

Il quesito clinico

Gensini G.F.^{a,b,c}, Conti A.A.^{a,b,c}

^aDipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi di Firenze

^bFondazione Don Carlo Gnocchi, Centro S. Maria agli Ulivi, IRCCS di Firenze

^cCentro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove, Firenze

“Risolvere un problema significa rappresentarlo in modo da renderne trasparente la soluzione”.

H.A. Simon

La strutturazione del quesito clinico

La precisa definizione del quesito clinico è un elemento essenziale dell'attività medica. I quesiti clinici devono infatti da un lato essere appropriati per il problema del paziente e dall'altro devono essere formulati in modo tale da indirizzare decisamente la ricerca ed il reperimento di risposte (o di tentativi di risposta) nella letteratura biomedica. In campo internazionale si è ormai affermato, con specifico riferimento alla individuazione del quesito clinico, il cosiddetto modello PICO, dalle iniziali dei termini Patient population (popolazione di pazienti), Intervention (intervento sanitario), Comparison (confronto), Outcomes (esiti e risultati clinici). In termini generali le domande che il clinico si deve porre nella definizione di un quesito clinico unitario e razionale sono le seguenti: chi è il paziente che ho di fronte e da quale popolazione di pazienti deriva? Qual è l'azione sanitaria necessaria per rispondere al suo bisogno di salute? Quali sono le alternative possibili e praticabili? Cosa mi attendo dalla attuazione dell'intervento sanitario, o delle sue possibili alternative?

I quesiti clinici classici nell'incontro con un paziente riguardano la diagnosi (quale è/quali sono le cause della sua malattia?), la prognosi (quale sarà il destino clinico di questo paziente?), la terapia (quale è/quali sono i trattamenti più appropriati per questo paziente?) ed i suoi effetti collaterali. Più recentemente, la crescita di attenzione nei confronti della prevenzione e della riabilitazione ha determinato un allargamento a questi settori dello spettro delle domande che il clinico si pone in occasione ed in conseguenza del suo rapporto con il paziente. Peraltro anche gli altri segmenti assistenziali sono divenuti sempre più complessi ed articolati. E' sufficiente pensare, al proposito, alle opzioni diagnostiche, che offrono oggi un formidabile ventaglio di opportunità strumentali, accanto alla semeiotica fisica ed alla diagnostica di laboratorio. La corretta individuazione dell'esame diagnostico più appropriato, o

del sistema classificatorio prognostico più adeguato, deriva quindi dalla definizione del quesito clinico rilevante e pertinente e si pone all'intersezione di diversi percorsi clinico-metodologici.

Un esempio tipico in medicina è quello della diagnosi differenziale del dolore toracico. In questo caso lo spettro diagnostico può essere particolarmente ampio, ma volendo restringere il campo a tre grandi capitoli di patologia, quello coronarico, quello esofageo e quello aortico, è chiara la centralità del laboratorio di analisi nel dolore a genesi coronarica, mentre, con riferimento al dolore esofageo ed al dolore aortico, i mezzi diagnostici sono diversi dall'indagine biochimica ed umorale. L'iter diagnostico di un paziente con dolore toracico può avvalersi, tra l'altro, dell'anamnesi, dell'esame obiettivo, della radiografia del torace, della emogasanalisi su sangue arterioso, di esami biochimici mirati, della ecografia transtoracica e di quella transesofagea, della TC o della RMN nel caso si sospetti una dissezione aortica, della scintigrafia polmonare o della TC spirale, allorché si sospetti una embolia polmonare, dell'ECG da sforzo. Ogni indagine ha la/e sua/e indicazione/i, guidata/e dalla correttezza del quesito clinico, e la varietà di opportunità di affinamento diagnostico disponibili rappresenta certamente una ricchezza informativa, che tuttavia può portare ad una crescente incertezza decisionale quando l'impostazione della domanda clinica e la sequenza di valutazione non siano ben indirizzate. L'indagine umorale in caso di sospetto dolore coronarico, per esempio, prevede il dosaggio di marcatori biochimici per rivelare o escludere la presenza di necrosi miocardica (CK-MB, mioglobina, troponine T e I); si tratta di analiti differenti la cui sensibilità, specificità e tempistica di rilascio devono essere ben chiare al clinico per tracciare un quadro diagnostico affidabile.

