



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

# **CAD e dolore toracico: quali elementi di screening possono venirci in aiuto?**

Candidato:

Dott. Federico Pietro Amateis

Relatore:

Dott.ssa Emy Pistola

# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1 INTRODUZIONE</b> .....	2
<b>1.1 Dolore toracico: definizione</b> .....	2
<b>1.2. Screening for referral</b> .....	2
<b>1.3. Coronary artery disease</b> .....	3
<b>1.4. Finalità della revisione</b> .....	4
<b>CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI</b> .....	5
<b>2.1 I quesiti clinici e le banche dati analizzate</b> .....	5
<b>2.2 Parole chiave utilizzate</b> .....	5
<b>2.3 Le stringhe di ricerca</b> .....	6
<b>2.3.1 Pubmed</b> .....	6
<b>2.3.2 Cochrane</b> .....	8
<b>2.4 Selezione degli studi</b> .....	9
<b>2.4.1 Criteri di eleggibilità</b> .....	9
<b>2.4.2 Criteri di inclusione</b> .....	9
<b>2.4.3 Criteri di esclusione</b> .....	10
<b>2.4.4 Raccolta dati</b> .....	10
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI</b> .....	11
<b>3.1. Selezione degli studi e flowchart</b> .....	11
<b>3.2. Articoli esclusi</b> .....	14
<b>3.2. Sintesi degli studi inclusi</b> .....	17
<b>3.2. Valutazione critica degli studi inclusi</b> .....	24
<b>3.5. Analisi dei risultati degli studi inclusi</b> .....	28
<b>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE</b> .....	31
<b>4.1 Discussione dei risultati</b> .....	31
<b>4.2 Limiti della revisione</b> .....	32
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	35
<b>ALLEGATI</b> .....	39

## ABSTRACT

**Background:** Il dolore toracico presenta una prevalenza all'interno della popolazione generale del 25% e rappresenta una delle più frequenti cause di accesso al pronto soccorso (2-5%) e presso il Medico di Medicina Generale (1%). Tra i pazienti con tale manifestazione clinica le patologie cardiovascolari abbiano una prevalenza di accesso al pronto soccorso del 54%, mentre a livello del Medico di Medicina Generale tale dato si riduca al 13%. Solo nel 35% dei casi il sintomo è ascrivibile a cause muscoloscheletriche.

**Obiettivi:** individuare e definire test e segni clinici utili all'interno della pratica clinica fisioterapica al fine di effettuare un adeguato screening e management di pazienti con CAD in soggetti con dolore toracico.

**Materiali e metodi:** revisione sistematica della letteratura eseguita secondo le linee guida del PRISMA statement, attraverso i database PubMed e Cochrane. Sono stati utilizzati quali criteri di inclusione degli articoli: articoli in lingua inglese o italiana, presenza del full text, studi su popolazione umana che contenessero il quesito di ricerca, tipologia di studi tra revisioni, linee guida e studi cross-sectional. Al termine del processo di screening sono stati inclusi 11 articoli. Il risk of bias è stato valutato mediante l'utilizzo del CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

**Risultati:** i principali segni clinici individuati in letteratura utili ai processi di screening/ruled-out per la presenza di una patologia legata alla vascolarità coronarica sono l'alterazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, la dolorabilità della parete toracica, condizioni di iperlipidemia e elevato BMI, vomito e la provocazione attraverso l'attività fisica.

**Conclusioni:** All'interno degli studi riscontrati in letteratura emerge la necessità analizzare gli aspetti presenti all'esame fisico (segni e test clinici) avendo precedentemente approfondito la componente anamnestica e sintomatologica riportata dal paziente. Tutti gli studi sono concordi nell'indicare come il giudizio del professionista sanitario rimanga un elemento essenziale per la decisione clinica.

# CAPITOLO 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Dolore toracico: definizione

Il dolore toracico viene definito come un qualsiasi dolore o senso di oppressione individuato a livello anatomico tra la base del naso e l'ombelico, in merito alla regione anteriore del corpo, e tra la nuca e la 12<sup>a</sup> vertebra, posteriormente, in assenza di una causa traumatica o chiaramente identificabile che lo sottenda (1). Tale sintomo presenta una prevalenza all'interno della popolazione generale del 25% e rappresenta una delle più frequenti cause di accesso al pronto soccorso (2-5%) e presso il Medico di Medicina Generale (1%).

Può essere classificato, in base all'origine, in somatico, relativo alle strutture muscoloscheletriche, alle strutture di rivestimento della componente viscerale e alla componente dermica, o viscerale, legato agli organi interni (2). Tale manifestazione può essere causata da innumerevoli condizioni cliniche di natura cardiovascolare, polmonare, gastrointestinale, psicopatologiche e, in una percentuale inferiore, misconosciute; dall'analisi dei dati provenienti da accessi al pronto soccorso e acquisiti da Medici di Medicina Generale, tali patologie sono responsabili del 65% dei casi di dolore toracico, mentre solo 35% è ascrivibile a cause muscoloscheletriche (3).

Nel dettaglio, è stato analizzato come tra i pazienti con tale manifestazione clinica le patologie cardiovascolari abbiano una prevalenza di accesso al pronto soccorso del 54%, mentre a livello del Medico di Medicina Generale tale dato si riduca al 13%. Le patologie polmonari hanno invece una prevalenza del 12% di accesso ospedaliero e del 19% presso l'assistenza sanitaria di base, infine le cause gastrointestinali sono responsabili dell'3% degli ingressi al pronto soccorso e del 10% presso la Medicina Territoriale (3).

Emerge, a seguito di tali dati, la necessità di individuare all'interno del processo valutativo elementi atti all'individuare condizioni cliniche responsabili della sintomatologia di pertinenza non fisioterapica.

## 1.2. Screening for referral

Nel corso degli ultimi decenni numerosi Sistemi Sanitari sono andati incontro a diverse modificazioni strutturali in termini di possibilità di accesso diretto, ciò ha determinato un cambiamento nella figura del fisioterapista, il quale sta divenendo sempre più frequentemente il primo contatto per pazienti con disordini di natura muscolo-scheletrica.

Il ruolo di fisioterapista richiede quindi di individuare i quadri non di propria competenza, al fine di inviare il paziente alla figura medica di riferimento; tale processo prende il nome di “screening for referral” e può essere definito come la valutazione del rischio in termini di salute attraverso l’anamnesi l’esame obiettivo o altre procedure. Il processo di screening presenta numerose finalità, non esclusivamente legate al primo accesso, ma anche legate a una rivalutazione a seguito di una prescrizione medica, sia per eventuale progressione e manifestazione della condizione clinica sia per un incremento delle informazioni fornite dal paziente stesso.

Componente di questo processo è l’identificazione di yellow flags, definite in termini di cautele, e red flags, elementi riscontrabili all’interno della storia clinica o dell’esame fisico associati a un elevato di rischio di patologia seria; tale condizione richiede l’esecuzione di domande di screening o test finalizzate a ridurre il rischio di un trattamento controindicato, definire l’invio alla figura medica di riferimento e cambiare drasticamente in positivo la prognosi del paziente. (4).

Le Red Flags prevedono inoltre una suddivisione in funzione della gravità:

- Prima categoria: strettamente legate a segni e sintomi riportati dal paziente, possono essere considerate una controindicazione già all’esame fisico.
- Seconda categoria: non costituiscono una controindicazione ma richiedono un’attenta analisi in corso di valutazione.
- Terza categoria: non costituiscono una controindicazione al pari della categoria precedente, ma potrebbero richiedere un’eventuale valutazione specialistica. (5)

### **1.3. Coronary artery disease**

Le Coronary Artery Disease (CAD) sono un gruppo di condizioni cliniche patologiche caratterizzate da un inadeguato apporto ematico al muscolo cardiaco tale da non consentire un’attività contrattile efficace. Lo squilibrio tra fabbisogno e disponibilità di ossigeno determina una condizione di ischemia tissutale e una sequela di alterazioni metaboliche, meccaniche ed elettriche (6).

Tali manifestazioni possono avere periodi di stabilità clinica divenendo instabili in breve tempo, tuttavia la malattia è cronica, il più delle volte a carattere progressivo. La natura dinamica del processo patologico si traduce in varie manifestazioni cliniche classificabili in Sindromi Coronariche Acute (ACS) e Sindromi Coronariche Croniche (CCS), le quali vengono definite

dalle diverse fasi evolutive della CAD, escludendo le situazioni in cui un deficit acuto di perfusione domina il quadro.

Le cause più comuni responsabili di queste modificazioni funzionali sono una triade costituita da:

- Aterosclerosi
- Trombosi
- Spasmo

In rare condizioni l'alterazione perfusionale può essere determinata anche da emboli coronarici, restringimenti ostiali, anomalie strutturali della parete coronarica e della componente valvolare o ipotensione arteriosa (7)(8).

La malattia coronarica è la causa più comune di morte nella popolazione adulta in Europa e negli Stati Uniti e si associa ad elevati costi sanitari sia diretti che indiretti (4)(7).

Tale patologia è stata variare notevolmente in relazione alla posizione geografica, all'etnia e al sesso (9).

