



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?

Candidata:

Dott.ssa Ft. Nadia Cipolla

Relatore:

Dott.ssa Mag.le Emy Pistola

ANNO ACCADEMICO
2019/2020

INDICE

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Dolore toracico: definizione	5
1.2 <i>Screening for referral</i>	5
1.3 <i>Coronary Artery Disease</i>	6
1.4 Finalità della revisione	7
2. MATERIALI E METODI	8
2.1 I quesiti clinici e le banche dati analizzate.....	8
2.2 Parole chiave utilizzate.....	8
2.3 Le stringhe di ricerca	9
2.3.1 Pubmed.....	9
2.3.1.1 Ricerca avanzata.....	9
2.3.1.2 <i>Clinical Queries</i>	10
2.3.2 Cochrane	11
2.4 Selezione degli studi.....	11
2.4.1 Criteri di eleggibilità.....	11
2.4.2 Criteri di inclusione	12
2.4.3 Criteri di esclusione	12
2.4.4 Raccolta dati.....	12
3. RISULTATI	13
3.1 Selezione degli articoli e <i>Flow Chart</i>	13
3.2 Articoli esclusi.....	15
3.3 Articoli inclusi	18
3.4 Valutazione del <i>Risk of Bias</i>	41
4. DISCUSSIONE	43
4.1 Sintesi dei risultati	43

4.1.1 Indicatori anamnestici e sintomatologici: quali sono rilevanti e quanto sono accurati?	43
4.1.2 <i>Prediction rules e screening tools</i> : come sono composti e quanto sono accurati?	48
4.2 Riscontro nella pratica clinica	52
4.3 Qualità metodologica	53
4.4 Limite dello studio	55
5. CONCLUSIONI	57
BIBLIOGRAFIA	58
APPENDICE A	62
<i>Risk of Bias tool: Quadas-2</i>	62
<i>Risk of Bias tool: AMSTAR II</i>	64
APPENDICE B	65
Questionario: Zwartkruisa (2020)	65

ABSTRACT

Introduzione. Il dolore toracico è una delle più frequenti cause di accesso al Pronto Soccorso (2-5%) e al Medico di Medicina Generale (1%). In questi pazienti, le patologie cardiovascolari hanno una prevalenza rispettivamente del 54% e del 13%. Le *Coronary Artery Disease* (CAD), causa di morte più comune nella popolazione adulta in Europa, sono condizioni di inefficacia attività contrattile del tessuto miocardico legata ad inadeguato apporto ematico che richiedono la presa in carico da parte dello specialista.

Obiettivi. Individuare e definire quali elementi anamnestici e sintomatologici riferiti dal paziente siano utili all'interno della pratica clinica fisioterapica al fine di riconoscere quali pazienti con dolore toracico necessitano di *referral* per sospetta CAD.

Materiali e metodi. Revisione sistematica della letteratura condotta secondo le linee guida del *PRISMA statement*; la ricerca, svolta tra ottobre 2020 e marzo 2021, è avvenuta utilizzando le banche dati Medline e Cochrane Library. Sono stati inclusi studi *cross-sectional*, revisioni sistematiche, linee guida scritti in lingua italiana o inglese, con *full text* reperibile, senza restrizioni circa l'anno di pubblicazione e lo *status* di pubblicazione. Al termine del processo di *screening* sono stati inclusi 15 articoli. Il *Risk of Bias* è stato analizzato impiegando due strumenti per valutare la qualità metodologica degli studi: AMSTAR II per le revisioni, Quadas-2 per gli studi osservazionali.

Risultati. I principali indicatori di CAD derivanti dalla raccolta anamnestica sono: età avanzata, sesso maschile, dolore con caratteristiche di angina (dolore al petto/dorso, che si aggrava con lo sforzo fisico o stress emotivo e che si allevia con il riposo e la nitroglicerina), presenza di fattori di rischio cardiovascolari tipici (fumo, ipertensione, ipercolesterolemia, storia familiare di patologie cardiovascolari), diabete mellito. I livelli di accuratezza di queste variabili prese singolarmente non sono altamente significativi, tuttavia alcuni autori hanno creato delle *prediction rules* con alti valori di sensibilità (>86%) e valore predittivo negativo (>97%) utili a identificare chi tra i pazienti con dolore toracico ha un basso rischio di CAD. Questi strumenti analizzano informazioni recuperabili dall'anamnesi, ma quattro *tools* su cinque prevedono anche la valutazione palpatoria.

Conclusioni. L'utilizzo di queste *prediction rules* permette di effettuare un corretto procedimento di *screening for referral* per patologia coronarica, pertanto data la loro semplice applicabilità dovrebbero essere impiegate anche nella pratica clinica fisioterapica.

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^a 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, sconosciute; 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 disturbi 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 quali elementi anamnestici e sintomi riferiti dal paziente siano utili all'interno della pratica clinica fisioterapica al fine di effettuare un adeguato *screening* e *management* di pazienti con CAD in presenza di tale problematica.

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 (10). 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 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 al quesito clinico 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 un quesito relativo 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 nella Tabella n. 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.

Tabella n. 1 – Modello PIRO

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

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.

La stringa di ricerca è stata lanciata 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.

2.3.1.1 Ricerca avanzata

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.

Tabella n. 2 – Formazione della stringa di ricerca secondo il modello PIRO

	<i>Population</i>	<i>Index test</i>	<i>Reference standard</i>	<i>Outcomes</i>
MeSH Terms	chest pain	symptom assessment clinical decision- making	diagnostic techniques, cardiovascular	coronary artery disease coronary disease
Free words	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 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 nel riquadro 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)

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". Nel riquadro 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)

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 sistematiche, 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 un revisore (N.C.), con supervisione di un secondo revisore (E.P.). 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.

3. RISULTATI

I risultati ottenuti tramite l'analisi della ricerca sui database sopradescritti, ha prodotto la selezione di 15 articoli che hanno soddisfatto i criteri di inclusione della presente revisione sistematica. Successivamente è stata analizzata la qualità metodologica degli articoli inclusi. Il processo di selezione è descritto nella *flowchart* riportata nel paragrafo 3.1.

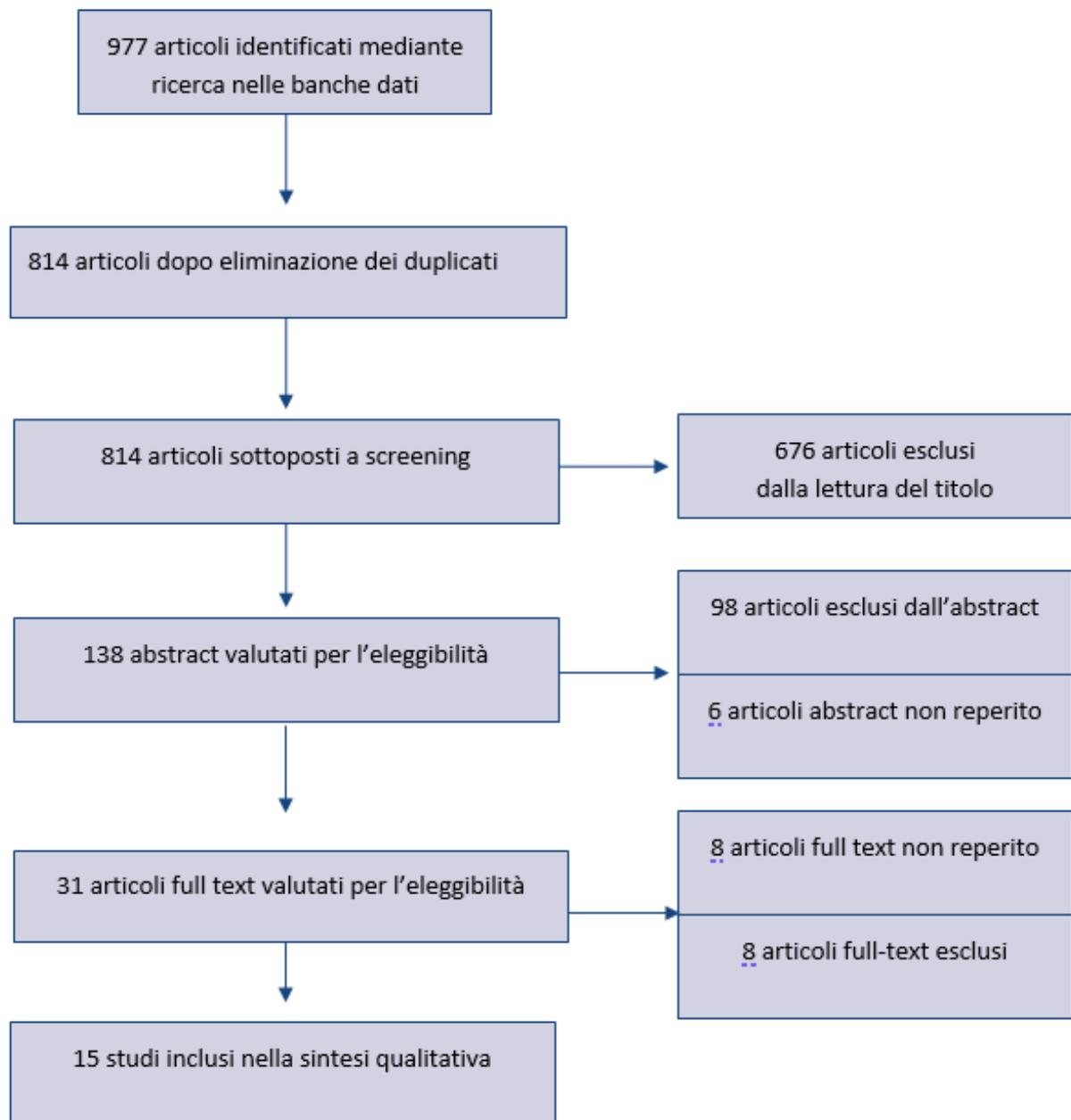
3.1 Selezione degli articoli e *Flow Chart*

Le stringhe di ricerca hanno prodotto un totale di 977 risultati. Usando il motore di ricerca *Mendeley* sono stati eliminati i duplicati (163 articoli): si sono ottenuti 814 articoli, i quali sono stati sottoposti a *screening*, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione sopra citati, secondo le seguenti modalità:

- eliminazione di 676 articoli dopo lettura del solo titolo;
- lettura dell'*abstract* dei restanti 138 articoli;
- eliminazione di 98 articoli dopo lettura dell'*abstract* e di 6 articoli in quanto mancanti di *abstract*;
- lettura del *full text* dei 31 articoli rimanenti;
- eliminazione di 8 articoli dopo lettura del *full text* e di 8 articoli dei quali non è stato possibile reperire il *full text*.
- i rimanenti 15 articoli sono stati inclusi nella revisione.

Al termine del processo di selezione sono stati, pertanto, inclusi 15 articoli: 9 studi osservazionali e 6 revisioni.

Nella *flowchart* di seguito riportata, sono stati esposti tutti i passaggi di *screening*.



3.2 Articoli esclusi

In seguito al processo di *screening* sono stati individuati 31 potenziali articoli. 16 *papers* sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: per 8 articoli non si è stati in grado di reperire il *full text*, mentre 8 articoli sono stati esclusi in seguito alla lettura del *full text*. Nella Tabella n. 3 sono riportati gli 8 articoli dei quali è stato letto il *full text* e che non sono stati inseriti all'interno della revisione, esplicitando, per ciascun articolo, il motivo dell'esclusione.

