557-75.
 20. Casazza BA, Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2012 Feb 15;85(4):343-50
 21. Siemionow K, McLain RF. When back pain is not benign: a concise guide to differential diagnosis. *Postgrad Med*. 2006 Jul-Aug;119(2):62-9.
 22. Premkumar A, Godfrey W, Gottschalk MB, Boden SD. Red Flags for Low Back Pain Are Not Always Really Red: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Commonly Used Screening Questions for Low Back Pain. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Mar 7;100(5):368-374. doi: 10.2106/JBJS.17.00134.
 23. Dudler J, Balague F. What is the rational diagnostic approach to spinal disorders? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jan;16(1):43-57.
 24. Verhagen AP, Downie A, Maher CG, Koes BW. Most red flags for malignancy in low back pain guidelines lack empirical support: a systematic review. *Pain*. 2017 Oct;158(10):1860-1868. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000998.
 25. Enthoven WT, Geuze J, Scheele J, Bierma-Zeinstra SM, Bueving HJ, Bohnen AM, Peul WC, van Tulder MW, Berger MY, Koes BW, Luijsterburg PA. Prevalence and "Red Flags" Regarding Specified Causes of Back Pain in Older Adults Presenting in General Practice. *Phys Ther*. 2016 Mar;96(3):305-12. doi: 10.2522/ptj.20140525. Epub 2015 Jul 16
 26. Bowers B. Recognising metastatic spinal cord compression. *Br J Community Nurs*. 2015 Apr;20(4):162-5. doi: 10.12968/bjcn.2015.20.4.162.
 27. DAISY ARCE, M.D., and PAMELA SASS, M.D Recognizing Spinal Cord Emergencies AMERICAN FAMILY PHYSICIAN AUGUST 15, 2001 / VOLUME 64, NUMBER 4, pag 631-8
 28. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. Screening for malignancy in low back pain

- patients: a systematic review. *Eur Spine J*. 2007 Oct;16(10):1673-9. Epub 2007 Jun 14.
29. Harding IJ, Davies E, Buchanan E, Fairbank JT. The symptom of night pain in a back pain triage clinic. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Sep 1;30(17):1985-8.
 30. Della-Giustina D, Kilcline BA. Acute low back pain: a comprehensive review. *Compr Ther*. 2000 Fall;26(3):153-9
 31. Tobias N, Raison J, Alwan W, Abbot A, Farook M. The Reliability of Red Flags in Spinal Cord Compression. *Arch Trauma Res*. 2014 Mar 30;3(1):e17850. doi: 10.5812/at.17850. eCollection 2014 Mar.
 32. Tsiang JT, Kinzy TG, Thompson N, Tanenbaum JE, Thakore NL, Khalaf T, Katzan IL. Sensitivity and Specificity of Patient-Entered Red Flags for Lower Back Pain. *Spine J*. 2019 Feb;19(2):293-300. doi: 10.1016/j.spinee.2018.06.342. Epub 2018 Jun 26.
 33. Yelland M, Jr WEC, Vach W. An algorithm for the diagnosis and management of chest pain in primary care. *Med Clin North Am*. 2010 Mar;94(2):349-74. doi: 10.1016/j.mcna.2010.01.011.
 34. Abdulaziz Alnutayfi and Yousef Etoom Pediatric Chest Pain: The Red Flags? *J Cardiol & Cardiovasc Ther* Volume 7 Issue 4 - August 2017 DOI: 10.19080/JOCCT.2017.07.555720
 35. Hung C, Hou CJ, Yeh H, Chang W. ATYPICAL CHEST PAIN IN THE ELDERLY: PREVALENCE, POSSIBLE MECHANISMS AND PROGNOSIS *International Journal of Gerontology* | March 2010 | Vol 4 | No 1 pag 1-8.
 36. MacKnight JM, Mistry DJ. Chest pain in the athlete: differential diagnosis, evaluation, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Oct;29(2):87-96.
 37. Muir J, Yelland M. Skin and breast disease in the differential diagnosis of chest pain. *Med Clin North Am*. 2010 Mar;94(2):319-25. doi: 10.1016/j.mcna.2010.01.006.
 38. Della-Giustina DA. Emergency department evaluation and treatment of back pain. *Emerg Med Clin North Am*. 1999 Nov;17(4):877-93, vi-vii.

● **APPENDICE A: RISK OF BIAS TOOLS**

● **AMSTAR II**

- Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?
- Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?
- Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?
- Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?
- Did the review authors perform study selection in duplicate?
- Did the review authors perform data extraction in duplicate?
- Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?
- Did the review authors describe the included studies in adequate detail?
- Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
- Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?
- If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
- If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?
- Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?
- Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?
- If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?
- Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

- **NEWCASTLE OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**

- **CASE CONTROL STUDIES**

- Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and
- Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.
- **Selection**
- Is the case definition adequate?
 - yes, with independent validation
 - yes, eg record linkage or based on self reports
 - no description
- Representativeness of the cases
 - consecutive or obviously representative series of cases
 - potential for selection biases or not stated
- Selection of Controls
 - community controls
 - hospital controls
 - no description
- Definition of Controls
 - no history of disease (endpoint)
 - no description of source
- **Comparability**
- Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - study controls for _____ (Select the most important factor.)
 - study controls for any additional factor - (This criteria could be modified to indicate specific
- control for a second important factor.)
- **Exposure**
- Ascertainment of exposure
 - secure record (eg surgical records)
 - structured interview where blind to case/control status
 - interview not blinded to case/control status
 - written self report or medical record only
 - no description
- Same method of ascertainment for cases and controls
 - yes
 - no
- Non-Response rate
 - same rate for both groups
 - non respondents described
 - rate different and no designation

- **COHORT STUDIES**

- Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and
- Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

- **Selection**
- Representativeness of the exposed cohort
 - truly representative of the average _____ (describe) in the community -
 - somewhat representative of the average _____ in the community -
 - selected group of users eg nurses, volunteers
 - no description of the derivation of the cohort
- Selection of the non exposed cohort
 - drawn from the same community as the exposed cohort -
 - drawn from a different source
 - no description of the derivation of the non exposed cohort
- Ascertainment of exposure
 - secure record (eg surgical records) -
 - structured interview -
 - written self report
 - no description
- Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - yes -
 - no
- **Comparability**
- Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - study controls for _____ (select the most important factor) -
 - study controls for any additional factor - (This criteria could be modified to indicate specific
- control for a second important factor.)
- **Outcome**
- Assessment of outcome
 - independent blind assessment -
 - record linkage -
 - self report
 - no description
- Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) -
 - no
- Adequacy of follow up of cohorts
 - complete follow up - all subjects accounted for -
 - subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an
- adequate %) follow up, or description provided of those lost) -
 - follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - no statement