#### **1.4. Finalità della revisione**

La presentazione clinica nei pazienti con dolore toracico in numerose manifestazioni non è sufficiente per determinare la natura del disturbo sottostante, tale elemento può portare il paziente ad effettuare un accesso diretto presso una figura all'interno dell'ambito riabilitativo. L'obiettivo della revisione diviene quindi individuare e definire test e segni clinici utili all'interno della pratica clinica fisioterapica al fine di effettuare un adeguato screening e management di pazienti con CAD in presenza di tale sintomatologia.

## 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 (1). All'interno del presente capitolo saranno descritte le caratteristiche riguardanti la metodologia della ricerca.

### 2.1 I quesiti clinici e le banche dati analizzate

“Nel processo valutativo di pazienti con dolore toracico, quali sono gli elementi derivanti dall’anamnesi e dall’esame obiettivo che il fisioterapista ha a disposizione per un adeguato screening e management di pazienti con CAD in presenza di tale sintomatologia?”.

Le banche dati che sono state interrogate per rispondere ai due quesiti clinici sono:

- Pubmed – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Cochrane Library – <http://www.cochranelibrary.com>

In aggiunta agli articoli emersi dalle ricerche primarie, sono stati considerati anche studi reperiti tramite altre fonti, tratti dalla bibliografia degli studi analizzati.

### 2.2 Parole chiave utilizzate

Questo studio si pone due quesiti relativi alla diagnosi, di conseguenza, per identificare le parole chiave da utilizzare nelle stringhe di ricerca, è stato impiegato il modello “PIRO” (Population, Index Test, Reference Standard, Outcome). Tale modello, mostrato in tabella 1, è stato costruito come segue:

- P (population): pazienti con dolore toracico.
- I (index test): elementi derivanti dalla raccolta anamnestica e dall’esame obiettivo.
- R (reference standard): procedure diagnostiche per patologie cardiovascolari.
- O (outcome): diagnosi di CAD.

<b>Population</b>	<b>Index test</b>	<b>Reference standard</b>	<b>Outcomes</b>
Chest pain	Symptom assessment Clinical examination	Cardiovascular diagnostic techniques	Coronary artery disease

Tabella 1 - modello PIRO

## 2.3 Le stringhe di ricerca

Utilizzando i termini principali e i sinonimi elencati nelle tabelle dei successivi paragrafi, è stata effettuata la ricerca bibliografica sulle banche dati sopra citate. Nei paragrafi successivi viene analizzato il metodo di costruzione della stringa a seconda della banca dati analizzata.

Sono state sviluppate stringhe separate per i due quesiti dello studio, le quali sono state lanciate l'ultima volta in data 23/03/21.

### 2.3.1 Pubmed

PubMed è un servizio del “National Center for Biotechnology Information (NCBI)” della National Library of Medicine (NLM). Comprende al suo interno Medline (che ne costituisce circa l'89%) e ne rappresenta l'interfaccia. Medline è un database bibliografico creato e gestito dalla NLM, la Biblioteca Nazionale di Medicina degli Stati Uniti.

Per comporre la stringa da utilizzare in questo database sono stati utilizzati i termini precedentemente selezionati sottoforma di “parole libere” e specifici “MeSh Terms” (Medical Subject Headings) qualora presenti, i quali sono poi stati utilizzati anche come “parole libere” addizionali per ampliare i risultati della ricerca.

Per collegare tra di loro i termini, sono stati utilizzati gli operatori booleani:

- “AND”: per unire tra di loro i diversi elementi del PIRO;
- “OR”: per unire tra di loro i diversi sinonimi di uno stesso item del modello PIRO.

Inoltre, stati utilizzati i seguenti simboli:

- virgolette (“...”): i termini compresi tra virgolette vengono ricercati insieme;
- dollaro (\$): se posto alla fine di una parola, il sistema reperisce sia il singolare sia il plurale di un medesimo termine.

#### 2.3.1.1 Primo quesito

	<b>Population</b>	<b>Index test</b>	<b>Reference standard</b>	<b>Outcomes</b>
<b>MeSH Terms</b>	chest pain	symptom assessment clinical decision- making	diagnostic techniques, cardiovascular	coronary artery disease coronary disease

<b>Free words</b>	chest pain thoracic pain thorax pain	symptom\$ assessment symptom\$ evaluation clinical decision- making	cardiovascular diagnostic technique\$ diagnostic technique\$ AND cardiovascular diagnostic procedure\$ AND cardiovascular	coronary artery disease\$ coronary heart disease\$ coronary disease\$
-------------------	--	--	---	--

*((((chest pain[MeSH Terms] OR ("chest pain")) OR ("thoracic pain")) OR ("thorax pain")) AND (((symptom assessment[MeSH Terms] OR ("symptom\$ assessment")) OR ("symptom\$ evaluation")) OR (clinical decision-making[MeSH Terms]) OR ("clinical decision-making")) AND (((diagnostic techniques, cardiovascular[MeSH Terms] OR ("cardiovascular diagnostic technique\$")) OR ("diagnostic technique\$" AND cardiovascular)) OR ("diagnostic procedure\$" AND cardiovascular))) AND (((coronary artery disease[MeSH Terms] OR ("coronary artery disease\$")) OR ("coronary heart disease\$")) OR (coronary disease[MeSH Terms])) OR ("coronary disease\$"))*

(63 risultati)

### 2.3.1.2 Secondo quesito

	<b>Population</b>	<b>Index test</b>	<b>Reference standard</b>	<b>Outcomes</b>
<b>MeSH Terms</b>	chest pain	physical examination/diagnosis likelihood functions	cardiovascular diagnostic techniques	coronary artery disease coronary disease

<b>Free words</b>	chest pain thorax pain	physical examination	cardiovascular diagnostic techniques	coronary artery disease coronary heart disease
-------------------	---------------------------	----------------------	--	---

*((chest pain[MeSH Terms]) OR ("chest pain") OR ("Thorax pain")) AND ((physical examination/diagnosis[MeSH Terms]) OR ("physical examination") OR (likelihood functions[MeSH Terms])) AND ((diagnostic techniques, cardiovascular[MeSH Terms]) OR ("cardiovascular diagnostic techniques")) AND ((Coronary artery disease[MeSH]) OR ("Coronary artery disease") OR (Coronary disease[MeSH]) OR ("coronary heart disease"))*  
(141 risultati)

### 2.3.1.3 Clinical Queries

Le Clinical Queries sono dei filtri di ricerca costruite da personale esperto e create per recuperare gli studi metodologicamente più rilevanti per uno specifico quesito. Risultano essere molto utili soprattutto per quesiti di eziologia, prognosi ed accuratezza diagnostica.

La ricerca, mostrata nella tabella seguente, è stata effettuata impostando:

- category (quesito): diagnosis;
- scope (grado di sensibilità/specificità): narrow.

*"coronary artery disease" AND "chest pain" (610 risultati)*

*"coronary artery disease" AND "chest pain" AND "symptoms" (70 risultati)*

*"coronary artery disease" AND "chest pain" AND "signs" (13 risultati)*

### 2.3.2 Cochrane

La Cochrane Library è il principale prodotto della Cochrane Collaboration. Si tratta di una raccolta di sei database che contengono diversi tipi di prove di efficacia, indipendenti e di alta qualità, con

lo scopo di supportare il processo decisionale nell'assistenza sanitaria, e un settimo database che fornisce informazioni sui gruppi Cochrane. Tra i database troviamo CENTRAL (Registro Centrale Cochrane degli Studi Clinici), qui vengono registrate tutte le segnalazioni di studi controllati randomizzati e quasi-randomizzati.

Nella banca dati Cochrane Library sono stati ricercati articoli lanciando delle ricerche semplici. La formulazione della stringa ha visto l'utilizzo di parole libere presenti nel titolo/abstract/keyword dell'articolo, legate tra loro dall'operatore booleano "AND". Nella tabella sottostante sono riportate le stringhe lanciate.

*"chest pain" AND "coronary artery disease" AND "symptoms"* (157 risultati)

*"chest pain" AND "coronary artery disease" AND "screening"* (24 risultati)

*"chest pain" AND "coronary artery disease" AND "ruled-out"* (35 risultati)

*"chest pain" AND "coronary artery disease" AND sign* (35 risultati)

*"chest pain" AND "coronary artery disease" AND "physical examination"* (5 risultati)

## 2.4 Selezione degli studi

### 2.4.1 Criteri di eleggibilità

Questo studio si pone un quesito relativo alla diagnosi; di conseguenza sono stati presi in esame studi cross-sectional. Nello specifico, sono stati inseriti solamente gli studi scritti in lingua italiana o inglese e di cui è reperibile il full-text. Non state imposte restrizioni circa l'anno di pubblicazione e lo status di pubblicazione.

### 2.4.2 Criteri di inclusione

- articoli in lingua italiana o inglese;
- articoli con full text reperibile;
- articoli riguardanti l'argomento preso in esame in questa revisione;
- studi su popolazione umana;
- nessun limite di età dei soggetti;

- tipologia di studi presi in esame: studi cross-sectional, revisioni, linee guida.