Tabella n. 3 - Articoli esclusi in seguito a lettura del *full text*

Dati bibliografici e tipologia di studio	Motivo di esclusione
<p>Vallelonga F, Carbone F, Benedetto F et al.</p> <p>Accuracy of a Symptom-Based Approach to Identify Hypertensive Emergencies in the Emergency Department</p> <p>Journal of clinical medicine 2020 Jul; 9(7):2201</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo</p>	<p>Nell'articolo vengono analizzate in maniera generale tutte le emergenze ipertensive (sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco acuto, dissezione aortica, ictus ischemico o emorragico, attacco ischemico transitorio, encefalopatia ipertensiva, ipertensione maligna con o senza microangiopatia, insufficienza renale progressiva).</p> <p>Non vengono analizzate nello specifico le CAD.</p> <p>Non c'è possibilità di reperire le analisi statistiche differenziate per problematica.</p> <p>Inoltre, non vengono definiti gli strumenti impiegati come <i>reference standard</i>.</p>
<p>Naoum C, Berman D, Ahmadi A et al.</p> <p>Predictive Value of Age- and Sex-Specific Nomograms of Global Plaque Burden on Coronary Computed Tomography Angiography for Major Cardiac Events</p> <p>Circ Cardiovasc Imaging 2017 Mar;10(3):e004896</p> <p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>Lo studio aveva come obiettivi lo sviluppo di nomogrammi età - e sesso - specifici in base al numero di segmenti coronarici con aterosclerosi (SIS%) senza distinzione di gravità della stenosi, utilizzando i dati della angio-TAC coronarica.</p> <p>Altro obiettivo era quello di Valutare la relazione tra SIS% e i principali eventi avversi cardiovascolari (MACE).</p> <p>Tuttavia, non sono state svolte ulteriori indagini per poter applicare il nomogramma sviluppato come strumento di rischio per guidare il processo clinico decisionale clinico in aggiunta alla valutazione dei fattori di rischio.</p>
<p>Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A et al.</p> <p>Relation of Severity of Symptoms to Transient Myocardial Ischemia and Prognosis in Unstable Angina</p> <p>J Am Coll Cardiol 1995 Mar;25:597-604</p> <p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>Lo studio è stato escluso in quanto il campione preso in esame è costituito da soggetti con angina instabile e non soggetti con dolore toracico. Lo studio effettua una valutazione prognostica dell'angina, analizzando caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche ed angiografiche che possono predire l'evoluzione dell'angina stessa. Pertanto, non sono state analizzate informazioni utili agli specialisti per poter identificare quali soggetti con dolore toracico potessero avere una CAD.</p>

<p>Cullen L, Greenslade J, Than M et al.</p> <p>The new Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: an external validation study</p> <p>Am J Emerg Med 2014 Feb;32(2):129-134</p> <p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>Lo studio compie una validazione esterna della nuova Vancouver Chest Pain Rule senza specificare gli <i>items</i> presi in considerazione dalla <i>prediction rules</i> e senza esplicitare i calcoli, esprimendo unicamente di aver riscontrato risultati simili alla coorte originaria. Il secondo obiettivo dello studio, ovvero valutare la accuratezza diagnostica utilizzando dosaggi di troponina sensibili o altamente sensibili, non rientra nell'obiettivo della attuale revisione.</p>
<p>Dalal J, Jain A</p> <p>Chronic stable angina pectoris. Risk stratification and treatment</p> <p>Postgrad Med 1992 Mar;91(4):165-177</p> <p>Review</p>	<p>La popolazione analizzata nello studio è formata da soggetti aventi <i>angina pectoris</i> già diagnosticata. Lo studio cita solamente l'importanza della raccolta anamnestica alla ricerca di fattori di rischio cardiovascolari, senza esplicitare quali siano maggiormente correlati a CAD. Per l'aspetto di valutazione del rischio, come primo approccio gli autori si affidano maggiormente alla valutazione clinica ed all'esame ECG, alle quali potranno seguire ulteriori procedure diagnostiche ed esami.</p>
<p>Gorlin R</p> <p>Evaluation of Patients With Coronary Artery Disease</p> <p>Progress in Cardiovascular Diseases 1972 Jan; 14(4):331-340</p> <p>Review</p>	<p>Lo studio fornisce una descrizione delle modalità di valutazione per i pazienti con CAD, tuttavia non fornisce informazioni specifiche riguardo la storia clinica e la presentazione sintomatologica. Gli unici elementi descritti sono le caratteristiche del dolore toracico (dolore che si irradia in più di un sito oltre la parete toracica, la triade dell'angina [dolore a riposo, durante l'atto di mangiare e che sveglia il paziente durante il sonno]) e il fatto che la compresenza di questa triade con l'angina da sforzo comporta una probabilità del 90% che la CAD sia diffusa (coinvolgimento di 2-3 vasi principali). Inoltre, non viene esplicitato da quale tipologia di studi sono state estrapolate le informazioni riportate.</p>
<p>Winters M, Katzen S</p> <p>Identifying Chest Pain Emergencies in the Primary Care Setting</p> <p>Prim Care Clin Office Pract 2006;33(3):625-642</p> <p>Review</p>	<p>Lo studio compie una panoramica delle condizioni emergenziali che i pazienti con dolore toracico possono manifestare quando si presentano al pronto soccorso. Per quanto riguarda la sindrome coronarica acuta, vengono riportati i principali elementi utili per fare diagnosi (sintomatologia, fattori di rischio, esame obiettivo e ECG) e come procedere col trattamento. La presentazione clinica e i fattori di rischio riportati sono: senso di oppressione al petto, di difficile localizzazione, che si irradia al braccio sinistro, associato a dispnea, che si allevia con il riposo o con la somministrazione di nitroglicerina; età sopra i 65 anni, sesso</p>

	<p>maschile, uso di sigarette, ipertensione, dislipidemia e diabete mellito.</p> <p>Vengono citate anche descrizioni non tipiche di dolore toracico (bruciore, "bruciore di stomaco", nodo al centro del petto, nodo alla gola, sensazione simile a una banda sul petto), altri sintomi atipici associati (sudorazione, vomito, quasi sincope, fatica) e fattori di rischio non cardiovascolari (Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide e HIV).</p> <p>Inoltre, non viene esplicitato da quale tipologia di studi sono state estrapolate le informazioni riportate.</p>
<p>Akrama K, O'Donnell R, King S et al.</p> <p>Influence of symptomatic status on the prevalence of obstructive coronary artery disease in patients with zero calcium score</p> <p>Atherosclerosis 2009;203(2):533–537</p> <p>Studio osservazionale retrospettivo</p>	<p>Lo scopo dello studio è quello di indagare la prevalenza e la distribuzione della gravità della CAD in base alla sintomatologia e alla presenza o meno di calcio coronarico (CAC). Pertanto, gli autori hanno scelto come <i>index test</i> il valore del CAC, il quale viene impiegato, insieme alla sintomatologia riportata dal paziente, per predire la gravità della CAD.</p> <p>Riguardo la sintomatologia, in questo studio viene effettuata una distinzione sulla base della classificazione Diamond-Forrester (tre caratteristiche: dolore toracico retrosternale di qualità tipica; esacerbato da stress fisico o emotivo; alleviato da nitrati e/o riposo in meno di 10 min).</p> <p>I pazienti con angina tipica e dolore toracico atipico sono stati classificati come sintomatici, quelli con dolore toracico non cardiaco o senza alcun sintomo sono stati classificati come asintomatici.</p>

3.3 Articoli inclusi

Nella Tabella n. 4 vengono descritti gli articoli selezionati; nelle varie colonne vengono riportati i dati relativi all'autore, titolo ed anno di pubblicazione degli studi, disegno di studio, obiettivi, popolazione, risultati, conclusioni ed infine le note del revisore.

Tabella n. 4 – Articoli inclusi nella revisione

Dati bibliografici		Tipologia di studio	Obiettivo	Popolazione	Materiali e metodi	Risultati	Note del revisore
1	<p>Yang Y, Chen L, Yam Y et al.</p> <p>A clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease</p> <p>JACC Cardiovasc Imaging 2015 Apr;8(4):427-434</p>	<p>Studio osservazionale <i>cross-sectional</i></p>	<p>Sviluppare un modello clinico che identifichi i pazienti con e senza rischio elevato di CAD.</p>	<p>Pazienti di età >18 anni sottoposti ad angio-TC coronarica per sospetto CAD. Esclusi i pazienti con CAD documentata, storia di infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica, trapianto cardiaco, patologie cardiache congenite.</p> <p><i>Derivation cohort:</i> 24.251 soggetti.</p> <p><i>Validation cohort:</i> 7.333 soggetti.</p>	<p>Analisi retrospettiva sui dati derivanti dal database internazionale nel periodo dal 2005 al 2009.</p> <p>Sono stati analizzati dati anamnestici e risultati di laboratorio.</p> <p>Sono state escluse le variabili relative a patologie cerebrovascolari. Sono state incluse le seguenti variabili: età, sesso, dolore toracico, diabete, fumatore attuale, storia familiare di patologie cardiovascolari, ipertensione, indice di massa corporea, iperlipidemia e storia di</p>	<p>Le variabili età, sesso, dolore toracico, diabete, fumatore attuale, storia familiare di patologie cardiovascolari, ipertensione, iperlipidemia e storia di patologia vascolare periferica sono associate con alto rischio CAD.</p> <p>È stata stilata una <i>check-list</i> assegnando un punteggio ad ogni variabile per stratificare il rischio in tre categorie: basso (≤ 7 punti), intermedio (8-17 punti), alto (≥ 18 punti).</p> <p>I pazienti con basso rischio hanno un alto valore predittivo negativo (99,7%) e un valore molto basso per <i>likelihood ratio</i> negativo ($< 0,1$) per CAD ad alto rischio. Al contrario, i pazienti assegnanti alla categoria alto rischio hanno un alto valore di</p>	

					<p>patologa vascolare periferica.</p> <p>La probabilità pre-test di una CAD ostruttiva è stata calcolata tenendo in considerazione età, sesso e tipo di dolore toracico utilizzando il modello Diamond-Forrester aggiornato.</p> <p>I pazienti sono stati inseriti in categorie in base alla presenza o assenza di CAD ad alto rischio basandosi sull'immagine anatomica.</p>	<p>specificità (99,3%) e un alto <i>likelihood ratio</i> positivo (8,48).</p>	
2	<p>Lansky A, Elashoff M, Ng V et al.</p> <p>A gender-specific blood-based gene expression score for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients: Results of the</p>	<p>Studio osservazionale</p>	<p>Valutare l'accuratezza diagnostica di presentazione sintomatologica, risultati di test non invasivi, punteggio dell'espressione genica nell'identificare CAD ostruttiva in accordo al sesso.</p>	<p>1.160 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica per sospetto CAD. Sono stati inclusi soggetti di età >20 anni, storia di dolore toracico, angina stabile, sintomi che suggeriscono infarto miocardico, angina instabile, o soggetti asintomatici con alto rischio CAD.</p>	<p>Analisi retrospettiva effettuata su dati raccolti tra giugno 2007 e aprile 2009.</p> <p>Le variabili indipendenti analizzate sono: età, sesso, angina tipica, iperlipidemia, ipertensione, interazione età/sesso, scintigrafia miocardica, punteggio dell'espressione genica (GES).</p>	<p>Per entrambi i sessi, la presenza e severità del disturbo è caratterizzata da un'età maggiore, ipertensione e dislipidemia.</p> <p>Negli uomini: i sintomi tipici di dolore toracico si associano ad un incremento del doppio della percentuale di CAD ostruttiva (P =0,002), ad un aumento significativo del numero di lesioni, aumento della percentuale massima del diametro della stenosi (P <0,001).</p>	

	<p>Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) Trial</p> <p>American Heart Journal 2012 May;164(3):320-326</p>			<p>Esclusi i pazienti con CAD nota o storia di infarto miocardico, scompenso cardiaco di classe III o IV, frazione di eiezione ventricolo sinistro <35%, stenosi severa della valvola, infezioni sistemiche, note patologie reumatologiche, autoimmuni o ematologiche, trapianto d'organo, sottoposti negli ultimi due mesi a immunosoppressioni , chemioterapia, trasfusione, pazienti diabetici.</p>		<p>Nelle donne: nessun sintomo né tipico né atipico è associato con un incremento significativo di qualsiasi delle misure del CAD. La presentazione dei sintomi è utile nell'identificare una CAD ostruttiva nei soggetti uomini, ma non sono utili nel predire CAD nelle donne.</p>	
3	<p>Zwartkruisa V, Groenewegenb A, Rutten F et al.</p> <p>Proactive screening for symptoms: A simple method to improve early detection of unrecognized cardiovascular</p>	<p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>Studiare il valore diagnostico dei sintomi e sviluppare un questionario conciso per l'individuazione di fibrillazione atriale (FA), insufficienza cardiaca (IC) e CAD non riconosciute nella popolazione adulta generale e nei</p>	<p>100.311 soggetti di età maggiore o uguale a 40 anni, partecipanti al Lifelines Cohort Study (studio di coorte multidisciplinare e prospettico, basato sulla popolazione del Nord dei Paesi Bassi che esamina la</p>	<p>Sono stati definiti tre <i>outcome</i>: FA non riconosciuta, IC non riconosciuta e CAD non riconosciuta. Nello specifico, il quadro di CAD non riconosciuta è definito tale in quei soggetti che non hanno riportato nel questionario basale un precedente infarto</p>	<p>Al basale, la patologia cardiovascolare (CVD) precedentemente diagnosticata era presente in 3.856 individui (3,8%): FA 841 soggetti (0,8%); IC 991 soggetti (1,0%); CAD 2.693 soggetti (2,7%). Al <i>follow-up</i>, la patologia cardiovascolare non riconosciuta è stata identificata in 1.325 partecipanti (1,3%): 131 (0,1%) avevano FA non</p>	