### **2.4.3 Criteri di esclusione**

- articoli non in lingua italiana o inglese;
- articoli con full text non reperibile;
- articoli il cui titolo o abstract non fosse pertinente all'argomento trattato in questa revisione;
- studi osservazionali descrittivi (case report, case series);
- studi sperimentali.

### **2.4.4 Raccolta dati**

Il processo di selezione degli studi è stato effettuato da due revisori, F.A. e N.C., in maniera congiunta. Il processo di selezione si è svolto come segue:

- sono stati eliminati i duplicati presenti;
- sono stati eliminati, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione, gli articoli non inerenti al quesito clinico leggendo il solo titolo;
- sono stati letti ed esaminati, secondo i criteri di inclusione ed esclusione, gli abstract degli articoli inclusi in base al titolo;
- sono stati eliminati, leggendo gli abstract, gli articoli non inerenti al quesito clinico;
- sono stati sottoposti a screening gli articoli con full text rimanenti;
- sono stati eliminati, in base ai criteri di esclusione, alcuni degli articoli full text e selezionati gli studi.

## CAPITOLO 3: RISULTATI

### 3.1. Selezione degli studi e flowchart

La ricerca effettuata attraverso le banche dati ha consentito l'individuazione preliminare di 1090 studi, al fine di indagare la presenza in letteratura di segni e test clinici in pazienti con dolore toracico utili nell'effettuare screening/ruled-out e successivo management della pratica clinica fisioterapica in caso di sospetta patologia ischemica cardiaca:

- 834 nella banca dati Pubmed
- 256 nella banca dati Cochrane

Successivamente è stato utilizzato il motore di ricerca Mendeley al fine di eliminare gli articoli duplicati (854 studi), si è così giunti 231 studi, i quali sono stati sottoposti a screening, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente indicati.

Tale processo ha determinato:

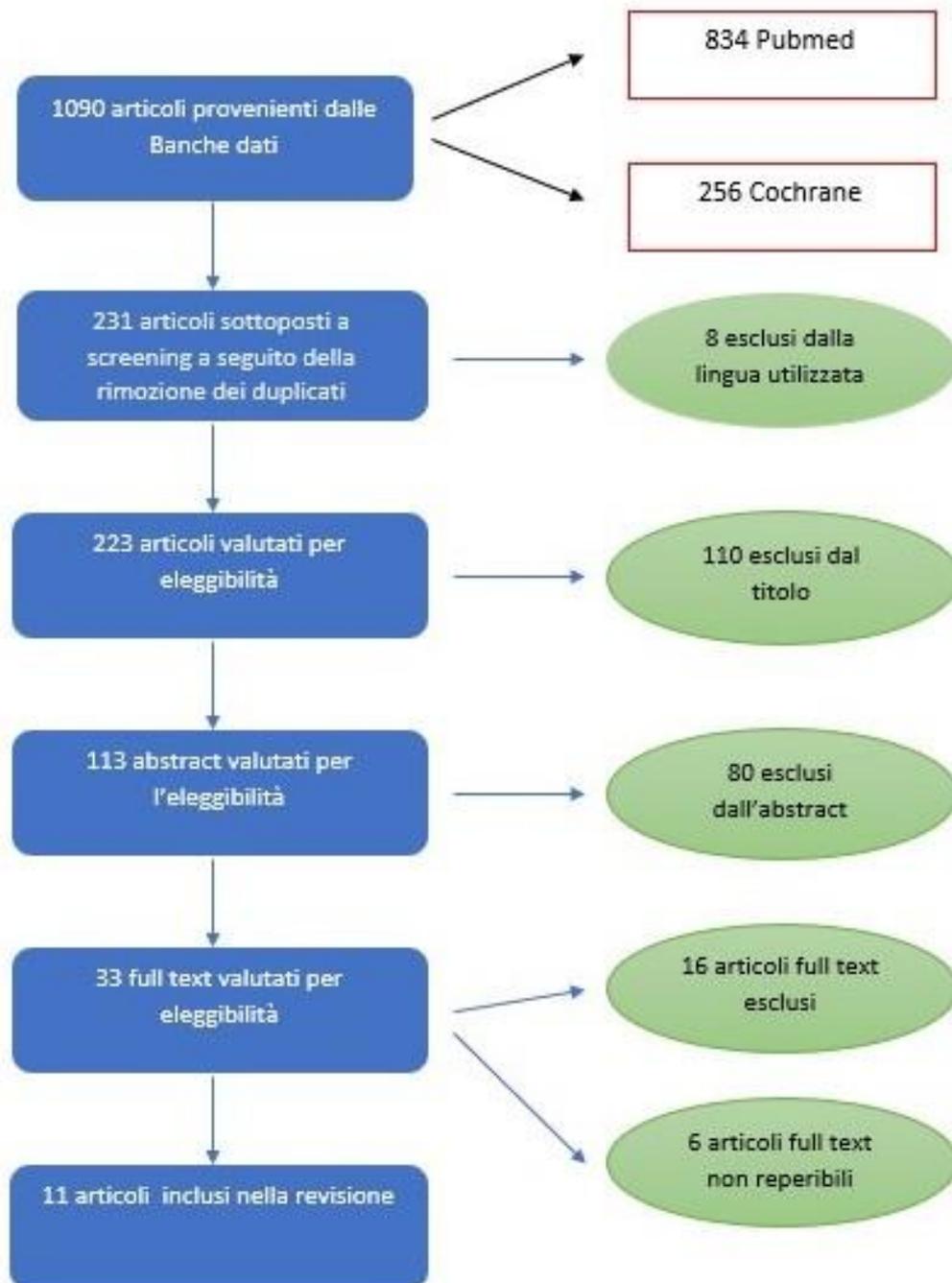
- Eliminazione di 8 articoli a causa della lingua utilizzata.
- Eliminazione di 110 articoli a seguito della lettura del titolo
- Eliminazione di 80 articoli a seguito della lettura dell'abstract
- 17 articoli sono stati eliminati dopo la lettura del full text, di 6 articoli non è stato possibile reperire il full text

Al termine del processo di selezione i rimanenti 10 articoli sono stati utilizzati per tale revisione.

1. Gorlin R. Evaluation of patients with coronary artery disease. *Progress in Cardiovascular Diseases.*, 1972; 14(4): 331-340
2. Hackshaw B. Excluding heart disease in the patient with chest pain. *The American Journal of Medicine.*, 1992; 92(5A): 46-51
3. Kerns J. Haub T. Ontanarosa P. Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain. *Annals of Emergency Medicine.*, 1993; 22(5): 794-798
4. Gruettner J. Henzler T. Sueselbeck T. Fink C. Borggrefe M. Walter T. Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging. *European Journal of Radiology.*, 2012; 81(12): 3663-3668

5. Alderwish E. Schultz E. Kassam Z. Poon M. Coplan N. Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging. *Reviews in Cardiovascular Medicine.*, 2019; 20(4): 231-244
6. Akita Chun A. McGee S. Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *American Journal of Medicine.*, 2004; 117(5): 334-343
7. Yang Y. Chen L. Yam Y. Achenbach S. Al-Mallah M. Berman D. Budoff M. Cademartiri F. Callister T. Chang H. Cheng V. Chinnaiyan K. Cury R. Delago A. Dunning A. Feuchtner G. Hadamitzky M. Hausleiter J. Karlsberg R. Kaufmann P. Kim Y. Leipsic J. Labounty T. Lin F. Maffei E. Raff G. Shaw L. Villines T. Min J. Chow B. A Clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular Imaging.*, 2015; 8(4): 427-434
8. Ayerbe L. González E. Gallo V. Coleman C. Wragg A. Robson J. Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools. *BMC Cardiovascular Disorders.*, 2016; 16(1): 1-9
9. Michael A. The Diagnosis of Heart Disease by Clinical Assessment Alone. *Current Problems in Cardiology.*, 2001; 26(5): 290-379
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey R, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh B, Svitil P, Martine Gilard, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax J. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020 Jan 14;41(3):407-477.

Di seguito, all' interno della flowchart, vengono riportati i passaggi di screening eseguiti.