	<p>disease in primary care. Results from the Lifelines Cohort Study</p> <p>Prev Med 2020 May;138:10614</p>		<p>pazienti con broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) e/o diabete mellito di tipo2 (DMT2).</p> <p>Il questionario non è da intendersi come strumento di <i>screening</i> autonomo, ma come uno strumento per preselezionare i pazienti che non avrebbero dovuto sottoporsi a ulteriori <i>screening</i>, pertanto si è preferita un'alta sensibilità ($\pm 90\%$) al fine di ridurre al minimo il numero di falsi negativi.</p>	<p>salute e i comportamenti correlati alla salute). I partecipanti al Lifelines Cohort Study hanno compilato un questionario contenente una vasta gamma di argomenti relativi alla salute. Successivamente sono stati sottoposti ad una valutazione fisica, che includeva misurazioni antropometriche e della pressione sanguigna, elettrocardiografia, test di funzionalità polmonare e raccolta di campioni di sangue, urina e genetici. Inoltre, è stato registrato l'uso corrente di farmaci.</p>	<p>miocardico (IM), intervento coronarico percutaneo (PCI) o <i>bypass</i> coronarico (CABG), ma che hanno riportato nuovi IM, PCI o CABG nel primo questionario di <i>follow-up</i> o avevano evidenza di pregresso infarto miocardico nell'ECG di base.</p> <p>Sono state effettuate analisi multivariate distinte per ogni <i>outcome</i>. Per l'analisi del sottogruppo con CAD non diagnosticata, sono stati esclusi i partecipanti con CAD precedentemente diagnosticata (n=2.693).</p>	<p>riconosciuta, 599 (0,6%) IC non riconosciuta e 687 (0,7%) CAD non riconosciuta. In particolare, tra questi 1.325 partecipanti, 92 (7%) hanno presentato due tipi di CVD non riconosciuta (17 con FA e IC, 3 con FA e CAD, 72 con IC e CAD). Di tutti i pazienti con CVD non riconosciuta, 179 (14%) avevano già un'altra CVD diagnosticata al basale.</p> <p>I partecipanti con CVD non riconosciuta erano più anziani, con un BMI leggermente più alto e pressione sanguigna sistolica e diastolica più alta.</p> <p>Le variabili: età, sesso maschile e BMI sono risultate essere predittori indipendenti in tutti e tre i modelli multivariati, in aggiunta l'essere un attuale fumatore è rimasto elemento significativo nel modello CAD. Dolore toracico, intolleranza all'esercizio e claudicatio predicavano indipendentemente CAD non riconosciuta, con una statistica di 0,710 (95% CI 0,690-0,730). Creato il questionario, la soglia per un ulteriore iter diagnostico è stata fissata a 20 punti per la popolazione generale ≥ 40 anni</p>	
--	---	--	--	---	---	---	--

						(sensibilità 90%, specificità 36%) e a 24 punti per i soggetti con DM e/o BPCO (sensibilità 91%, specificità 41%).	
4	<p>Bösner S, Haasenritter J, Becker A et al.</p> <p>Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule</p> <p>CMAJ 2010 Sep; 182(12):1295-1300</p>	<p>Studio diagnostico <i>cross-sectional</i></p>	<p>Sviluppare un punteggio di previsione semplice, valido e utilizzabile basato su segni e sintomi per aiutare i medici di base ad escludere la malattia coronarica nei pazienti che presentano dolore toracico.</p>	<p>Campione complessivo: 1.199 pazienti. Sono stati inclusi pazienti di età superiore ai 35 anni con dolore localizzato sulla parete toracica anteriore, nell'area compresa tra le clavicole, i margini costali inferiori e le linee ascellari posteriori. Sono stati esclusi i pazienti il cui dolore toracico si era attenuato per più di un mese, il cui dolore toracico era già stato studiato o che si erano rivolti al proprio medico per il <i>follow-up</i> del dolore toracico.</p> <p><i>Derivation cohort:</i> 1.199 pazienti <i>Validation cohort:</i> 627 pazienti (dati</p>	<p>Analisi retrospettiva su dati raccolti in Germania nel periodo tra ottobre 2005 e luglio 2006. È stata raccolta l'anamnesi in maniera standardizzata ed è stato eseguito un esame fisico. Come <i>reference standard</i> si è assunta la valutazione da parte di un <i>panel</i> di esperti (un cardiologo, un medico di base e un membro del personale di ricerca). Dei 1.199 pazienti, 180 (15,0%) hanno ricevuto la diagnosi CAD dal panel, di cui 44 (3,7%) con sindromi coronariche acute.</p>	<p>14 variabili sono risultate significativamente associate alla malattia coronarica nell'analisi univariata. 10 di queste variabili sono risultate significative nella regressione multivariata. Nell'analisi di sensibilità, è stato riscontrato che 5 variabili (insufficienza cardiaca nota, diabete mellito noto, dolore pungente, tosse, tensione muscolare localizzata) non hanno modificato il valore predittivo per l'area sotto la curva, pertanto sono state escluse. Le 5 variabili incluse, facilmente identificabili durante la consultazione clinica, sono state:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età/sexo (donne ≥ 65 anni, uomini ≥ 55 anni); - malattia vascolare clinica nota; - il paziente presume che il dolore sia di origine cardiaca; - dolore che peggiora durante l'esercizio; 	<p>Delle cinque variabili incluse, solo le prime 4 sono relative alla raccolta anamnestica e presentazione dei sintomi del paziente, mentre l'ultima variabile concerne l'esame fisico (palpazione).</p>

				derivanti dal <i>TOPIC - Thoracic Pain in Community</i> – uno studio clinico multicentrico relativo le cure primarie nei pazienti con dolore toracico).		- dolore non riproducibile con la palpazione. La <i>prediction rule</i> ha un valore da 0 a 5 punti. Impostando il <i>cut-off</i> a 3 (positivo 3-5 punti; negativo ≤ 2 punti), il punteggio aveva una sensibilità dell'86,4% (95% CI 78,5%-91,7%), una specificità del 75,2% (95% CI 71,8%-78,3%), un valore predittivo positivo del 34,9% (95% CI 29,3%-40,9%), un valore predittivo negativo del 97,3% (95% CI 95,5%-98,4%) e un tasso di falsi negativi del 2,7%.	
5	Sullivan A, Holdright D, Wright C et al. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features BMJ 1994 Apr;308:883-886	Studio osservazionale prospettico	Contrassegnare le caratteristiche cliniche, investigative e prognostiche delle donne con dolore toracico, sottoposte successivamente ad angiografia coronarica.	886 pazienti (202 donne; 684 uomini) con dolore toracico e diagnosi clinica di angina sottoposti ad angiografia coronarica durante il periodo 1987-1991. I pazienti con malattie cardiache diverse dalla malattia coronarica sono stati esclusi.	Analisi retrospettiva sui dati raccolti nel periodo 1987-1991. Basandosi sulla coronarangiografia, si è fatta diagnosi di CAD se il diametro della stenosi di una qualsiasi arteria coronarica epicardica superava il 30%. Per ogni paziente sono stati registrati i fattori di rischio riconosciuti per la malattia coronarica: storia familiare (parente di primo grado con malattia coronarica),	Nella popolazione femminile (23%), in 119 (59%) presentavano CAD, mentre 83 (41%) avevano arterie coronariche normali. Le donne con CAD erano più anziane delle donne senza malattia coronarica ($59,3 \pm 9,1$ anni vs $54,2 \pm 9,3$ anni; $P < 0,001$); inoltre, il diabete mellito è stato riscontrato essere significativamente più frequente nelle donne con CAD (15/119 - 13% - vs 2/83 - 2%); $P = 0,01$. Nella popolazione maschile (77%), in 629 presentavano CAD (92%, $P < 0,001$ vs donne) e 55	

					<p>ipercolesterolemia (colesterolo totale casuale > 65 mmol/l o trattamento con agente ipolipemizzante), ipertensione in trattamento farmacologico, fumatore (attuale o precedente), diabete mellito in trattamento (dieta, ipoglicemizzanti orali, insulina). Inoltre, sono stati analizzati gli elettrocardiogrammi del test da sforzo. Sono stati eseguiti dei confronti tra donne con CAD e donne senza CAD, tra donne con dolore toracico senza CAD e uomini con dolore toracico senza CAD, tra donne con CAD e uomini con CAD (scelti in modo che avessero la stessa età al momento dell'esame diagnostico e che avessero fatto l'esame nello stesso anno).</p>	<p>avevano arterie coronariche normali (8%, P<0.001). Le donne senza malattia coronarica erano più anziane degli uomini con arterie coronarie normali (54,2 ±9,3 anni vs 46,6 ±9,8 anni; P<0,001). Facendo un confronto tra donne e uomini con CAD, è emerso che ipertensione e storia familiare di malattia coronarica sono state riscontrate con più frequenza nelle donne rispetto agli uomini (ipertensione 60/119 - 50% - vs 40/119 - 34%, P=0,003; storia familiare 84/119 - 71% - vs 61/119 - 51%, P=0,019). Le caratteristiche cliniche, investigative e prognostiche negli uomini con dolore toracico non sono necessariamente applicabili alle donne. In questo studio il 41% delle donne con dolore toracico sottoposte a coronarangiografia è risultato avere arterie coronarie normali, rispetto al solo 8% degli uomini.</p>
--	--	--	--	--	--	--

6	<p>Dharampal A, Rossi A, Dedic A et al.</p> <p>Restriction of the referral of patients with stable angina for CT coronary angiography by clinical evaluation and calcium score: impact on clinical decision making</p> <p>Eur Radiol 2013 Jun;23(10):2676-2686</p>	Studio osservazionale retrospettivo	Indagare il valore del punteggio di calcio (CaSc) in associazione alla valutazione clinica per limitare il rinvio per angio-TC coronarica (CTCA) riducendo il numero di pazienti con probabilità intermedia CAD.	Il campione è composto da 1.975 pazienti con dolore toracico e sospetta CAD, i quali sono stati sottoposti a valutazione clinica e al calcolo del CaSc, inoltre hanno effettuato una CTCA o angiografia coronarica invasiva (ICA). Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di intervento coronarico percutaneo, intervento di <i>bypass</i> coronarico, infarto miocardico o in assenza di CTCA o ICA.	Analisi retrospettiva sui dati raccolti nel periodo 2004-2011. Per quanto riguarda la valutazione clinica, è stata effettuata una visita cardiologica nella quale è stato indagato il dolore toracico, definito tipico se riportato come disagio substernale, aggravato dallo sforzo fisico o emozionale e alleviato dal riposo o dalla somministrazione di nitroglicerina entro 10 minuti (il dolore toracico è stato definito atipico se correlato a due delle tre caratteristiche sopraelencate). Sono stati indagati anche i seguenti fattori di rischio cardiovascolari associati con CAD: ipertensione (pressione sanguigna 140/90 mmHg o in trattamento farmacologico), colesterolo alto (colesterolo totale >180 mg/dl o in trattamento farmacologico), diabete mellito	I risultati del modello basato unicamente sulla valutazione clinica hanno mostrato che la variabile con il più alto potere predittivo per CAD è la presenza di onde Q patologiche all'ECG (OR 3,1). Le altre variabili identificate come predittive di CAD sono state: il sesso maschile (OR 2,8), dolore toracico tipico rispetto al dolore toracico di tipo non anginoso (OR 2,7), ipercolesterolemia (OR 1,9), fumo (OR 1,5), diabete mellito (OR 1,4) ed età (OR 1,1).	
---	---	-------------------------------------	--	---	---	--	--

					(trattamento con farmaci antidiabetici orali o insulina), fumatore (attuale/non attuale) e storia familiare di malattie cardiovascolari (parenti di primo o secondo grado con CAD prematura negli uomini di età <55 anni e nelle donne di età <60 anni), indice di massa corporea. In ultimo, sono state analizzate eventuali anomalie all'ECG.	
7	Nanbu T, Satou I, Nishijima H et al. Differentiation of vasospastic angina from noncardiac chest pain by history and coronary risk factors in patients with chest pain at rest	Studio osservazionale retrospettivo	Differenziare l'angina vasospastica da dolore toracico non cardiaco mediante analisi dell'anamnesi e valutare la relazione tra fattori di rischio coronarici e angina vasospastica.	59 pazienti, recatisi in ospedale con dolore toracico a riposo, sono stati sottoposti ad angiografia coronarica.	I soggetti hanno compilato un questionario riguardo il dolore toracico, in particolare: durata, condizioni aggravanti, condizioni allevianti, sede del dolore diversa dal torace, sintomi aggiuntivi, momento della giornata in cui si manifesta il dolore. Sono stati analizzati i fattori di rischio coronarico derivanti da test di laboratorio,	I risultati hanno mostrato che il sesso maschile è un predittore indipendente per angina vasospastica. Fattori di rischio coronarico classici come i livelli di HDL o la storia di ipertensione non sono fattori indipendenti. Inoltre, si è visto che il dolore al petto accompagnato da sudore freddo e che si verifica la mattina presto, sono elementi discriminanti. La durata dei sintomi, i fattori scatenanti e la localizzazione del dolore