### 3.2. Articoli esclusi

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO	MOTIVO DI ESCLUSIONE
<p>McHenry M. Medical screening of patients with coronary artery disease. Criteria for entrance into exercise conditioning programs. The American Journal of Cardiology., 1974; 33(6): 752-756 Review</p>	<p>L'articolo si focalizza esclusivamente sui criteri di inclusione/esclusione del programma di screening senza definire esplicitamente il tipo di programma; inoltre, i criteri di esclusione comprendono innumerevoli comorbidità, determinando l'esclusione di un elevato numero di pazienti con dolore toracico.</p>
<p>Groves B. Establishing the diagnosis and etiology of angina pectoris. Angiology., 1977; 28(12): 817-831 Review</p>	<p>L'obiettivo dell'articolo consiste nell'identificazione dei sintomi che caratterizzano l'angina pectoris valutando la storia clinica del paziente e successivamente analizzando i principali metodi diagnostici, senza approfondire segni e test clinici.</p>
<p>Dalal J. Jain A. Chronic stable angina pectoris: Risk stratification and treatment. Postgraduate Medicine., 1992; 91(4): 165-177</p>	<p>L'articolo definisce gli elementi che caratterizzano l'angina pectoris, ma si sofferma esclusivamente sui metodi diagnostici e le terapie mediche.</p>
<p>Sullivan A. Holdright D. R. Wright C. Sparrow J. Cunningham D. Fox K. Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. BMJ., 1994; 308(6933): 883</p>	<p>L'articolo analizza uno studio effettuato su donne con dolore toracico e CAD mostrando la differenza per quanto concerne la diagnosi rispetto agli uomini. In particolare si approfondiscono i fattori di rischio per CAD nelle donne.</p>
<p>Nanbu Tadafumi Nanbu T. Satou I. Nishijima H. Kitabatake A. Differentiation of Vasospastic Angina from Noncardiac Chest Pain by History and Coronary Risk Factors in Patients with Chest Pain at Rest. Internal Medicine., 1997; 36(10): 676-679</p>	<p>Vengono selezionati 59 pazienti con dolore toracico, analizzando fattori di rischio, test di laboratorio e storia clinica. A tutti i pazienti viene effettuata una coronarografia con somministrazione di nitroglicerina transcatetere. L'articolo consiste nell'analisi di questo test diagnostico per comprendere la natura del dolore toracico.</p>
<p>Bugiardini R. Borghi A. Pozzati A. Ruggeri A. Puddu P. Maseri A. Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. Journal of the American College of Card., 1995; 25(3): 597-604</p>	<p>Lo scopo del presente studio è quello di valutare le caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e angiografiche che potrebbero fornire indicazioni precoci di un alto rischio di infarto imminente e della necessità di un'angiografia coronarica precoce.</p>
<p>Williams S. Fihn S. Gibbons R. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Diagnosis and risk stratification.</p>	<p>L'articolo tratta di pazienti adulti con sindromi da dolore toracico stabile, vengono esclusi pazienti con sintomi acuti e CAD. La valutazione comprende le comorbidità e i test</p>

Annals of Internal Medicine., 2001; 135(7): 530-547	diagnostici, senza valutare strumenti utili per lo screening.
Boufous S. Kelleher P. Pain C. Harles H. Dann L. Ieraci S. Jalaludin B. Gray A. Harris S. Juergens C. Impact of a chest-pain guideline on clinical decision-making. Medical Journal of Australia., 2003; 178(8): 375-380	L'obiettivo dell'articolo è valutare l'impatto di una linea guida per il dolore toracico sul processo decisionale clinico. Lo studio mostra i risultati per quanto concerne i criteri di ammissione e dimissione prima e dopo l'implementazione delle linee guida.
Winters M. Katzen S. Identifying Chest Pain Emergencies in the Primary Care Setting. Primary Care - Clinics in Office Practice., 2006; 33(3): 625-642	L'articolo prende in considerazione 4 patologie che presentano tra le manifestazioni cliniche il dolore toracico (dissezione aortica, embolia polmonare, perforazione dell'esofago, pericardite) e per ognuna di esse approfondisce la presentazione clinica, i fattori di rischio, i test diagnostici e di laboratorio e i principali trattamenti.
Sánchez M. López B. Bragulat E. Gómez-Angelats E. Jiménez S. Ortega M. Coll-Vinent B. Alonso J. Queralt C. Miró Ö. Triage flowchart to rule out acute coronary syndrome. American Journal of Emergency Medicine., 2007; 25(8): 865-872	Lo scopo dell'articolo è creare una flowchart che possa aiutare il personale infermieristico ad escludere la sindrome coronarica acuta in pazienti con dolore toracico che accedono al pronto soccorso, utilizzando solo i dati demografici e clinici disponibili durante il triage
Belardinelli R. Lacalaprice F. Tiano L. Muçai A. Perna G. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. International Journal of Cardiology., 2014; 174(2): 337-342	Lo scopo dell'articolo è valutare l'accuratezza diagnostica del test da sforzo cardiopolmonare (CPET) per valutare la gravità dell'insufficienza cardiaca e valutare la prognosi in pazienti con sospetta CAD rispetto al classico ECG sotto stress.
Hollander J. Than M. Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting with Potential Acute Coronary Syndromes. Circulation., 2016; 134(7): 547-564	Tale articolo analizza tutti i test di laboratorio e gli esami di diagnostica utili ad escludere il CAD effettuati nelle prime 24 ore dall'accesso del paziente in pronto soccorso.
Garner K. Pomeroy W. Arnold J. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. American family physician., 2017; 96(5): 293-299	L'articolo è incentrato interamente sul test da sforzo, in particolare nell'utilità di tale test diagnostico nel pre e post-operatorio del paziente e come tale test aumenti la sua sensibilità e specificità con l'uso aggiuntivo dell'imaging diagnostica.
Correia L. Cerqueira M. Carvalhal M. Ferreira F. Garcia G. da Silva A. de Sá N. Lopes F. Barcelos A. Noya-Rabelo M.	Il presente studio ha sviluppato e convalidato un nuovo modello per prevedere la CAD ostruttiva tra i pazienti che sono ammessi con dolore toracico acuto nell'unità di cura coronarica.

<p>A multivariate model for prediction of obstructive coronary disease in patients with acute chest pain: Development and validation. <i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia.</i>, 2017; 108(4): 304-314</p>	<p>Lo scopo di tale modello dovrebbe essere la prevenzione dell'uso eccessivo di test e trattamento intensivo.</p>
<p>Adamson P. Hunter A. Madsen D. Shah A. McAllister D. Pawade T. Williams M. Berry C. Boon N. Flather M. Forbes J. McLean S. Roditi G. Timmis A. Van Beek E. Dweck M. Mickley H. Mills N. Newby D. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients with Suspected Angina Pectoris. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.</i>, 2018; 11(2): 1-14</p>	<p>Lo studio analizza e approfondisce come l'utilizzo del test della troponina migliori l'accuratezza della diagnosi di CAD in pazienti con dolore toracico. Di conseguenza questa indagine ha potenziale per migliorare l'utilizzo appropriato di test diagnostici e da stress.</p>
<p>Zwartkruis V. Groenewegen A. Rutten F. Hollander M. Hoes A. van der Ende M. van der Harst P. Cramer M. van der Schouw Y. Koffijberg H. Rienstra M. De Boer R. Proactive screening for symptoms: A simple method to improve early detection of unrecognized cardiovascular disease in primary care. Results from the Lifelines Cohort Study. <i>Preventive Medicine.</i>, 2020; 138: 1-6</p>	<p>Questo studio mira a determinare se la routine la quantificazione delle concentrazioni plasmatiche di troponina cardiaca I ad alta sensibilità potrebbe migliorare la diagnosi CAD ostruttiva in pazienti con sospetta angina stabile, implementando eventualmente esami di diagnostica per immagini e coronarografia Lo studio si pone come obiettivo lo sviluppo di un questionario di screening per la diagnosi precoce di malattia cardiaca sulla base di dati dermatografici e sintomi per aiutare a preselezionare le persone che dovrebbero o non dovrebbero o non dovrebbero sottoporsi ad ulteriori screening</p>

### **3.2. Sintesi degli studi inclusi**

Gli studi inclusi all'interno della revisione sono stati sintetizzati nella tabella sottostante, riprendendo gli elementi peculiari di ogni studio al fine di consentire una più efficace analisi.

In merito a ogni singolo studio, vengono riportati:

- Dati bibliografici (autore e titolo);
- Tipologia dello studio;
- Obiettivo;
- Popolazione coinvolta e caratteristiche principali;
- Materiali e metodi;
- Eventuali note aggiuntive;
- Risultati.

DATI BIBLIOGRAFICI	TIPOLOGIA DI STUDIO	OBIETTIVO	POPOLAZIONE	MATERIALI E METODI	NOTE DEL REVISORE	RISULTATI
Gorlin <i>Evaluation of patients with coronary artery disease.</i>	Review	Definire le diverse modalità valutative in pazienti con sospetta CAD	Individui con sospetta CAD	Revisione della letteratura. Non vengono indicate all'interno dello studio le modalità di esecuzione	/	Vengono approfonditi gli elementi legati alla componente anamnestica, all'elettrocardiogramma, alla roentgenogramma, agli esami di laboratorio e all'arteriografia. Nell'analisi dell'esame fisico gli studi indicano che il 46% dei pazienti con malattia coronarica cronica presenta suoni di riempimento diastolico anormali, la presenza di tali reperti ha fornito quasi il 90% di possibilità di una diagnosi accurata di aterosclerosi coronarica sottostante. Una delle manovre più importanti è la capacità di produrre e osservare la sindrome clinica. Il dolore al petto può verificarsi spontaneamente, ma nella maggior parte dei casi è necessario utilizzare un'attività fisica standard prova (i due passaggi del Master, la cyclette o il tapis roulant). Prima o in coincidenza con l'angina, sia la frequenza cardiaca che la pressione sanguigna possono aumentare notevolmente; a seguito di tale indicazione è consigliato prendere in considerazione la misurazione della pressione sanguigna in presenza di dolore toracico (in pazienti con angina pectoris a seguito di un test da sforzo, la pressione può continuare a salire dopo la conclusione dell'esercizio).
Hackshaw <i>Excluding heart disease in the patient with chest pain.</i>	Review	Definire la fisiopatologia e la presentazione clinica dell'angina pectoris e delineare diverse procedure diagnostiche al fine di individuare	Individui con dolore toracico	Revisione della letteratura, non vengono indicate all'interno dello studio le modalità di esecuzione.	/	La revisione approfondisce le procedure diagnostiche quali esame fisico, treadmill exercise testing, scintigrafia, holter, PET e l'angiografia coronarica. Nel corso dell'esame fisico possono essere individuati degli xantomi, i quali indicano una marcata ipercolesterolemia. La dolorabilità alla palpazione della parete toracica, in particolare a livello delle giunzioni condrosternali, suggerisce l'origine