	Intern Med 1997 Oct;36(10):676-9				anamnesi ed esame fisico. Nello specifico, si è indagato: età, sesso, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, ipertensione, abitudine al fumo, indice di massa corporea, diabete.	toracico non sono risultate essere variabili significative.	
8	Boufous S, Kelleher P, Pain C et al. Impact of a chest-pain guideline on clinical decision-making MJA 2003 Apr;178(8):375-380	Studio osservazionale prospettico	Valutare l'impatto della linea guida per dolore toracico sul processo decisionale clinico e sugli esiti a medio termine dei pazienti che si presentano in pronto soccorso con dolore toracico non traumatico.	422 pazienti (prima dell'implementazione e della linea guida) e 461 pazienti (dopo implementazione della linea guida) che si sono recati in pronto soccorso con dolore toracico. I due gruppi di soggetti non differiscono tra loro in maniera statisticamente significativa.	Fase precedente l'implementazione della linea guida. Tutti i medici che lavorano nel pronto soccorso hanno stilato un modulo di valutazione relativo il dolore toracico per ogni paziente a partire da settembre 2000. Il modulo prevedeva la raccolta di informazioni quali: caratteristiche del dolore toracico, fattori di rischio cardiaco, elementi riscontrati all'esame fisico, alterazioni dell'elettrocardiogramma, test diagnostici eseguiti, diagnosi finale (dolore non cardiaco, possibile	La percentuale di pazienti a cui è stato diagnosticato un dolore cardiaco o di possibile causa cardiaca è aumentata significativamente dopo l'impiego della linea guida (in aumento dal 63% al 70%), così come la percentuale di pazienti valutati dal personale medico junior (in aumento dal 42% al 53%) e la percentuale di soggetti ricoverati (in aumento dal 71% al 79%). Le decisioni appropriate sono aumentate significativamente (dal 68% prima della linea guida all'81% dopo l'implementazione), essendoci stata una significativa diminuzione dei mancati ricoveri (dal 20% al 10%), sia nei medici senior che junior.	In caso di sospetta causa cardiaca di dolore toracico, la <i>check list</i> analizza le caratteristiche ad alto rischio (angina tipica a riposo, durata >20 minuti; angina ricorrente dopo il

					<p>dolore cardiaco, o dolore cardiaco, suddiviso in angina, angina instabile o infarto miocardico acuto), reparto di ricovero, anzianità del medico che ha effettuato la valutazione. Successivamente è stata introdotta la linea guida (<i>South Western Sydney Area Health Service chest pain risk-stratification guideline</i>) costituita un diagramma di flusso che esprime la stratificazione del rischio definendo tre gruppi (alto, medio e basso rischio di morte o infarto miocardico a 6 mesi) e che fornisce raccomandazioni riguardo il ricovero/dimissione del paziente.</p>	<p>Il miglioramento delle decisioni è risultato significativo solamente nella categoria a rischio moderato. Età del paziente, sesso e fattori di rischio cardiovascolare malattia non sono risultate essere variabili con valore predittivo significativo. Al contrario, l'utilizzo della linea guida, la storia del paziente di CAD e l'anzianità del medico sono risultati essere predittori indipendenti di decisioni appropriate.</p>	<p>nitrate; angina notturna, prolungata >20 min o ad alta frequenza in CAD nota; dolore al petto con segni fisici anormali; cambiamenti significativi all'ECG; livelli elevati di CKMB o troponina T). Se anche uno solo di questi elementi è presente, il paziente è identificato</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

							come ad alto rischio e viene ricoverato. Se sono tutti negativi, si procede con la valutazione delle caratteristiche di rischio moderato (angina di nuova insorgenza, durata <20 min; angina nota con aumento della frequenza sotto sforzo; dolore atipico con più fattori di
--	--	--	--	--	--	--	---

							rischio per CAD). Se si riscontra una qualsiasi di queste caratteristiche, si ricovera il paziente senza monitoraggio e si effettua il test da sforzo.
9	<p>Gencer B, Vaucher P, Herzig L et al.</p> <p>Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: a clinical prediction score</p> <p>BMC Medicine 2010;8:9</p>	Studio osservazionale <i>cross-sectional</i>	Sviluppare un punteggio predittivo per CAD da utilizzare in regime ambulatoriale nel contesto delle cure primarie, basato unicamente sull'anamnesi e sull'esame fisico, per escludere CAD senza ulteriori indagini nei pazienti con dolore toracico.	661 pazienti con dolore toracico recatisi dal medico di medicina generale. Sono stati inclusi pazienti con età >16 anni e qualunque tipo di dolore toracico (anche dovuto a cause ovvie come traumi o metastasi corporee note), senza che fosse necessariamente il sintomo principale.	I medici di base hanno svolto la raccolta dei dati seguendo la prima parte del <i>Case Report Form</i> (CRF), registrando le informazioni del dolore toracico (tipologia, caratteristiche e localizzazione), se il dolore toracico fosse noto o di nuova insorgenza; inoltre è stato annotato, dove possibile, la causa eziologica o la diagnosi precoce.	L'analisi demografica ha mostrato che 120 pazienti (18,2%) avevano precedenti evidenze di CAD o patologia cardiovascolare, 433 pazienti (65,5%) avevano uno o più fattori di rischio cardiovascolare, 196 non avevano alcun fattore di rischio cardiovascolare e per 32 pazienti questo dato era sconosciuto. 85 pazienti (12,9%) hanno ricevuto diagnosi di CAD, inclusi 75 casi di angina pectoris (11,1%), 6 casi di angina instabile (0,9%) e 4 casi di	

				<p>I pazienti con sintomi associati ad angina (come dolore alla mandibola, dispnea da sforzo, dolore lungo il braccio) ma senza dolore toracico sono stati esclusi.</p>	<p>La prima parte della CRF comprendeva 70 domande sull'anamnesi e sui segni clinici del dolore toracico. Tra questi, 16 fattori sono stati scelti come potenziali predittori di CAD prima di svolgere le analisi statistiche (12 fattori noti per essere associati a CAD, 4 fattori noti per non essere associati a CAD).</p>	<p>infarto del miocardio (0,6%). Nessuno dei 196 pazienti senza alcun fattore di rischio, e due dei 32 pazienti con stato sconosciuto, hanno ricevuto diagnosi di CAD. L'analisi multivariata ha evidenziato 7 variabili associate a CAD in maniera significativa. Sulla base di queste è stata stilata la <i>prediction rule</i> con punteggio che varia da 0 a 11. Nello specifico, si assegnano due punti ciascuno in presenza di: fattore di rischio cardiovascolare noto (ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumatore attuale/passato, storia familiare di patologie cardiovascolari), uomini sopra i 55 anni o donne sopra i 65 anni, storia personale di patologia cardiovascolare e dolore retrosternale. Si assegna un unico punto in presenza di: durata del dolore toracico da 1 a 60 minuti, dolore che aumenta durante lo sforzo, assenza di dolorabilità alla palpazione. Sono state create anche tre classi di rischio: basso rischio (punteggio <5), medio rischio</p>	
--	--	--	--	---	--	--	--

						(punteggio 5-7), alto rischio (punteggio >7) La prevalenza di CAD nella categoria a basso rischio è stata dello 0,5% (2/413), 12,4% (20/161) nella categoria intermedia e 72,4% (63/87) nella categoria ad alto rischio. I valori psicometrici per la categoria a basso rischio sono: sensibilità 97,6%, specificità 71,3%, <i>likelihood ratio</i> negativo 0,033, valore predittivo negativo 99,5%	
10	Ayerbe L, González E, Gallo V et al. Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools. BMC Cardiovascular Disorders 2016; 16(1):18	<i>Systematic review</i>	Identificare nella letteratura attuale gli strumenti predittivi per la valutazione clinica dei pazienti con dolore toracico e valutare la loro performance diagnostica.	Pazienti con dolore toracico di recente esordio.	Revisione sistematica di 12 articoli. La ricerca è stata condotta su PUBMED, EMBASE, SCOPUS e Web of Science e ha vagliato articoli pubblicati entro il 31 luglio 2015. Criteri di inclusione: pazienti con dolore toracico di recente esordio; diagnosi di CAD come esito principale; analisi multivariata per identificare predittori indipendenti di CAD; creazione di uno strumento predittivo	3 studi sono stati condotti in ambito di cure primarie, 6 nei reparti di emergenza, e 4 nei reparti di cardiologia (uno studio ha valutato sia in ambito di cure primarie, sia nel reparto di cardiologia). Sono stati riportati vari <i>outcomes</i> , che includevano CAD, infarto miocardico (MI), angina, morte cardiovascolare ed interventi di rivascolarizzazione. Tutti gli studi hanno derivato gli strumenti utilizzando predittori associati in modo indipendente all' <i>outcome</i> scelto, in un modello di regressione multivariata.	

				<p>che combini almeno tre predittori; lo strumento predittivo includeva variabili derivanti da storia clinica, esame fisico o elettrocardiogramma (ECG); lo strumento predittivo non includeva variabili da esami del sangue, test da sforzo, angiografia coronarica o scansioni coronariche; lo strumento predittivo non richiedeva l'uso di un computer per stimare il rischio di CAD. Criteri di esclusione: specifiche caratteristiche dei pazienti, misurazioni miste di esposizione ed <i>outcome</i> (a meno che non siano stati riportati risultati separati per dolore toracico e CAD), studi con supporto clinico decisionale computerizzato. La qualità degli studi inclusi è stata valutata con il <i>QUADAS tool</i>.</p>	<p>Le caratteristiche cliniche del dolore toracico sono risultate associate all'<i>outcome</i> in 11 studi, 5 dei quali riportano dolore esacerbato da sforzo, e 3 riportano il dolore toracico tipico associato all'<i>outcome</i>. L'età è risultata associata all'<i>outcome</i> in 9 studi, così come la storia personale di malattie cardiovascolari. Il genere è stato associato in 8 studi, anomalie all'ECG in 6 studi, sintomi associati al dolore toracico in 2 studi.</p>
--	--	--	--	--	--

11	<p>Chun A & McGee S</p> <p>Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review.</p> <p>Am J Med 2004;117(5):334-343.</p>	<p><i>Systematic review</i></p>	<p>Valutare l'accuratezza di procedure quali colloquio con il paziente, l'analisi dei fattori di rischio, l'esame fisico ed elettrocardiogramma (ECG) per la diagnosi di malattia coronarica e infarto miocardico acuto</p>	<p>Pazienti con dolore toracico stabile, intermittente, recatisi in un primo momento in ambulatorio e successivamente rinviati per angiografia coronarica. La maggior parte degli studi ha escluso i pazienti con cardiopatia valvolare nota o cardiomiopatia non ischemica.</p>	<p>Revisione sistematica di 64 articoli. Criteri di inclusione: articoli pubblicati dal gennaio 1966 al gennaio 2003 che erano rilevanti con l'obiettivo della revisione, scritti in lingua inglese ed effettuati su soggetti umani. La ricerca è stata eseguita su MEDLINE costruendo la stringa di ricerca combinando i termini: <i>coronary disease/diagnosis e myocardial infarction/diagnosis con chest pain/diagnosis, electrocardiography, risk factors, physical examination, e medical history taking.</i> Inoltre, sono stati combinati i termini <i>coronary artery disease e myocardial infarction</i> con i seguenti termini: <i>likelihood and history, physical examination, risk factors, arcus senilis, earlobe crease,</i></p>	<p>Gli elementi risultati più utili a sostegno di diagnosi di CAD sono stati: presenza di angina tipica (<i>likelihood ratio</i> positivo [LR+] 5,8), livello di colesterolo >300 mg/dL (LR+ 4.0), storia di precedente infarto miocardico (LR+ 3.8) ed età di 70 anni (LR+ 2.6). Al contrario, gli elementi che vanno contro la diagnosi di CAD sono stati: dolore toracico non anginoso (LR+ 0,1), durata del dolore >30 minuti (LR+ 0,1), disfagia intermittente (LR+ 0,2), sesso femminile (LR+ 0,3), livello di colesterolo <200 mg/dL (LR+ 0,3) e assenza di fattori di rischio classici per CAD (LR- 0,3). La presenza di fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete, fumo, ipercolesterolemia moderata, storia familiare di malattia coronarica, obesità) sono risultati essere poco influenti nello spostare la probabilità di malattia. Nel complesso, anche l'esame obiettivo e l'ECG forniscono poche informazioni diagnostiche aggiuntive.</p>	
----	---	---------------------------------	---	--	--	---	--

					<i>ankle-brachial index, electrocardiogram, atypical chest pain e GI cocktail.</i>		
12	<p>Alderwish E, Schultz E, Kassam Z et al.</p> <p>Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging</p> <p>Rev Cardiovasc Med 2019;20(4):231–244</p>	Revisione narrativa	Fornire una revisione delle diverse strategie non invasive, comprese le modalità di <i>imaging</i> avanzate attualmente disponibili, per valutare il dolore toracico di basso/moderato rischio il pronto soccorso.	Pazienti con dolore toracico acuto	<p>Gli elementi derivanti dalla presentazione clinica permettono di classificare i sintomi come dolore toracico tipico e atipico. Questa distinzione, tuttavia, non sembrerebbe comportare alcuna differenza a livello di prognosi.</p> <p>Il modello clinico modificato di <i>Diamond e Forrester</i> include fattori di rischio cardiovascolare, quali: ipertensione, diabete, iperlipidemia e fumo oltre alle caratteristiche di età, sesso e dolore toracico.</p> <p>Nei pazienti di sesso maschile, il diabete e la storia familiare erano associati ad un aumentato rischio di ACS con RR rispettivamente 2,4 e 2,1 (IC 95% 1,2-4,8 e 1,4-3.3).</p>	<p>Come strumenti di <i>screening</i> vengono citati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>GRACE score</i>. Utilizzato nei pazienti ad alto rischio CAD per determinare la terapia. L'unica variabile ottenibile da raccolta anamnestica e presentazione clinica è l'età; - <i>TIMI risk score</i>. Utilizzato nei pazienti ad alto rischio CAD per determinare la terapia. Le variabili ottenibili da raccolta anamnestica e presentazione clinica sono: età, presenza 3 di fattori di rischio per CAD (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, storia familiare di CAD o fumatore attuale) - <i>FRISC score</i>. Utilizzato nei pazienti ad alto rischio CAD per determinare l'effetto di precoci strategie invasive. - <i>HEART score</i>. Strumento di stratificazione rapida del rischio per i pazienti con dolore toracico acuto in pronto soccorso. Le variabili 	

					<p>Nelle donne, invece, i tradizionali fattori di rischio non erano associati a un aumento del rischio di CAD, pertanto non hanno aiutato nella stratificazione del rischio.</p> <p>L'età è il più forte predittore di sindrome coronarica acuta.</p> <p>Tuttavia, i fattori di rischio cardiaco hanno un valore diagnostico limitato per la sindrome coronarica acuta se presi in maniera isolata, perciò è necessario che siano parte della stratificazione globale del rischio di CAD.</p>	<p>ottenibili da raccolta anamnestica e presentazione clinica sono: familiarità, età, fattori di rischio cardiovascolari;</p> <p>- <i>EDACS risk score</i>. Strumento per identificare i pazienti con dolore toracico acuto a basso rischio. Le variabili ottenibili da raccolta anamnestica e presentazione clinica sono: età, sesso, CAD nota o presenza di almeno 3 fattori di rischio cardiovascolari, diaforesi, irradiazione del dolore al braccio, alla spalla, al collo o alla mascella, aggravamento del dolore con inspirazione (variabile che toglie punti).</p>	
13	<p>Hollander J, Than M & Mueller C</p> <p>State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting with Potential Acute</p>	Revisione narrativa	Presentare una panoramica delle strategie attuali per valutare e diagnosticare CAD nei pazienti che si recano al Pronto Soccorso.	Pazienti con dolore toracico.	Revisione della letteratura. Non sono state esplicitate le modalità di esecuzione della ricerca.	Caratteristiche classicamente associate a una minore probabilità di IMA hanno un'affidabilità inter-operatore da scarsa a discreta ($\kappa=0,27-0,44$). Inoltre, i valori di <i>likelihood ratio</i> negativo sono molto piccoli: dolore toracico pleuritico 0.2 (0.1-0.3), descritto come acuto 0.3 (0.2-0.5), dipendente dalla posizione 0.3 (0.2-0.5), riprodotto dalla palpazione 0.3 (0.2-0.4),	Caratteristiche cliniche, da sole o in combinazione con ECG, hanno un piccolo valore predittivo

	<p>Coronary Syndromes.</p> <p>Circulation 2016;134(7):547-564</p>					<p>localizzato inferiormente la linea mammaria 0.8 (0.7–0.9), non associato a sforzo 0.8 (0.6–0.9).</p> <p>Al contrario, le caratteristiche ad alto rischio (irradiazione al braccio sinistro, sede substernale e storia di IMA) sono più affidabili ($\kappa=0,74-0,89$). Inoltre, i valori di <i>likelihood ratio</i> positivo sono leggermente più alti: dolore come senso di pressione 1.3 (1.2–1.5), irradiazione al braccio o spalla destro 4.7 (1.9–12), irradiazione al braccio sinistro 2.3 (1.7–3.1), irradiazione ad entrambe le braccia 7.1 (3.6–14.2), irradiazione a entrambe le braccia o spalle 4.1 (2.5–6.5), dolore toracico associato allo sforzo 2.4 (1.5–3.8), dolore peggiore di una angina precedente o simile ad un precedente infarto 1.8 (1.6–2.0), nausea o vomito 1.9 (1.7–2.3), diaforesi 2.0 (1.9–2.2), terzo battito all'auscultazione 3.2 (1.6–6.5), ipotensione (pressione sistolica <80mmHg) 3.1 (1.8–5.2), crepitii polmonari 2.1 (1.4–3.1).</p>	<p>per infarto miocardico acuto. Strumenti di valutazione del rischio di dolore toracico in combinazione con valori di troponina cardiaca hanno avuto un notevole successo nell'identificare pazienti a basso rischio che possono essere idonei per la dimissione precoce.</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

14	<p>Gruettner J, Henzler T, Sueselbeck T et al.</p> <p>Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging.</p> <p>Eur J Radiol 2012; 81(12):3663–3668.</p>	Revisione narrativa	Effettuare una stratificazione del rischio di pazienti con sospetta CAD e fornire indicazioni riguardo quali procedure diagnostiche ulteriori effettuare.	Per la stratificazione del rischio di pazienti con sospetta CAD, elemento cardine è la precisa determinazione e valutazione degli elementi prognosticamente rilevanti. Gli elementi principali di questa sinossi sono dati anamnestici, clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici, parametri di laboratorio.	Revisione della letteratura. Non sono state esplicitate le modalità di esecuzione della ricerca.	<p>Per quanto riguarda la presentazione clinica, generalmente, il dolore toracico è il sintomo principale nei pazienti con sindrome coronarica acuta. I sintomi tipici sono: dolore a riposo prolungato (>20 minuti), dolore retrosternale, dolore sensibile ai nitrati, irradiazione lungo braccio, mascella o addome, presenza di sintomi vegetativi (dispnea, sudore freddo e nausea), esacerbazione dettata da stress e freddo. Nelle donne, nei soggetti diabetici e in generale negli anziani, questi sintomi sono spesso espressi in modo meno forte o hanno una caratterizzazione atipica. In particolare, può esserci: dolore breve (pochi secondi o minuti), dipendente dalla posizione, piccola area di dolore (pochi cm²), correlazione meccanica (palpazione, rotazione).</p> <p>Per quanto riguarda la raccolta anamnestica, i fattori di rischio che hanno un valore prognostico importante sono: diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, abitudine al fumo, storia familiare, età</p>	
----	--	---------------------	---	--	--	--	--

						avanzata. Inoltre, eventi coronarici recenti come infarto del miocardio o procedure coronariche (cateterismo percutaneo - PCI o intervento di <i>bypass</i> coronarico - CABG) nelle settimane precedenti o mesi, aumentano significativamente il rischio prognostico rispetto i disturbi acuti.	
15	Williams S, Fihn S & Gibbons R Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: Diagnosis and Risk Stratification Ann Intern Med 2001;135:530-547	Linea guida	Fornire una panoramica delle modalità di valutazione e stratificazione del rischio di soggetti con dolore toracico, nonché dare indicazioni riguardo il trattamento di tali pazienti	Pazienti adulti con dolore toracico stabile, pazienti adulti con nota o sospetta cardiopatia ischemica, pazienti che hanno "equivalenti ischemici", come dispnea o dolore al braccio associato allo sforzo. Non sono applicabili per pazienti con sindromi ischemiche acute, pazienti con dolore toracico dopo trapianto cardiaco, pazienti con dolore toracico entro 6 mesi dalla rivascolarizzazione mediante tecniche percutanee o <i>bypass</i> coronarico,	Revisione degli articoli pubblicati e identificati in parte attraverso ricerche <i>MEDLINE</i> e della letteratura inglese dal 1975 fino al 1998.	La valutazione iniziale dei pazienti che presentano il dolore toracico include una storia dettagliata, un fisico mirato esame e l'esecuzione di alcuni test e procedure. Come prima cosa bisogna determinare le seguenti caratteristiche del dolore toracico: qualità, posizione, durata e presenza di fattori che provocano e alleviano il dolore. Successivamente si deve classificare il dolore toracico come tipico, atipico o come causa non cardiaca. Tale valutazione è essenziale per valutare gli effetti della terapia, più che per stabilire una diagnosi o fare una stima del rischio. La raccolta anamnestica iniziale dovrebbe includere anche	

				<p>pazienti con CAD rilevata in assenza di sintomi, pazienti con dolore toracico non angina, pazienti pediatrici.</p>		<p>informazioni sui fattori di rischio per CAD, come fumo, iperlipidemia, diabete, ipertensione e una storia familiare di prematuri CAD.</p> <p>Le stime di probabilità di CAD sono basate principalmente sul tipo di dolore, sull'età e sul sesso del paziente.</p> <p>Altri fattori che aumentano la probabilità di CAD sono: essere fumatori (almeno mezzo pacchetto di sigarette al giorno negli ultimi 5 anni, o fumare almeno 25 pacchetti/anno), cambiamento caratteristico all'ECG a riposo, livello di colesterolo totale >6,48 mmol/L (0,250 mg/dL) e glicemia a digiuno >7,77 mmol/L (0,140 mg/dL). Altri fattori di rischio, come la storia familiare e l'ipertensione, non sono fortemente predittivi.</p>	
--	--	--	--	---	--	---	--

3.4 Valutazione del *Risk of Bias*

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

I *risk of bias tools* utilizzati sono i seguenti:

- Quadas-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2) per gli studi osservazionali (11);
- AMSTAR II (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews II) per le revisioni (12).

La versione completa di entrambe le scale è allegata nella sezione “Appendice A”.

Legenda RoB tool - studi osservazionali

	<i>Low RoB (Yes)</i>
	<i>High RoB (No)</i>
	<i>Unclear</i>

Legenda RoB tool - revisioni

	<i>Low RoB (Yes)</i>
	<i>Moderate RoB (partial Yes)</i>
	<i>High RoB (No)</i>
	<i>Not applicable</i>

Tabella n. 5 – Analisi RoB studi osservazionali

Numero di riferimento bibliografico, autore, anno di pubblicazione	<i>Could the selection of patients have introduced bias?</i>	<i>Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</i>	<i>Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</i>	<i>Could the patient flow have introduced bias?</i>
1 Yang, 2015				
2 Lansky, 2012				
3 Zwartkruis, 2020				
4 Bösner, 2010				
5 Sullivan A, 1994				
6 Dharampal A, 2013				
7 Nanbu T, 1997				
8 Boufous S, 2003				
9 Gencer B, 2010				

Tabella n. 6 – Analisi RoB revisioni sistematiche

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 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	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?
10 Ayerbe L, 2016	+	+	+	+	+	+	-	/	+	/	?	?	+	/	?	+
11 Chun A, 2004	/	+	-	/	+	+	-	-	-	/	?	?	-	/	?	-
12 Alderwish E, 2019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	?	-	-	?	+
13 Hollander J, 2016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	?	-	-	?	-
14 Gruettner J, 2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	?	-	-	?	-
15 Williams S, 2001	-	-	-	/	-	-	-	-	/	-	?	?	-	-	?	-

4. DISCUSSIONE

All'interno del presente capitolo verranno esaminati i risultati esposti nel capitolo 3 relativi ai principali indicatori derivanti dall'anamnesi e dalla presentazione clinica che il fisioterapista deve considerare durante la valutazione di un paziente con dolore toracico. Tali risultati verranno analizzati in relazione ai livelli di accuratezza diagnostica presenti in letteratura.

Successivamente saranno effettuate delle considerazioni riguardo l'impiego di questi indicatori nella pratica clinica del fisioterapista a fronte delle più recenti evidenze scientifiche. Infine, verrà analizzata la qualità metodologica degli studi inseriti nella presente revisione.

4.1 Sintesi dei risultati

4.1.1 Indicatori anamnestici e sintomatologici: quali sono rilevanti e quanto sono accurati?

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* (4). In questo paragrafo saranno analizzati in modo generale gli indicatori anamnestici e sintomatologici da tenere in considerazione nel caso di un paziente con dolore toracico, facendo riferimento alla capacità predittiva dell'indicatore stesso, basandosi su valori del *likelihood ratio* (LR). Il *likelihood ratio* (LR) indica la capacità del test, o come in questo caso di una variabile anamnestica, 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). Come valori di riferimento verranno utilizzati quelli riportati all'interno della Tabella n. 7; inoltre, nella Tabella n. 8, sono riportati i valori di riferimento dell'*area under the curve* (AUC), un'altra misura di accuratezza diagnostica relativa alla capacità predittiva del modello (13).