		la causa del dolore toracico.				muscoloscheletrica del dolore, mentre un click sistolico all'auscultazione indica la presenza di un prolasso a livello della valvola mitrale.
Kerns et al.  <u><i>Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain.</i></u>	Cross-sectional	Determinare sicurezza e affidabilità del CTEST nella valutazione di dolore toracico atipico in pronto soccorso come strumento per ridurre le ospedalizzazioni	Individui con dolore toracico atipico	Sono stati selezionati 32 pazienti con dolore toracico atipico presentatisi in pronto soccorso. Criteri di inclusione nello studio: -dolore toracico non tipico dell'angina in virtù di qualità, durata, fattori precipitanti sintomi associati -uomini di età compresa tra 18 e 39 anni e donne di età compresa tra 18 e 49 anni -nessuno o uno dei fattori di rischio cardiaco (oltre dieci pacchetti di sigarette/anno, colesterolo superiore a 260 mg / dL o storia familiare di infarto miocardico verificano prima dei 60 anni -normale ECG Fattori di esclusione: -moderato sospetto di infarto miocardico acuto o cardiopatia ischemica -due o più fattori di rischio cardiaco -documentazione preventiva di Coronaropatia -storia di diabete mellito -attualmente in corso a-bloccanti, calcio-antagonisti o digossina -trattamento per l'ipertensione o pressione sanguigna sistolica superiore a 160 mm Hg o	Il gruppo presenta un bias di selezione legato ai criteri di selezione finalizzati al ridurre la probabilità pre-test di patologia coronarica.	Nessun paziente ha manifestato sintomi o cambiamenti elettromiografici legati a una possibile ischemia nel corso o successivamente alla procedura. Nel corso del follow-up a 6 mesi nessun paziente ha sviluppato CAD documentata.

				<p>pressione diastolica superiore a 95 mm Hg</p> <p>-uso di cocaina durante le 24 ore precedenti</p> <p>-limitazioni fisiche atte al precludere l'esecuzione del CTEST.</p> <p>Il CTEST è stato eseguito utilizzando il protocollo Bruce.</p> <p>Un gruppo di controllo è stato identificato utilizzando una ricerca computerizzata di cartelle cliniche ospedaliere.</p>		
<p>Gruettner et al.</p> <p><i><u>Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging.</u></i></p>	Review	<p>Definire il percorso valutativo del paziente finalizzato ad effettuare una stratificazione del rischio</p>	<p>Individui con dolore toracico diffuso</p>	<p>Revisione della letteratura basata sulle seguenti keyword: emergency room, pain unit, chest pain, coronary syndrome, reperfusion therapy, risk stratification, triple rule out</p>	/	<p>Al fine di stratificare i pazienti con possibile CAD è importante effettuare una valutazione dei criteri prognostici rilevanti. I primi elementi sono i sintomi, seguiti dall'esame fisico e da indagini non invasive (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, markers di laboratorio, radiografia tradizionale, TC, risonanza magnetica) o invasive (angiografia coronarica percutanea). In merito all'esame fisico la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca devono essere immediatamente documentati. All'auscultazione segni di congestione delle vene polmonari sono rilevanti in quanto a diagnosi differenziale. In egual modo la trombosi venosa profonda può indicare un'embolia polmonare.</p>
<p>Alderwish et al.</p> <p><i><u>Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging.</u></i></p>	Review	<p>Fornire una revisione completa delle modalità diagnostiche non invasive diagnostiche</p>	<p>Individui con dolore toracico acuto</p>	<p>Revisione della letteratura. Non vengono indicate all'interno dello studio le modalità di esecuzione.</p>	/	<p>Vengono individuati degli strumenti finalizzati alla stratificazione in questi pazienti, tra cui la storia clinica del paziente e l'esame fisico, l'elettrocardiogramma, enzimi cardiaci, Risk Assessment Tool (es.GRACE, TIMI,...), TC e CCTA. In merito all'esame fisico viene riportato come il vomito è fortemente associato con l'infarto miocardico (OR 3,5), il dolore riproducibile nel corso dell'esame rende meno</p>

						probabile l'interessamento della componente cardiaca, l'individuazione invece di polsi arteriosi differenti tra i due arti superiori è indicativo di possibile dissezione aortica, mentre febbre e alterazioni all'auscultazioni indicano polmonite. Spesso l'esame fisico è normale in pazienti con sindrome coronarica acuta in corso.
Akita Chun et al.  <u><i>Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review.</i></u>	Revisione sistematica	Valutare l'accuratezza della valutazione a letto del paziente	Individui con dolore toracico	Revisione di 64 studi (per un totale di 33908 pazienti) attraverso la banca dati MEDLINE prendendo in considerazione una finestra temporale da gennaio 1966 a gennaio 2003 e articoli in lingua inglese. Sono state utilizzate le keywords: coronary disease/diagnosis, myocardial infarction: chest pain/diagnosis, electrocardiography, risk factors, physical examination, medical history, physical examination, risk factors, arcus senilis, earlobe crease, ankle-brachial index, electrocardiogram, atypical chest pain. Sono stati utilizzati 4 criteri di inclusione: -pazienti con manifestazione clinica indicativa di malattia coronarica. -risultati clinici chiaramente definiti. -confronto indipendente tra la valutazione a letto e un reference standard. -sufficienti dati per calcolare sensibilità,	/	La maggior parte dei pazienti si è presentata con dolore toracico stabile o intermittente, la maggior parte degli studi escludeva pazienti con nota patologia valvolare o cardiomiopia non ischemica. Gli elementi più utili alla diagnosi di malattia coronarica sono stati: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presenza di angina tipica (LR 5,8)</li> <li>- Livello di colesterolo sierico &gt;300 mg/dL (LR 4)</li> <li>- Precedente anamnestico per infarto (LR 3,8)</li> <li>- Età &gt;70 anni (LR 2,6)</li> </ul> Gli elementi invece più utili a escludere una diagnosi di malattia coronarica sono stati: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolore toracico non anginale (LR 0,1)</li> <li>- Durata del dolore &gt;30 minuti (LR 0,1)</li> <li>- Disfagia intermittente (LR 0,2)</li> <li>- Sesso femminile (LR 0,3)</li> <li>- Livello sierico colesterolo di 200 mg/dL (LR 0,3)</li> </ul> Nello specifico dell'infarto miocardico gli elementi più utili al fine di porre diagnosi è l'ECG, pressione sistolica <100 mmHg (LR 3,6), pressione diastolica <60 mmHg (LR 2,5) e distensione venosa giugulare (LR 2,4). Altri segni presi in considerazione nel corso dell'esame fisico sono stati la piega del lobo dell'orecchio, l'arco senile, dolorabilità del

				specificità e likelihood ratio.		torace, crepitii polmonari e riproducibilità del dolore con il movimento.
Yang Y. Et al.  <u><i>A Clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease.</i></u>	Cross-sectional	Sviluppare un uno score basato su variabili cliniche utilizzato al fine di individuare pazienti con alta o bassa probabilità pre-test di avere un CAD	Individui con sospetta CAD	Sono stati inclusi pazienti indirizzati a CTA per sospetta CAD, sono stati esclusi pazienti con CAD documentata, trapianto coronarico e cardiopatia congenita. Nel periodo 2005-2009 27125 pazienti vengono inseriti all'interno della coorte di derivazione, 7333 all'interno della coorte di validazione.	/	Viene sviluppato uno score finalizzato all'individuazione di un Coronary Disease ad alto rischio in pazienti con sospetta CAD, costituito da 9 variabili (età, sesso maschile, diabete, iperlipidemia, ipertensione, fumo, sintomi, storia familiare per patologia cardiovascolare e PVD). In base allo score sono state definite 3 categorie: - Low <7 punti - Intermediate 8-17 punti - High >17 punti Sulla base di tale score viene definito il percorso diagnostico più adeguato.
Ayerbe et al.  <u><i>Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools</i></u>	Revisione sistematica	Definire strumenti clinici predittivi per la valutazione e di pazienti con dolore toracico	Individui con dolore toracico	Revisione di 12 studi (per un totale di 21953 pazienti) individuati attraverso l'utilizzo delle Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE). Sono state consultate le banche dati Pubmed, Scopus, Embase e Web of Science. I criteri di inclusione sono stati: -Studi legati a pazienti con dolore toracico -Studi che prendono in considerazione come diagnosi CAD -Utilizzo di un'analisi multivariata -L'inclusione di variabili provenienti solo dall'anamnesi, dall'esame fisico o dall'elettrocardiogramma. La qualità degli studi è valutata attraverso lo strumento QUADAS. 3 studi sono stati condotti nella Medicina Territoriale, 6 in Pronto Soccorso e 4 in un reparto di Cardiologia.	/	Le caratteristiche cliniche del dolore toracico, l'età precedenti in anamnesi di patologia cardiovascolare, sesso e alterazioni al ECG sono gli elementi predittivi di CAD riportati all'interno degli studi.

<p>Michael</p> <p><i><u>The Diagnosis of Heart Disease by Clinical Assessment Alone.</u></i></p>	<p>Review</p>	<p>Definire le diverse modalità valutative in pazienti con patologia cardiaca</p>	<p>Individui con patologia cardiaca</p>	<p>Revisione della letteratura. Non vengono indicate all'interno dello studio le modalità di esecuzione</p>	<p>/</p>	<p>L'approccio alla diagnosi cardiaca si basa su un processo a 5 step: storia clinica, esame fisico, ECG, radiografia, test di laboratorio.</p> <p>L'ispezione iniziale dovrebbe comprendere l'aspetto fisico generale, prendendo in considerazione la corporatura, colore e consistenza della cute, la facies, le pulsazioni a livello carotideo, configurazione e pulsazioni a livello del torace, l'addome e gli arti. All'ispezione generale è possibile rilevare l'aspetto classico del "soggetto a tendenza coronarica" (uomo di mezza età/anziano o donna in post menopausa, bassa statura, elevato BMI, vita sedentaria, fumatore, xantomi cutanei e tendinei, xantelasma intorno all'arco corneale, personalità ansiosa) e il segno di Levine. Il paziente può presentarsi pallido, abbondantemente diaforetico a causa della vasocostrizione risultante da un'intensa reazione all'aumento dei livelli di catecolamine. Il distress respiratorio, caratterizzato da dispnea, tachipnea, ortopnea, tosse secca non produttiva e respiro sibilante. L'individuo può avere una sensibilità alterata derivante dall'ipoperfusione cerebrale. Il polso alternante può essere rilevato alla palpazione del polso radiale e rappresenta uno dei segni cardiaci di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro in pazienti con CAD. I pazienti nel corso di un attacco anginoso acuto possono avere tachicardia e ipertensione, ma pressione arteriosa e la frequenza cardiaca aumentano in un infarto miocardico anteriore mentre si riducono durante un infarto miocardico inferiore.</p>
<p>European Society of Cardiology</p>	<p>Linee guida</p>	<p>Revisione delle precedenti linee guida focalizzand</p>	<p>Individui con sindrome coronarica</p>	<p>I membri della Task Force sono stati selezionati dalla ESC, i quali hanno effettuato una</p>	<p>/</p>	<p>La gestione diagnostica del paziente con patologia cardiaca è un continuum costituito da 6 steps, il primo dei quali è costituito dalla valutazione di</p>

<p><u>2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes</u></p>		<p>osi sulle sindromi coronariche e croniche</p>		<p>revisione delle prove pubblicate secondo la politica del Comitato ESC per le linee guida pratiche.</p>	<p>segni e sintomi, seguito dall'analisi di comorbidità e stile di vita e successivamente approfondimenti strumentali. Le caratteristiche legate al discomfort di origine ischemica possono essere divise in 4 categorie: tipologia, localizzazione, durata e relazione con l'esecuzione di uno sforzo e altri fattori allevianti/aggravanti. L'esame fisico è finalizzato all'individuazione di aspetti caratteristici come anemia, ipertensione, disturbi valvolari, ipertrofia cardiaca o aritmia. E' raccomandato anche il calcolo del Body Mass Index, valutare la presenza di patologia vascolari di origine non coronarica (attraverso la palpazione dei polsi periferici, auscultazione delle arterie carotidi o femorali e il calcolo del ankle brachial index) o segni clinici come tosse o rumori polmonari al fine di poter escludere la CAD.</p>
--	--	--	--	---	---

### 3.2. Valutazione critica degli studi inclusi

All'interno di tale revisione, al fine di effettuare una valutazione degli studi inclusi, è stato utilizzato il *CASP (Critical Appraisal Skills Programme)*, strumento per l'analisi sistematica degli studi pubblicati, al fine di valutarne validità e rilevanza.

Il CASP è costituito da 6 elementi valutativi che si differenziano sulla base delle più comuni metodologie di ricerca utilizzate nella letteratura clinica. Questi strumenti si articolano in differenti domande, condividendo la medesima struttura di base. Composta da 3 sezioni:

- **SEZIONE A:** validità dello studio (identificazione del problema di ricerca, pianificazione del disegno sperimentale, fase delle osservazioni);
- **SEZIONE B:** adeguatezza dei risultati (analisi dei dati)
- **SEZIONE C:** rilevanza clinica ed applicabilità dello studio (interpretazione dati, comunicazione risultati)

Ogni questionario è costituito da 10/12 domande. E' necessario che le prime due domande di screening ricevano una risposta affermativa. Le domande di screening forniscono indicazioni su alcuni punti chiave: centralità, chiarezza della domanda di ricerca posta e sua utilità, adeguatezza del metodo di ricerca impiegato nello studio. Queste risposte dovrebbero essere fornite con la sola lettura dell'abstract o della prima pagina.

## CASP REVISIONI SISTEMATICHE

+ Yes

? Can't tell

- No

STUDIO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review.</b>	+	+	+	+	?	I risultati espressi dalla revisione risultano chiari a seguito di un processo di analisi atto a definire sensibilità, specificità e likelihood ratio	E' present e un'elev ata numero sità del campio ne preso in conside razione.	+	+	+
<b>Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools</b>	+	+	+	+	-	I risultati espressi dalla revisione risultano chiari	Assenza di un'analisi statistic a degli elemen ti rilevati all'inter no degli studi	+	+	+

CASP QUALITATIVE RESEARCH (review)

+ Yes

? Can't tell

- No

STUDIO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Evaluation of patients with coronary artery disease	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Excluding heart disease in the patient with chest pain.	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging.	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
The Diagnosis of Heart Disease by Clinical Assessment Alone.	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+

CASP (altri studi)

+ Yes

? Can't tell

**-No**

STUDIO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain.</b>	+	-	-	-	+	+	Nessun paziente ha sviluppato malattia coronarica, infarto miocardico o morte improvvisa nel corso della valutazione e ai follow-up	Ridotta numerosità campionaria	+	-
<b>A Clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease.</b>	+	+	-	-	+	+	Pazienti con un punteggio <7 hanno un LR- <0,1, mentre pazienti che hanno ottenuto un punteggio >18 presentano un LR+ di 8,48	Elevate numerosità campionaria	+	+

### 3.5. Analisi dei risultati degli studi inclusi

La ricerca bibliografica ha determinato l'individuazione di dieci studi (due revisioni sistematiche, una linea guida, cinque revisioni narrative, due studi cross-sectional), si è quindi proceduto alla valutazione degli studi al fine di individuare segni e test clinici utili all'interno del processo di screening e ruled-out in pazienti cui sussiste un'ipotesi di CAD.

Le popolazioni all'interno di tali studi sono eterogenee, due articoli comprendono pazienti con sospetto di CAD, altri due coinvolgono individui con patologia cardiaca e con sindrome coronarica. I restanti studi si rivolgono a persone con dolore toracico, tre dei quali non definendo ulteriormente tale manifestazione clinica, mentre i rimanenti si rivolgono rispettivamente a un sintomo acuto, diffuso e atipico.

Gli studi individuati non presentano il medesimo obiettivo: sei articoli approfondiscono la valutazione del paziente con dolore toracico analizzando le diverse modalità utili al definire una diagnosi (anamnesi, esame fisico, esami di laboratorio, indagini strumentali invasive e non invasive), un articolo analizza l'affidabilità di uno strumento valutativo diagnostico, un articolo indaga l'accuratezza nell'esecuzione della valutazione a letto del paziente, i restanti due studiano la possibilità di sviluppare score predittivi che possano aiutare il clinico a individuare soggetti con elevato rischio di patologia coronarica in atto.

#### *FREQUENZA CARDIACA/IPERTENSIONE*

I segni più frequentemente citati negli studi quali indicatori di sospetto di patologia cardiaca ischemica sono la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, affrontati da cinque articoli (una revisione sistematica, una linea guida, tre review narrative) dei dieci inclusi all'interno della revisione. Nonostante siano maggiormente presenti, non sussiste accordo tra quale alterazione sia presente in caso di CAD: tre studi riportano l'aumento di entrambi i parametri vitali e uno studio riporta come in caso di infarto vi sia una pressione sistolica <100 mmHg (OR 3,6), una pressione diastolica < 60 mmHg (OR 2,5), le quali possono associarsi alla distensione delle vene giugulari (OR 2,4) riscontrabile all'ispezione. *Micheal* invece definisce come un incremento di pressione e frequenza siano imputabili ad un interessamento del muscolo cardiaco nella sua componente anteriore, mentre una riduzione dei due parametri sia indicativo del coinvolgimento della parete inferiore.