Tabella n. 7 - Valori di interpretazione del *likelihood ratio*

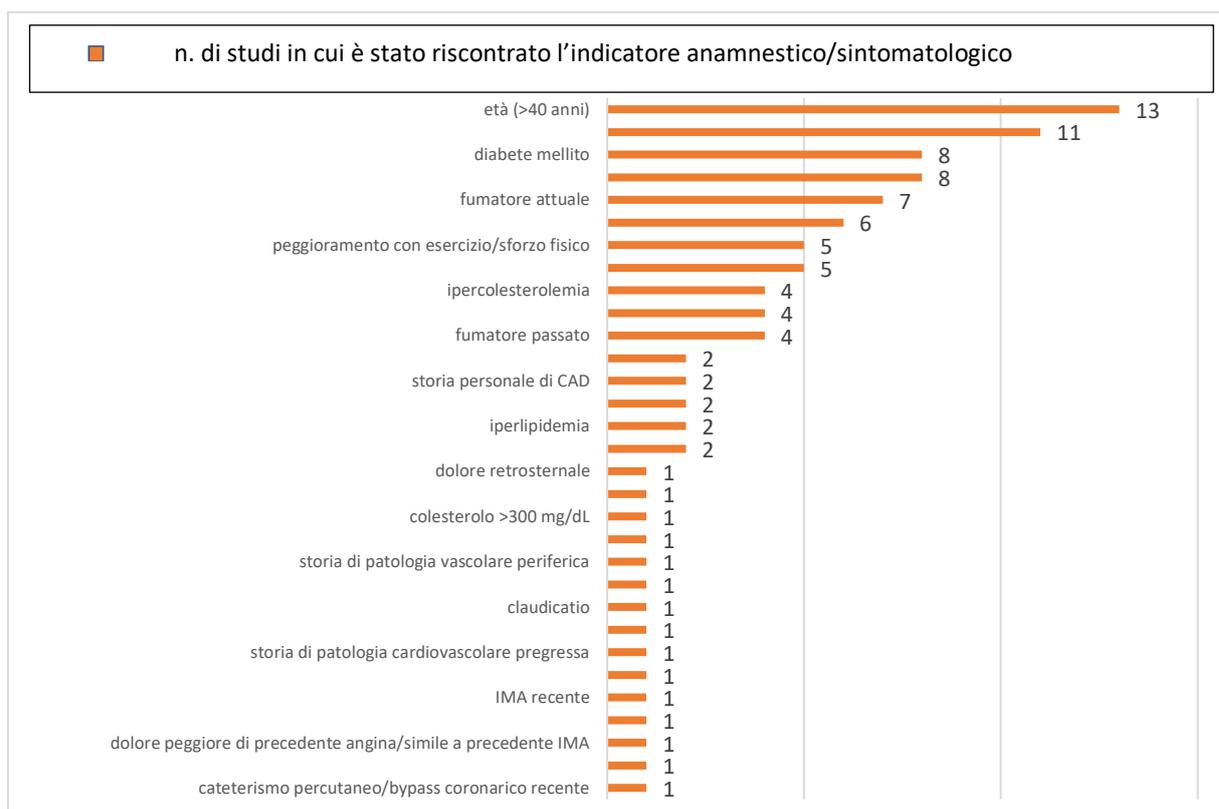
LR+	LR-	Interpretazione del rapporto
Maggiore di 10	Minore di 0.1	Grande e decisiva variazione
5 - 10	0.1 – 0.2	Moderata variazione
2 - 5	0.2 – 0.5	Piccola variazione
1 - 2	0.5 - 1	Piccolissima variazione

Tabella n. 8 - Valori di interpretazione dell'*area under the curve*

AUC	Interpretazione del valore
0,5	Test non informativo
0,5<AUC≤0,7	Test poco accurato
0,7<AUC≤0,9	Test moderatamente accurato
0,9<AUC<1,0	Test altamente accurato
1	Test perfetto

Per avere un quadro generale di quanto emerso dalla ricerca, nel Grafico n. 1 sono state riportate tutte le variabili che sono state repute essere significativamente associate con la patologia coronarica.

Grafico n. 1 – Indicatori anamnestici sintomatologici presenti negli studi



Nella Tabella n. 9, invece, per ogni variabile identificata come predittiva sono stati esplicitati, ove presenti, i valori di LR.

Tabella n. 9 – Likelihood ratio degli indicatori anamnestici e sintomatologici

N° articolo	Variabile	LR+	LR-
11	angina tipica	5,8	-
	colesterolo >300mg/dL	4	-
	precedente IMA	3,8	-
	età >70anni	2,6	-
	dolore toracico non anginoso	0,1	-
	durata del dolore >30 minuti	0,1	-
	disfagia intermittente	0,2	-
	sesso femminile	0,3	-
	colesterolo <200mg/dL	0,3	-
	assenza fattori di rischio classici per CAD	-	0,3
13	dolore toracico pleurítico	-	0,2
	dolore toracico acuto	-	0,3
	dolore toracico dipendente dalla posizione	-	0,3
	dolore localizzato inferiormente la linea mammaria	-	0,8
	dolore non associato allo sforzo	-	0,8
	dolore come senso di pressione	1,3	-
	irradiazione al braccio o spalla destro	4,7	-
	irradiazione al braccio sinistro	2,3	-
	irradiazione ad entrambe le braccia	7,1	-
	irradiazione a entrambe le braccia o spalle	4,1	-
	dolore toracico associato allo sforzo	2,4	-
	dolore peggiore di una angina precedente o simile ad un precedente infarto	1,8	-
	nausea o vomito	1,9	-
	diaforesi	2	-

Come si evince dal Grafico n. 1, all'interno degli elementi di presentazione clinica e raccolta anamnestica, la variabile che viene reputata essere predittiva dalla quasi totalità degli studi è l'età del paziente. Infatti, i soggetti con dolore toracico ed una effettiva problematica di CAD hanno mostrato avere un'età più avanzata rispetto a coloro i quali non avevano tale problematica (14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26).

Gli studi analizzati prendono in considerazione classi di età sempre più elevate: si parte dallo studio di Zwartkruis et al. (16), all'interno del quale è stato sviluppato un questionario per soggetti di età >40 anni; si arriva allo studio di Chun A et al. (22), dove la presenza di età >70 anni ha un valore di *likelihood ratio* positivo (LR+) pari a 2,6; infine nella *check list* di Yang (14) si assegnano un massimo di dieci punti per età ≥80 anni.

Facendo un confronto tra popolazione maschile e femminile, è emerso che gli uomini manifestano CAD ad un'età minore rispetto alle donne. Per tale motivo, diversi autori hanno impostato valori di *cut-off* differenti in base al sesso, ricalcando le distribuzioni della classificazione originaria di Diamond e Forrester (27). Nello specifico, sia Gencer (20) sia Bösner (17) hanno sviluppato delle *prediction rules* assegnando come valore *cut-off* un'età >55 anni per gli uomini e >65 anni per le donne.

Differentemente, gli studi di Nanbu (28) e Boufous (29) hanno mostrato che l'età non è una variabile con valore predittivo significativo.

La popolazione maschile risulta quella maggiormente indagata negli studi presi in esame e maggiormente associata a CAD (14)(15)(16)(17)(18)(19)(28)(20)(21)(23)(26). Purtroppo, come si evince dallo studio di Sullivan et al. (18), la popolazione femminile dovrebbe ricevere uno *screening* differente, poiché il numero di falsi positivi ottenuti è del 41% rispetto l'8% dei soggetti uomini. Le donne hanno manifestato sintomatologie più facilmente atipiche (30), con un maggior riscontro di ipertensione, storia familiare di patologie cardiovascolari e diabete mellito rispetto la controparte maschile (5). In accordo con questi dati, Lansky et al. (2) hanno evidenziato che nella popolazione femminile la presentazione sintomatologica, sia essa tipica o atipica, non è utile nel predire CAD a differenza di quanto accade per la popolazione maschile.

Anche per quanto riguarda questa variabile, Boufous et al. (29) hanno evidenziato che il sesso non è un elemento con valore predittivo significativo per identificare CAD.

Oltre all'età avanzata e al sesso maschile, un'altra variabile che è risultata avere un valore predittivo per CAD è la presenza di diabete mellito (DM) come comorbilità (14)(16)(18)(19)(20)(23)(25)(26). Questa condizione, infatti, comporta un aumento del rischio di sviluppare problematiche cardiovascolari, tra cui la CAD, ma che non vengono riconosciute. Il gruppo di Zwartkruis et al. (16), in particolare, ha sviluppato un questionario per

identificare quali soggetti dovrebbero sottoporsi ad ulteriori indagini per sospetta patologia cardiovascolare, indagando sia la popolazione generale (di età >40 anni), sia differenziando i soggetti con DM e/o BPCO ed ottenendo in entrambi i casi un valore di accuratezza diagnostica moderata, espressa da valori di AUC rispettivamente pari a 0,752 e 0,757. Purtroppo, questo è l'unico studio che ha indagato i pazienti con DM in maniera separata dal resto della popolazione, quindi non sono presenti altri dati da poter mettere a confronto.

Per quanto riguarda le caratteristiche del dolore toracico, 8 studi riportano come elemento predittivo il dolore toracico tipico da angina (14)(15)(16)(19)(21)(22)(26)(28), descritto come dolore al petto e/o dorso, oppressione, provocato da sforzo fisico o *stress* emotivo, la cui localizzazione, durata, intensità e frequenza sono coerenti nel tempo, che si allevia con il riposo e la nitroglicerina (8). Nello specifico la descrizione di dolore toracico tipico si associa ad un LR+ di 5,8 (22), mentre il senso di oppressione e l'associazione allo sforzo hanno un LR+ rispettivamente di 1,3 e 2,4 (24). Oltre alla descrizione del dolore toracico, anche la presenza di sintomi associati tipici, risulta essere un fattore predittivo. Nello specifico, l'irradiazione del dolore al braccio, spalla, collo e mascella, è descritto in due studi (23)(24) con valori di LR+ pari a 7,1 per irradiazione ad entrambe le braccia, 4,7 per irradiazione al braccio o spalla destro, 4,1 per irradiazione ad entrambe le braccia o spalle, 2,3 per irradiazione al braccio sinistro. La presenza di nausea o vomito e la diaforesi, nonostante siano citati da due studi (7,13), possono essere utili per ipotizzare una CAD, in quanto hanno rispettivamente LR+ di 1,9 e 2,0 (24).

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari, anch'essi risultano essere predittori di CAD. I due elementi maggiormente riscontrati sono l'abitudine al fumo, che comprende sia essere attualmente un fumatore (14)(16)(19)(20)(23)(25)(26) sia esserlo stato in passato (19)(29)(25)(26), e soffrire di ipertensione (14)(15)(18)(20)(23)(25).

Oltre a questi elementi, gioca un ruolo fondamentale il livello di colesterolo: quattro studi hanno riscontrato l'ipercolesterolemia come fattore predittivo (19)(23)(25)(26), uno studio ha analizzato il colesterolo per valori >300mg/dL (22), mentre altri tre studi hanno parlato di iperlipidemia/dislipidemia, senza entrare nello specifico (14)(20)(15). La revisione di Chun (22) ha mostrato come il livello di colesterolo >300 mg/dL abbia un LR+ di 4,0, mentre i livelli di colesterolo <200 mg/dL, abbia un LR- di 0,3.

In ultimo la storia familiare di patologie cardiovascolari, la storia personale di patologia cardiovascolare pregressa, nello specifico di CAD o infarto del miocardio, gioca anch'essa un ruolo nell'identificare soggetti a rischio CAD. La presenza di precedente infarto miocardico ha un LR+ di 3,8, mentre l'assenza di fattori di rischio classici per CAD ha un LR- di 0,3 (22).

4.1.2 Prediction rules e screening tools: come sono composti e quanto sono accurati?

Gli articoli esaminati evidenziano come gli elementi derivanti dall'anamnesi e dalla presentazione sintomatologica del paziente con dolore toracico non siano sufficienti per poter escludere con buona probabilità la problematica coronarica. Come si è, infatti, visto dai valori di LR+ espressi dalla maggior parte degli indicatori anamnestici sintomatologici, impiegare queste variabili in maniera isolata non fornisce informazioni sufficienti per il processo di *screening for referral*.

Per questo motivo alcuni autori hanno creato delle *prediction rules* e strumenti di *screening* per identificare quali pazienti con dolore toracico abbiano un rischio intermedio o elevato di CAD.

Yang et al. (14) hanno stilato uno *score* formato da 9 variabili (così come riportato nell'Immagine n. 1) per un punteggio compreso tra -1/25, definendo tre classi di rischio: basso (≤ 7 punti), intermedio (8-17 punti), alto (≥ 8 punti). I valori psicometrici di questo *score* sono rassicuranti: per la categoria a basso rischio si ha un valore predittivo negativo di 99,7% e un LR- $< 0,1$, mentre per la categoria ad alto rischio si ha una specificità pari a 99,3% e un LR+ di 8,48.