### *DOLORABILITA' PARETE TORACICA*

La presenza di dolore alla palpazione della parete toracica viene citata in tre studi dei dieci inclusi nella revisione (due revisioni narrative, una revisione sistematica), in particolare a livello delle articolazioni condrosternali, quale indicatore di origine muscolo-scheletrica della componente algica. *Chun* associa alla palpazione movimenti toracici provocativi riproducibili, legati sia alla componente costale sia a quella vertebrale.

### *IPERLIPIDEMIA*

Una condizione di iperlipidemia viene riportata in tre studi dei dieci inclusi nella revisione (una revisione narrativa, una revisione sistematica, uno studio cross-sectional) quale indicatrice di paziente a maggior rischio di evento ischemico da associare al quadro sintomatologico in atto. Tale elemento si manifesta all'ispezione attraverso l'individuazione, da parte del clinico, di xantomi. Nella revisione sistematica e nello studio cross-sectional tale elemento clinico è inserito all'interno di prediction scores finalizzati a definire il rischio di CAD.

### *BMI*

Il calcolo del BMI è citato in tre studi dei dieci inclusi nella revisione (una revisione sistematica, una revisione narrativa, una linea guida). All'interno degli articoli viene indicato il BMI elevato quale possibile indicatore, al pari dell'iperlipidemia, di maggior rischio di evento ischemico, ma non viene indicato il livello di BMI correlato a tale rischio.

### *VOMITO*

Viene riportato all'interno di due studi dei dieci inclusi (una revisione sistematica, una revisione narrativa). All'interno dei due articoli il vomito si associa alla nausea lamentata dal paziente; inoltre, nella revisione narrativa viene riportato come tale segno si associ fortemente a un infarto miocardico acuto (OR 3,5).

### *PROVOCAZIONE CON ATTIVITA' FISICA*

La possibilità di riprodurre/esacerbare la sintomatologia riportata dal paziente attraverso l'esecuzione di un'attività viene indicata da due studi dei dieci inclusi nella revisione (una revisione narrativa, uno studio cross-sectional). All'interno della revisione narrativa si indica la

necessità di utilizzare uno stress standard, quale per esempio la cyclette, il tapis roulant o l'esercizio dei due gradini di Master.

### *AUSCULTAZIONE CARDIACA*

Segni rilevati nel corso dell'auscultazione del muscolo cardiaco vengono presi in esame in uno studio dei dieci inclusi (una revisione narrativa), in particolare viene indicato che il 46% dei pazienti con CAD presentano suoni di riempimento diastolico anormali. Prendendo in considerazione pazienti con sindromi dolorose toraciche, la presenza di tali reperti ha fornito il 90% di probabilità di effettuare una diagnosi accurata di aterosclerosi coronarica sottostante.

### *POLSO ALTALENANTE*

La rilevazione di un polso definito "altalenante" a livello radiale viene indicato in uno studio dei dieci inclusi nella revisione (una revisione narrativa), il quale indica una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro in paziente con Coronary Artery Disease.

### *DISTRESS RESPIRATORIO*

La manifestazione di distress respiratorio viene indicata in uno studio dei dieci inclusi (una revisione narrativa). Il distress si presenta caratterizzato da dispnea, tachipnea e tosse secca non produttiva.

### *PALLORE*

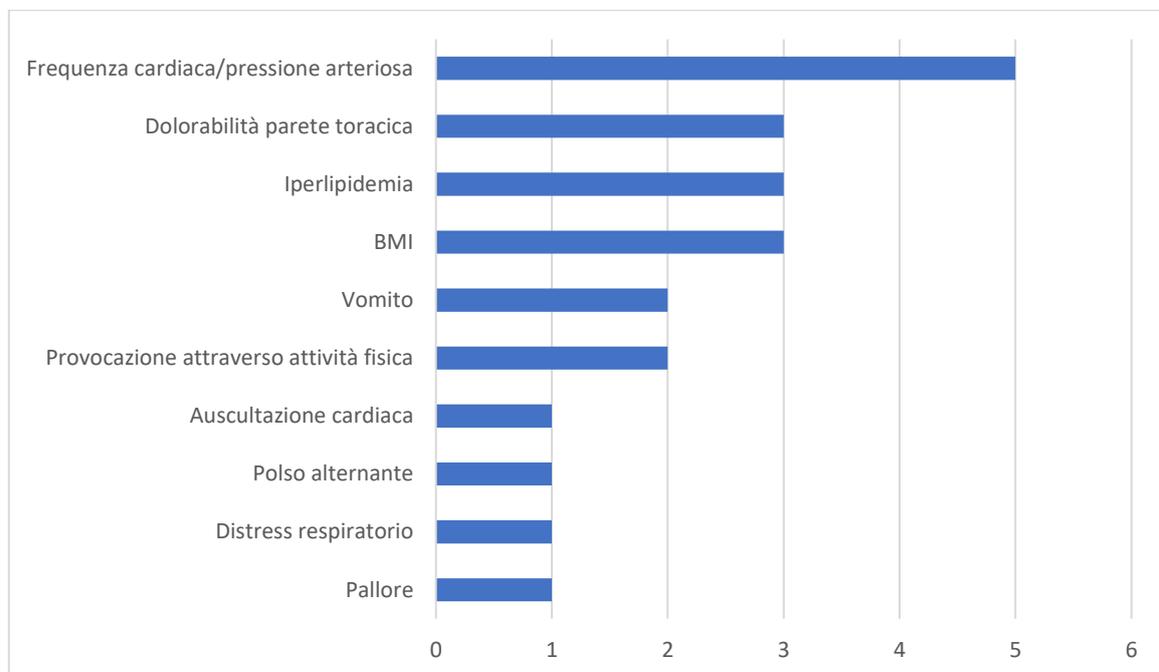
La presenza di pallore viene riportata in uno studio dei dieci inclusi nella revisione (una revisione narrativa). Spesso tale segno, in pazienti con patologia coronarica, si associa a cianosi a livello delle labbra e del letto ungueale, a causa della ridotta perfusione periferica.

## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

### 4.1 Discussione dei risultati

Le Coronary Artery Disease possono essere sospettate, come altre patologie di competenza non riabilitativa, a partire dalla raccolta di elementi anamnestici e clinici in pazienti con dolore toracico. A seguito della revisione della letteratura eseguita all'interno di tale revisione, le caratteristiche maggiormente riportate, in termini di segni e test clinici, predittori di patologia cardiaca coronarica, sono: l'alterazione di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, iperlipidemia, BMI, vomito e la modifica della sintomatologia algica attraverso l'attività fisica.

La caratteristica più utile al fine di poter escludere l'origine cardiaca del dolore toracico è la dolorabilità alla palpazione della parete toracica.



All'interno di tutti gli articoli viene riportata la criticità nell'individuazione di elementi clinici utili al definire la condizione sintomatologica riportata dal paziente.

Analizzando nel dettaglio gli aspetti più frequentemente ripresi in letteratura emerge come al loro interno vi sia una scarsa delineazione, la quale si ripercuote sulla possibilità di utilizzo all'interno del contesto clinico.

In merito a frequenza cardiaca e pressione gli studi sono concordi nell'individuare la presenza di un'alterazione, ma differiscono su quale sia indicativa di patologia a carico della componente coronarica, infatti tre studi riportano un incremento dei parametri vitali, uno la diminuzione e

l'ultimo correla la loro modifica alla componente cardiaca interessata dall'evento ischemico in atto.

In tre studi viene citata la presenza di xantomi, i quali costituiscono la manifestazione clinica rilevabile all'ispezione di uno stato iperlipidemia sistemico, si associano però a diversi tipi di iperlipidemie e conseguenti patologie. Quando invece si fa riferimento al BMI non vengono fornite indicazioni in merito alla correlazione tra rischio di patologia coronarica all'incremento di tale indice.

Nelle precedenti revisioni sistematiche analoghe in termini di quesito di ricerca, la valutazione dei pazienti con sospetta CAD si è concentrata su studi basati nei dipartimenti di emergenza, reparti di cardiologia e nella medicina territoriale. La maggior parte degli studi inseriti nella revisione non si focalizzano sull'esame fisico del paziente per analizzano anche metodiche di valutazione del paziente con dolore toracico legate a esami di biomarcatori, imaging o indagini invasive, ma tutti indicano l'importanza di segni e sintomi all'interno del ragionamento clinico al fine di migliorare la prognosi del paziente e ridurre i costi.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia riconosce che la valutazione attraverso metodiche non invasive, basato sull'imaging e impairment per CAD ha sensibilità e specificità di circa l'85 %.

## **4.2 Limiti della revisione**

Vengono riportati i principali limiti presenti all'interno di tale revisione sistematica:

- La selezione degli studi e la seguente analisi è stata svolta da un singolo autore (FA).
- Non è stato sviluppato un protocollo prima dell'inizio del lavoro di revisione della letteratura
- Vi è un ridotto numero di articoli in letteratura che analizzino il quesito di partenza
- Gli studi che approfondiscono maggiormente il quesito della revisione sono quelli con la qualità metodologica più bassa.
- La revisione non è stata sviluppata tenendo conto dell'opinione degli esperti e tesi universitarie.

### **4.3 Implicazione per future ricerche**

Nonostante le patologie cardiache a carattere ischemico presentino un'elevata prevalenza e si associno a elevati costi sanitari, è presente una carenza di studi in letteratura in merito agli elementi clinici che possano venirci in aiuto nell'effettuare screening in presenza di dolore toracico. E' necessario un incremento di studi primari e secondari, eseguiti adeguatamente da un punto di vista metodologico.

Dalla letteratura disponibile emerge come per la maggior parte di segni/test clinici non siano presenti proprietà psicometriche ed essi trovino uno spazio ridotto all'interno dei prediction scores sviluppati, pertanto bisognerebbe approfondire la ricerca relativa all'esame fisico nei pazienti con dolore toracico per migliorare il processo di screening e ruled-out di patologia coronarica.

## CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

Gli elementi clinici osservati all'interno di tale revisione sistematica possono essere utilizzati per il corretto management di pazienti con dolore toracico e sospetto di patologia coronarica sottostante da parte dei professionisti sanitari responsabili di un primo accesso.

All'interno degli studi presenti in letteratura emerge la necessità analizzare gli aspetti presenti all'esame fisico (segni e testi clinici) avendo precedentemente approfondito la componente anamnestica e sintomatologica riportata dal paziente.

Proprio per tale ragione, nel corso degli ultimi anni, la letteratura si è maggiormente concentrata sullo sviluppo di Prediction Scores, prediligendoli rispetto all'individuazione di singole caratteristiche cliniche, al fine di migliorarne l'accuratezza; tuttavia, nonostante le buone prestazioni di alcuni tra questi strumenti, nessuno di loro può definire con certezza la presenza di una Coronary Artery Disease sottostante.

Tutti gli studi sono concordi nell'indicare come il giudizio del professionista sanitario rimanga un elemento essenziale per la decisione clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ottani F, Binetti N, Casagrande I, Cassin M, Cavazza M, Grifoni S, Lenzi T, Lorenzoni R, Sbrojavacca R, Tanzi P, Vergara G. Percorso di valutazione del dolore toracico. Valutazione dei requisiti di base per l'implementazione negli ospedali italiani. *G Ital Cardiol* 2009; 10(1):46-63
2. Geysler 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
3. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, de Blaeij N, Aerts M, Knottnerus JA, 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.
4. Goodman CC, Heck J, Lazaro RT. *Differential Diagnosis for physical therapist, Screening for referral*, 6th edition. Elsevier 2018.
5. 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.
6. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. *European cardiovascular disease statistics 4th edition 2012: EuroHeart II*. *Eur Heart J* 2013; 34:3007-13
7. Kochanek KD, Xu J, Murphy S, Miniño A, Kung H. Deaths: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2013 May 8;61(4):1-117.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey R, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh B, Svitil P, Martine Gilard, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax J. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020 Jan 14;41(3):407-477.
9. Malakar A, Choudhury D, B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. Review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2019 Aug;234(10):16812-16823
10. PRISMA. PRISMA Statement. Available at: <http://www.gimbe.org/pagine/926/it/prisma-statement>. Accessed April 4, 2016.

11. Gorlin R. Evaluation of patients with coronary artery disease. *Progress in Cardiovascular Diseases.*, 1972; 14(4): 331-340
12. Hackshaw B. Excluding heart disease in the patient with chest pain. *The American Journal of Medicine.*, 1992; 92(5A): 46-51
13. Kerns J. Haub T. Ontanarosa P. Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain. *Annals of Emergency Medicine.*, 1993; 22(5): 794-798
14. Gruettner J. Henzler T. Sueselbeck T. Fink C. Borggreffe M. Walter T. Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging. *European Journal of Radiology.*, 2012; 81(12): 3663-3668
15. Alderwish E. Schultz E. Kassam Z. Poon M. Coplan N. Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging. *Reviews in Cardiovascular Medicine.*, 2019; 20(4): 231-244
16. Akita Chun A. McGee S. Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *American Journal of Medicine.*, 2004; 117(5): 334-343
17. Yang Y. Chen L. Yam Y. Achenbach S. Al-Mallah M. Berman D. Budoff M. Cademartiri F. Callister T. Chang H. Cheng V. Chinnaiyan K. Cury R. Delago A. Dunning A. Feuchtner G. Hadamitzky M. Hausleiter J. Karlsberg R. Kaufmann P. Kim Y. Leipsic J. Labounty T. Lin F. Maffei E. Raff G. Shaw L. Villines T. Min J. Chow B. A Clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular Imaging.*, 2015; 8(4): 427-434
18. Ayerbe L. González E. Gallo V. Coleman C. Wragg A. Robson J. Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools. *BMC Cardiovascular Disorders.*, 2016; 16(1): 1-9
19. Michael A. The Diagnosis of Heart Disease by Clinical Assessment Alone. *Current Problems in Cardiology.*, 2001; 26(5): 290-379
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey R, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh B, Svitil P, Martine Gilard, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax

J. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020 Jan 14;41(3):407-477.

- 21 Baglioni C, Battagliese G, Berenci E, Candi V, Carlucci S, Iaciancio M, Luppino O, Mancini A, Marianelli S, Russo D, Smimmo L, Buonanno C. IL CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME (CASP) UNO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA. *Cognitivismo clinico* 2009; 6,2 229.236
- 22 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34:2949–3003.
- 23 Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA*. 1998;280: 1256–63.
- 24 Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;342: 1187–95.
- 25 Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ*. 2010;182:1295–300.
- 26 Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344,345.
- 27 Sanchez M, Lopez B, Bragulat E, Gomez-Angelats E, Jimenez S, Ortega M. Triage flowchart to rule out acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2007;25 :865–72.
- 28 Bjork J, Forberg JL, Ohlsson M, Edenbrandt L, Ohlin H, Ekelund U. A simple statistical model for prediction of acute coronary syndrome in chest pain patients in the emergency department. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:28.
- 29 Sox Jr HC, Hickam DH, Marton KI, Moses L, Skeff KM, Sox CH. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of primary care and referral practices. *Am J Med*. 1990;89:7–14.
- 30 Gencer B, Vaucher P, Herzig L, Verdon F, Ruffieux C, Bosner S. Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: a clinical prediction score. *BMC Med*. 2010;8:9.

- 31 . Tierney WM, Roth BJ, Psaty B, McHenry R, Fitzgerald J, Stump DL. Predictors of myocardial infarction in emergency room patients. *Crit Care Med.* 1985;13:526–31.
- 32 Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, Hartman JA, Van der Does E, Van Loenen E. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction. Evaluation of previously developed algorithms and new proposals. *Eur Heart J.* 1995;16:325–32.
- 33 Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med.* 2002; 9:203–8.
- 34 Bassan R, Pimenta L, Scofano M, Soares JF. Accuracy of a neural diagnostic tree for the identification of acute coronary syndrome in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Crit Pathw Cardiol.* 2004;3:72–8.
- 35 Sekhri N, Feder GS, Junghans C, Eldridge S, Umaipalan A, Madhu R. Incremental prognostic value of the exercise electrocardiogram in the initial assessment of patients with suspected angina: cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2240.

# ALLEGATI

# **CASP (Critical Appraisal Skills Programme)**

## **CASP 1**

### **SEZIONE A: Are the results of the review valid?**

1. Did the review address a clearly focused question?
2. Did the authors look for the right type of papers?
3. Do you think all the important, relevant studies were included?
4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

### **SEZIONE B: What are the results?**

6. What are the overall results of the review?
7. How precise are the results?

### **SEZIONE C: Will the results help locally?**

8. Can the results be applied to the local population?
9. Were all important outcomes considered?
10. Are the benefits worth the harms and costs?

## **CAPS 2**

### **SEZIONE A: Are the results valid?**

1. Was there a clear statement of the aims of the research?
2. Is a qualitative methodology appropriate?
3. Was the research design appropriate to address the aims of the research?
4. Was the recruitment strategy appropriate to the aims of the research?
5. Was the data collected in a way that addressed the research issue?
6. Has the relationship between researcher and participants been adequately considered?

### **SEZIONE B: What are the results?**

7. Have ethical issues been taken into consideration?
8. Was the data analysis sufficiently rigorous?
9. Is there a clear statement of findings?

### **SEZIONE C: Will the results help locally?**

10. How valuable is the research?

## **CASP 3**

### **SEZIONE A: Are the results of the trial valid?**

1. Was there a clear question for the study to address?

2. Was there a comparison with an appropriate reference standard?
3. Did all patients get the diagnostic test and reference standard?
4. Could the results of the test have been influenced by the results of the reference standard?
5. Is the disease status of the tested population clearly described?
6. Were the methods for performing the test described in sufficient detail?

**SEZIONE B: What are the results?**

7. What are the results?
8. How sure are we about the results? Consequences and cost of alternatives performed?

**SEZIONE C: Will the results help locally?**

9. Can the results be applied to your patients/the population of interest?
10. Can the test be applied to your patient or population of interest?