Immagine n. 1 – Score di Yang (2015)

	Points
Age, yrs	
<30	-1
30-39	0
40-49	2
50-59	4
60-69	6
70-79	8
≥80	10
Male	3
Symptoms	
Asymptomatic	0
Nonanginal/atypical chest pain	1
Typical angina	2
Family history of CAD	2
History of PVD	2
Diabetes	2
Current smoking	2
Hyperlipidemia	1
Hypertension	1

*Clinical probability: low risk, ≤7 points; intermediate risk, 8-17 points; high risk, ≥18 points.

Un altro studio che ha riunito gli indicatori anamnestici e sintomatologici per realizzare un questionario è stato condotto da Zwartkruis et al. (16). Il questionario indaga undici variabili per determinare se il soggetto con dolore toracico è a rischio CAD e necessita di essere sottoposto ad ulteriori indagini diagnostiche. Il valore del *cut-off* è stato impostato a 20 punti per la popolazione generale >40 anni con una sensibilità del 90%, e una specificità del 36%. Nei soggetti con DM e/o BPCO la soglia è stata settata a 24, con una sensibilità del 91%, e una specificità del 41%. Il questionario è consultabile nella sezione “Appendice B”.

La *prediction rule* creata da Bösner ed al. (17) è formata da 5 variabili facilmente identificabili durante la consultazione clinica: il punteggio va da 0 a 5 punti, e si definiscono due classi di rischio, con *cut-off* settato a 3. Il valore della sensibilità è di 86,4%, ma risulta essere ancor più rassicurante il valore predittivo negativo, pari a 97,3%, che comporta un tasso di falsi negativi pari a 2,7%. Purtroppo, delle cinque variabili incluse, solo quattro sono rilevabili dalla raccolta anamnestica, in quanto la quinta variabile va ad indagare la riproducibilità del dolore mediante palpazione (elemento dell’esame fisico).

Immagine n. 2 – Prediction rule di Bösner (2010)

Component	Assigned points
Age/sex (female \geq 65, male \geq 55)	1
Known clinical vascular disease*	1
Pain worse during exercise	1
Pain not reproducible by palpation	1
Patient assumes pain is of cardiac origin	1

*Coronary artery disease, occlusive vascular disease or cerebrovascular disease.

Anche il gruppo di Gencer (20) ha sviluppato una *prediction rule* da utilizzare in regime ambulatoriale, basandosi unicamente sulla raccolta anamnestica ed esame fisico. Vengono analizzate sette variabili per un punteggio totale da 0 a 11 (la descrizione è riportata nell'Immagine n. 3). Anche in questo caso sono state create tre classi di rischio: basso (<5 punti), intermedio (5-7 punti), alto (>7 punti). I valori psicometrici per la categoria a basso rischio permettono di fare *rule out* in sicurezza, in quanto la sensibilità e il valore predittivo negativo sono elevati (rispettivamente 97,6% e 99,5%), con LR- di 0,033 e specificità di 71,3%. Purtroppo, anche in questo caso, una delle variabili è strettamente legata all'aspetto palpatorio dell'esame obiettivo.

Immagine n. 3 – Prediction rule di Gencer (2010)

Variables	Regression Coefficient	Score	OR _{adj} [*] OR _{adj} (95% CI)
Age-sex categories			
M < 55 yr or F < 65 yr	0	0	1 (reference)
M 55-64 yr or F 65 to 74 yr	1.99	2	7.3 (2.4 to 22.5)
M \geq 65 yr or F \geq 75 yr	2.44	2	11.5 (4.2 to 31.5)
Known cardiovascular risk			
None	0	0	1 (reference)
1 to 2	1.76	2	5.8 (1.2 to 29.0)
\geq 3	1.91	2	6.7 (1.3 to 35.2)
Known previous history of CVD	1.89	2	6.7 (3.2 to 13.8)
Duration of chest pain 1 to 60 minutes	1.09	1	3.0 (1.4 to 6.2)
Area of pain described as substernal	1.65	2	5.2 (2.5 to 10.9)
Precipitating with exertion	0.75	1	2.1 (1.0 to 4.3)
Absence of tenderness	1.22	1	3.4 (1.5 to 8.0)

* Adjusted for variables shown in this table.

CHD = coronary heart disease; CVD = cardio-vascular disease; OR = odds ratio;

OR_{adj} = adjusted odds ratio

Nelle revisioni di Alderwish et al. (23) e di Hollander et al. (24) vengono citati ulteriori strumenti di *screening*, i quali non si affidano esclusivamente ad informazioni derivanti da raccolta anamnestica e presentazione clinica, ma considerano anche altre variabili derivanti

dall'esame fisico, dall'esame elettrocardiografico e da analisi di laboratorio. Questi *screening tools* sono: *GRACE score*, *TIMI risk score*, *FRISC score*, *HEART score*, *EDACS risk score*. Tra questi, solamente l'*EDACS risk score* è costituito da indicatori provenienti dall'anamnesi e dall'esame fisico di base. L'algoritmo è formato da 7 variabili (la descrizione è riportata nell'Immagine n. 4) con un punteggio compreso tra -8 e 34, con *cut-off* settato a 16 punti per identificare due categorie di rischio: basso (<16 punti), alto (≥16 punti). In aggiunta al punteggio ottenuto, essendo uno *score* creato per essere utilizzato in pronto soccorso, si deve valutare il tracciato elettrocardiografico e il valore della troponina a 0 e 2 ore. I valori psicometrici di questo *score* per identificare pazienti a basso rischio sono buoni: sensibilità 88,2% e valore predittivo negativo 98,9%; inoltre, la specificità è 70,2% e il valore predittivo positivo è 16,0% (31).

Immagine n. 4 – EDACS score

Table 5. EDACS Risk Score (Than et al., 2014)

Age	2-20
Gender	Male+6
Known CAD or ≥ 3 risk factors	4
Diaphoresis	3
Pain radiating to arm, shoulder, neck or jaw	5
Pain occurred or worsed with inspiration	-4
Pain is reproduced by palpation	-6

Nella Tabella n. 10 sono riepilogati i valori di accuratezza diagnostica per le categorie di rischio espresse dalle *prediction rules* derivate da studi osservazionali e dalle revisioni.

Tabella n. 10 – Valori di accuratezza diagnostica delle *prediction rules*

N° articolo	Categoria	Sn	Sp	LR+	LR-	PPV	NPV
1	basso rischio CAD (<7 punti)	99,70%	-	-	<0,1	-	99,70%
	alto rischio CAD (≥18 punti)	-	99,30%	8,48	-	-	-
3	popolazione generale ≥40 anni (>20 punti)	90%	36%	-	-	-	-
	DM e/o BPCO (>24 punti)	91%	41%	-	-	-	-
4	alto rischio CAD (≥3)	86,40%	75,20%	-	-	34,90%	97,30%
9	basso rischio CAD (<5 punti)	97,60%	71,30%	-	0,033	-	99,50%
12/13	Basso rischio CAD (<16 punti)	88,20%	70,20%	-	-	16,00%	98,90%

4.2 Riscontro nella pratica clinica

All'interno dei paragrafi precedenti è emerso come l'utilizzo in maniera isolata di elementi derivanti dalla raccolta anamnestica o dalla presentazione sintomatologica sia di scarsa rilevanza clinica. Così come accade per le *Red Flags* in generale, anche in questo caso è fondamentale unire più elementi in modo da poterne aumentare l'accuratezza diagnostica. Nello specifico, è importante per il fisioterapista riconoscere quelle situazioni in cui il paziente con dolore toracico può effettivamente essere ad alto rischio di CAD.

Delle cinque *prediction rule/score* analizzate, quelle proposte da Yang (14) e da Bösner (17) hanno altissimi valori di sensibilità (superiori al 97%) e anche il valore predittivo negativo si attesta oltre il 99,5% rendendo i due punteggi estremamente utili nell'escludere la presenza di CAD. I valori di sensibilità delle *prediction rules* di Zwartkruisa (16), di Gencer (20) e dell'EDACS *risk score* (23)(24) invece vanno dall'88,2% al 91%, rendendo le *prediction rules* sensibili ma in maniera leggermente minore rispetto alle altre due; i valori predittivi negativi, invece, restano superiori al 97,3% e permettono di ottenere una piccola percentuale di falsi negativi.

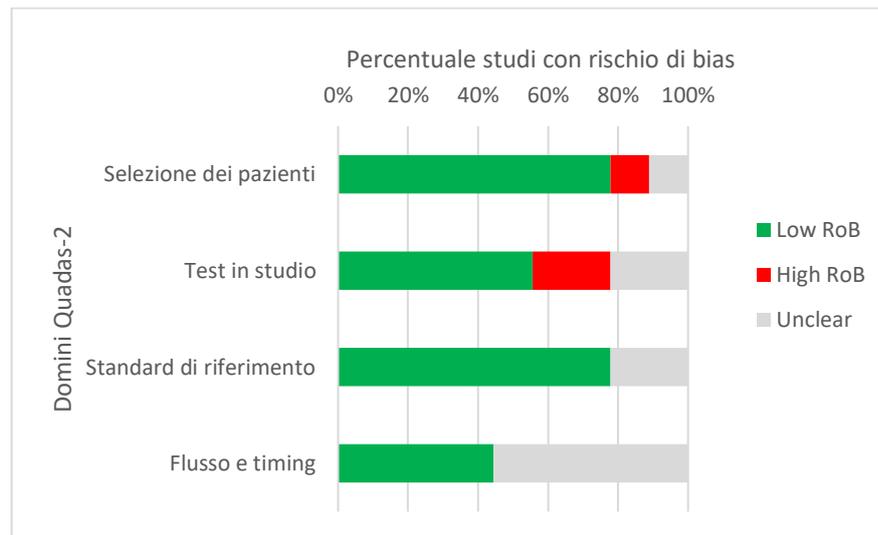
Questi valori sono rassicuranti, in quanto per poter compiere in maniera corretta il processo di *rule out* è fondamentale che gli indici psicometrici di sensibilità, valore predittivo negativo e *likelihood ratio* abbiano valore elevato. Inoltre, questi punteggi corrispondono a cinque *score* che possono essere impiegati anche dai fisioterapisti, poiché prevedono la raccolta di elementi anamnestici e un unico punto dell'esame obiettivo, ovvero la palpazione, che risulta far parte anche della valutazione fisioterapica.

Lo studio di Boufous et al. (29), che ha analizzato l'impatto dell'utilizzo di una linea guida sul *decision-making* del personale medico, ha evidenziato come la maggior esperienza del professionista sanitario e l'impiego della linea guida siano entrambi due elementi con valore predittivo positivo nel prendere decisioni appropriate rispetto il *management* di un paziente con dolore toracico. Pertanto, queste *prediction rules* permettono di identificare in maniera sicura i pazienti con basso rischio CAD e dovrebbero, di conseguenza, essere utilizzate nella pratica clinica.

4.3 Qualità metodologica

In questo paragrafo verrà analizzata la qualità metodologica degli articoli inclusi nella revisione. Come riportato nel Capitolo 3, gli strumenti utilizzati per valutare i *Risk of Bias* sono la Quadas-2 per gli studi osservazionali e la AMSTAR II per le revisioni. Nel Grafico n. 2 sono riassunti i risultati ottenuti dalla valutazione della qualità metodologica degli studi osservazionali, mentre nel Grafico n. 3 sono riassunti i risultati delle revisioni incluse.

Grafico n. 2 – *Risk of Bias* degli studi osservazionali inclusi



Come mostrato dal Grafico n. 2, gli studi osservazionali hanno mediamente un basso RoB. Tra i quattro item che analizza la Quadas-2, sia quello relativo alla selezione dei pazienti sia quello relativo al *reference standard* presentano un basso RoB per il 77% degli studi analizzati.

Nel 56% degli studi, l'interpretazione del *test* indice non ha portato ad un elevato rischio di *bias*; tuttavia, nel 22% dei casi c'è stato un elevato rischio di *bias* e nel restante 22% non è stato possibile definire con chiarezza quale fosse il rischio di *bias*.

Il dato più inconsistente, però, è quello relativo al flusso dei pazienti. Nel 55% degli studi, infatti, non è stato possibile definire con chiarezza se tutti i pazienti arruolati siano stati poi inclusi nell'analisi, se tutti i pazienti siano stati sottoposti al *reference standard*, se questo sia stato il medesimo per tutti i soggetti e, infine, se l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'*index test* e del *reference standard* sia stato adeguato.

Analizzando gli studi singolarmente, sono solamente due gli studi che presentano item con RoB elevato. L'analisi condotta da Sullivan et al. (18) risulta avere un rischio elevato sia per quanto concerne la selezione dei pazienti, sia per quanto riguarda l'interpretazione dell'*index*

test; inoltre, non è stato possibile definire il flusso dei pazienti. L'altro studio che presenta un elevato RoB, solamente rispetto l'*index test*, è lo studio condotto da Nanbu et al. (28); in aggiunta, all'interno di questo studio è stato impossibile definire con chiarezza sia il flusso di pazienti sia la selezione stessa dei pazienti. Le probabili cause che hanno portato questi studi ad avere una bassa qualità metodologica sono da ricondurre al periodo temporale in cui gli studi sono stati effettuati (rispettivamente nel 1994 e nel 1997); è plausibile che, in quell'epoca rispetto il periodo odierno, non ci fossero indicazioni e strumenti accurati e precisi rispetto il come condurre un'analisi metodologica riducendo al minimo il rischio di *bias*. Lo studio di Gencer (20), invece, non presenta un alto rischio di *bias*, ma sia la scelta sia l'applicazione del *reference standard* non sono state esplicitate a dovere, rendendo impossibile definire con chiarezza il rischio di *bias* a riguardo.

Grafico n. 3 – Risk of Bias delle revisioni incluse



Complessivamente, come si evince dal Grafico n. 3, la valutazione delle revisioni, invece, ha mostrato un elevato rischio di *bias*. Nessuna delle 6 revisioni incluse ha condotto anche una

metanalisi, pertanto per gli item 11, 12 e 15 non è stato possibile applicare la valutazione del RoB. Nessuna revisione, inoltre, ha fornito un elenco degli studi esclusi né una motivazione per l'esclusione stessa.

Lo studio condotto da Ayerbe et al. (21) è l'unico ad avere mediamente un basso RoB, con l'unico limite di non aver fornito una lista degli articoli esclusi dalla revisione (item 7).

Lo studio di Chun et al. (22) ha mediamente un RoB moderato. Nello specifico, il basso rischio di *bias* è definito dall'aver redatto il protocollo prima dello svolgimento della revisione e dall'aver effettuato la selezione degli studi ed estrazione dei dati in duplicato. Per quanto riguarda la definizione della stringa di ricerca mediante PICO, l'utilizzo di una strategia di ricerca comprensiva di tutta la letteratura, l'esplicitazione delle fonti di finanziamento e la spiegazione dell'eterogeneità dei risultati ottenuti, il rischio di *bias* è risultato essere moderato.

Le altre quattro revisioni hanno, invece, un elevato rischio di *bias* in quanto non sono stati esplicitati nello studio né scelta della stringa di ricerca, né modalità di selezione degli articoli con criteri di inclusione ed esclusione, non è stato utilizzato uno strumento di valutazione del *risk of bias* degli studi inclusi, inoltre anche le fonti di finanziamento non sono state esplicitate.

4.4 Limite dello studio

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

- Non è stato redatto un protocollo dell'attuale revisione.
- La selezione degli studi e la successiva estrazione dei dati è stata svolta da un singolo autore (NC) dietro la supervisione di un secondo (EP) e non da entrambi gli autori.
- La ricerca bibliografica non è stata svolta nel modo più esauriente possibile: sono state utilizzate solamente due banche dati (Medline e Cochrane); inoltre non sono stati 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.
- Non si è riusciti a reperire il *full text* di otto articoli inerenti all'argomento della revisione.
- La maggior parte delle revisioni incluse presenta un elevato ROB, andando così a influenzare le conclusioni dello studio.

- È stato riscontrato un unico studio che ha indagato i pazienti con DM in maniera separata dal resto della popolazione.
- La maggior parte degli studi, essendo svolti prendendo in considerazione pazienti con accesso diretto al pronto soccorso, fonda il processo di *screening* su valori derivanti da elettrocardiogramma ed analisi del sangue, valutazioni che il fisioterapista non è in grado di effettuare in condizioni di accesso ambulatoriale.
- Delle cinque *prediction rules* analizzate, solamente una si basa sulle sole informazioni raccogliibili dal colloquio col paziente, tutte le altre prevedono di valutare mediante palpazione la risposta dolorosa ed eventuale riproduzione della sintomatologia algica.

5. CONCLUSIONI

Gli elementi derivanti dalla raccolta anamnestica e dalla presentazione sintomatologica del paziente con dolore toracico che permettono di discriminare una causa cardiovascolare, e nello specifico una CAD, comprendo in primo luogo l'età avanzata del paziente e il sesso maschile, fattori ai quali si associa la presentazione tipica del dolore toracico di tipo anginoso (dolore al petto/dorso, che si aggrava con lo sforzo fisico o stress emotivo, che si allevia con il riposo e la nitroglicerina). Oltre a questi elementi, risultano essere correlati i fattori di rischio cardiovascolare tipici: fumo (storia attuale o passata), ipertensione, ipercolesterolemia, storia personale o familiare di patologia vascolare. Anche la presenza di diabete come comorbilità aumenta la probabilità che il paziente abbia una CAD.

Questi elementi analizzati singolarmente forniscono poche informazioni, perciò alcuni autori hanno analizzato queste variabili nel loro insieme in modo da ottenere delle *prediction rules* con alta sensibilità e alto valore predittivo negativo, per poter escludere la presenza di CAD in caso di risultato negativo. Gli indicatori anamnestici e sintomatologici prevalentemente indagati sono: età in relazione al sesso, caratteristiche del dolore toracico (localizzazione, durata, intensità, fattori scatenanti, fattori allevianti), fattori di rischio cardiovascolare, storia familiare o personale di CAD. Quattro di queste regole comprendono anche l'aspetto valutativo palpatorio per elicitare la risposta dolorosa.

La letteratura, purtroppo, è scarna per quanto riguarda l'utilizzo dei soli elementi derivanti dal colloquio in quanto la maggior parte degli studi è effettuata su pazienti che hanno effettuato un accesso diretto in pronto soccorso, situazione in cui vengono svolte ulteriori indagini diagnostiche (ECG, esami del sangue). Nonostante ciò, sebbene le revisioni utilizzate per questo studio abbiano un alto RoB, gli studi osservazionali analizzati presentano un rischio di *bias* relativamente basso.

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. 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
3. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, de Blaey 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, Heick 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. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM, QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529–36
12. Lorenz RC, Matthias K, Pieper D, Wegewitz U, Morche J, Nocon M, Rissling O, Schirm J, Jacobs A. A psychometric study found AMSTAR 2 to be a valid and moderately reliable appraisal tool. *J Clin Epidemiol* 2019 Oct;114:133-140
13. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1998;240:1285-93
14. Yang Y, Chen L, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H, Cheng VY, Chinnaiyan K, Cury R, Delago A, Dunning A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Kim Y, Leipsic J, LaBounty T, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK, Chow BJ. A clinical model to identify patients with high-risk coronary artery disease *JACC Cardiovasc Imaging* 2015 Apr;8(4):427-434
15. Lansky A, Elashoff MR, Ng V, McPherson J, Lazar D, Kraus WE, Voros S, Schwartz RS, Topol EJ. A gender-specific blood-based gene expression score for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients: Results of the Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) Trial *American Heart Journal* 2012 May;164(3):320-326
16. Zwartkruis VW, Groenewegenb A, Rutten FH, Hollander M, Hoes AW, van der Ende MY,

van der Harst P, Cramer MJ, van der Schouw YT, Koffijberg H, Rienstra M, de Boer RA. Proactive screening for symptoms: A simple method to improve early detection of unrecognized cardiovascular disease in primary care. Results from the Lifelines Cohort Study *Prev Med* 2020 May;138:10614

17. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule *CMAJ* 2010 Sep; 182(12):1295-1300
18. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features *BMJ* 1994 Apr;308:883-886
19. Dharampal AS, Rossi A, Dedic A, Cademartiri F, Papadopoulou SL, Weustink AC, Ferket BS, Boersma E, Meijboom WB, Galema TW, Nieman K, de Feyter PJ, Krestin GP. Restriction of the referral of patients with stable angina for CT coronary angiography by clinical evaluation and calcium score: impact on clinical decision making *Eur Radiol* 2013 Jun;23(10):2676-2686
20. Gencer B, Vaucher P, Herzig L, Verdon F, Ruffieux C, Bösner S, Burnand B, Bischoff T, Donner-Banzhoff N, Favrat B. Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: a clinical prediction score *BMC Medicine* 2010;8:9
21. Ayerbe L, González E, Gallo V, Coleman CL, Wragg A, Robson J. Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools. *BMC Cardiovascular Disorders* 2016; 16(1):18
22. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Am J Med* 2004;117(5):334–343
23. Alderwish E, Schultz E, Kassam Z, Poon M, Coplan N. Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging *Rev Cardiovasc Med*

2019;20(4):231–244

24. Hollander JE, 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
25. Gruettner J, Henzler T, Sueselbeck T, Fink C, Borggreffe M, Walter T. Clinical assessment of chest pain and guidelines for imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81(12):3663–3668.
26. Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ, American College of Cardiology, American Heart Association, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: Diagnosis and Risk Stratification *Ann Intern Med* 2001;135(7):530-547
27. Diamond GA, Forrester J. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300(24):1350-8.
28. 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 *Intern Med* 1997 Oct;36(10):676-9
29. Boufous S, Kelleher PW, Pain CH, Dann LM, Ieraci S, Jalaludin BB, Gray AL, Harris SE, Juergens CP. Impact of a chest-pain guideline on clinical decision-making *MJA* 2003 Apr;178(8): 375–380
30. Ferry AV, Anand A, Strachan FE, Mooney L, Stewart SD, Marshall L, Chapman AR, Lee KK, Jones S, Orme K, Shah ASV, Mills NL. Presenting Symptoms in Men and Women Diagnosed With Myocardial Infarction Using Sex-Specific Criteria. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17):e012307
31. Stopyra JP. Performance of the EDACS. Accelerated Diagnostic Pathway in a Cohort of US Patients with Acute Chest Pain. *Crit Pathw Cardiol.* 2015 December;14(4):134–138

APPENDICE A

Risk of Bias tool: Quadas-2

Phase 3: Risk of bias and applicability judgments

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	
A. Risk of Bias	
Describe methods of patient selection:	
❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes/No/Unclear
❖ Was a case-control design avoided?	Yes/No/Unclear
❖ Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes/No/Unclear
Could the selection of patients have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):	
Is there concern that the included patients do not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)	
If more than one index test was used, please complete for each test.	
A. Risk of Bias	
Describe the index test and how it was conducted and interpreted:	
❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes/No/Unclear
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

A. Risk of Bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

- ❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes/No/Unclear
- ❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes/No/Unclear

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING

A. Risk of Bias

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

- ❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes/No/Unclear
- ❖ Did all patients receive a reference standard? Yes/No/Unclear
- ❖ Did patients receive the same reference standard? Yes/No/Unclear
- ❖ Were all patients included in the analysis? Yes/No/Unclear

Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

Risk of Bias tool: 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?

APPENDICE B

Questionario: Zwartkruisa (2020)

RED-CVD Early Diagnosis Questionnaire (translated from Dutch)

Dear sir/madam,

Because you have a chronic lung disease or diabetes, you regularly visit your general practitioner or nurse for a routine checkup. We kindly request you to fill out this questionnaire prior to visiting your general practitioner or nurse for your next routine checkup.

The questions listed below are about signs and symptoms which may be indicative of cardiovascular disease. Please provide an answer to each question. If you are unsure about your answer, please select the answer that best describes your situation. You may also discuss the questions with your partner, family, or friends. If you have any questions about the questionnaire, please contact your general practitioner or the investigator.

Please bring along the completed questionnaire for your next routine checkup. The general practitioner or nurse will evaluate your answers to the questions. If necessary, the general practitioner or nurse may perform or order additional examinations or tests.

1. Please provide your age:

- years

2. Please provide your sex:

- Male
- Female

3. How tall are you and how much do you weigh?

- Length:cm.
- Weight:kg.

4. Do you smoke?

- Yes, I smoke.
- No, I quit smoking years ago.
- No, I have never smoked.

5. Have you experienced palpitations in the last three months (for example, a pounding, racing, or very rapid heartbeat)?

- Yes
- No

6. In the last three months, did you experience pain or tightness in your chest during exercise (for example, while you were in a hurry or while you were walking or cycling uphill)?

- Yes
- No

7. In the last three months, did you experience shortness of breath during exercise (for example, while you were in a hurry or while you were walking or cycling uphill)?

- Yes
- No

8. Has your ability to exercise decreased in the last 3 months?

- Yes, my ability to exercise has decreased.
- No, my ability to exercise has remained the same.

9. In the past year, have you experienced much stress or worries with regard to your health?

- Yes
- No

10. Do you expect your health to decline significantly in the upcoming year?

- Yes
- No

11. In the last three months, have you experienced pain or a heavy feeling in your leg(s) which started while you were walking and wore off when you paused?

- Yes
- No

-----END OF THE QUESTIONNAIRE-----

We kindly thank you for completing this questionnaire. Please remember to bring along the questionnaire next time you visit your general practitioner or nurse for a routine checkup.