Dal momento che esistono ormai numerose dimostrazioni della “razionalità limitata” della logica clinica, la ricerca scientifica nel settore si è indirizzata a mettere a punto, in tempi recenti, tecniche e strumenti efficaci a supporto e ad integrazione del ragionamento clinico. In questa ottica si colloca la Medicina Basata sulle Evidenze (e le sue numerose applicazioni documentate in letteratura in Cardiolo-

gia ed in Medicina Interna), che mette a disposizione del clinico procedure affidabili per la decisione medica che si avvalgono di informazioni semplici e verificabili, e che richiedono processi di calcolo compatibili con la competenza clinica stessa¹. Motterlini e Crupi¹ bene illustrano un modello relativo al paziente con infarto miocardico acuto (ripreso da Breiman²), in cui il clinico che ha in carico il paziente è chiamato a decidere se considerarlo ad alto o a basso rischio, il che implica la conseguente messa in atto di procedimenti terapeutici diversi. In questo modello il paziente viene definito ad alto rischio se corre un pericolo di vita imminente, ed è prevista la valutazione di molti parametri clinici ai fini della classificazione del paziente. La impostazione della classificazione, che risponde al quesito clinico relativo alla gravità del paziente, è fondata sulla integrazione sistematica delle informazioni raccolte, che vengono sintetizzate in una equazione semplice. Il primo passo è quello di definire tre variabili f_1 (uguale ad 1 se la pressione arteriosa sistolica del paziente è inferiore a 91 mm Hg nelle prime 24 ore, uguale a 0 in caso contrario), f_2 (uguale ad 1 se il paziente ha più di sessantadue anni e mezzo, uguale a 0 in caso contrario), f_3 (uguale ad 1 se viene registrata tachicardia sinusale, uguale a 0 in caso contrario). Si procede quindi alla formulazione della equazione $(E)y = 1f_1 + 1/2f_2 + 1/2f_3$. I valori di y sono compresi tra 0 e 2, e la classificazione del paziente prosegue nel modo seguente. Nel caso y sia maggiore o uguale ad 1, il paziente viene considerato ad alto rischio; nel caso y sia inferiore ad 1, viene dichiarato a basso rischio.

La chiarezza della formulazione del quesito clinico è essenziale per definire un sistema di stratificazione prognostica agile e di rapido impiego, quale il modello lineare proposto, che consente di classificare il paziente ad alto rischio in base alla presenza degli elementi di informazione. L'efficacia di questa procedura cognitiva deve naturalmente essere verificata sul campo clinico, e la disponibilità dei dati richiesti relativamente ad un campione di pazienti reali ha permesso di confrontare la accuratezza dell'approccio descritto con modelli statistici più complessi, che prevedono un numero maggiore di variabili. L'accuratezza del modello di classificazione in oggetto è risultata sostanzialmente sovrapponibile nella definizione dei pazienti a basso rischio e maggiore nella identificazione dei soggetti ad alto rischio, rispetto ad altri modelli complessi, dimostrando effettivamente che la piena comprensione dell'ambito di applicazione del giudizio clinico, con tutte le sue potenzialità e tutti i suoi limiti, permette di sviluppare strumenti agili e semplici da applicare, che, in una ottica di Medicina Basata sulle Evidenze, sono di ausilio nell'integrare le informazioni raccolte e nel verificarne l'efficacia nella realtà clinico-internistica.

In sintesi, pertanto, la formulazione del quesito clinico rilevante e la scelta del percorso terapeutico-prognostico pertinente (ma ciò vale per ogni segmento assistenziale, come nel caso della selezione dell'indagine di laboratorio appropriata), un esempio del quale è evidenziato nel modello precedentemente illustrato, sono notevolmente aiutati dalla conoscenza degli elementi metodologici essenziali della Medicina Basata sulle Evidenze e della logica di fondo (comprensiva di potenzialità e limiti) della Medicina Interna. Oggetto di questo contributo sarà pertanto l'analisi episte-

mologica, nella prospettiva dell'individuazione del quesito clinico, degli approcci della Medicina Basata sulle Evidenze e della Medicina Interna.

La Medicina Basata sulle Evidenze

L'approccio della Medicina Basata sulle Evidenze (Evidence Based Medicine – EBM) consiste, nella definizione di David Sackett, “nell'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze disponibili per prendere decisioni sull'assistenza del singolo paziente sulla base dell'esperienza individuale”³. L'EBM è infatti un metodo di ricerca, analisi ed implementazione delle migliori evidenze scientifiche emerse dalla letteratura biomedica, un metodo consapevole del fatto che l'applicazione dei dati della letteratura al singolo paziente della realtà quotidiana richiede sempre una componente soggettiva nell'applicazione mirata delle acquisizioni scientifiche⁴.

La Medicina Basata sulle Evidenze si configura come un approccio importante per il medico anche nei suoi rapporti col paziente. In questo senso l'adattamento di ogni tipo di intervento medico-sanitario al singolo paziente è una modalità di approccio essenziale nella concezione della EBM del Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove che ha sede in Firenze, che privilegia l'EBM nella valutazione e nella auto-valutazione dei processi decisionali che sono a fondamento delle prestazioni sanitarie.

La EBM ha come obiettivo fondamentale la valutazione della reale efficacia dei mezzi di cura, per potere identificare e quindi proporre le strategie assistenziali di volta in volta più appropriate al contesto clinico. Ciò rende cogente una applicazione sistematica del metodo scientifico agli atti medici, attraverso l'uso rigoroso delle misurazioni statistiche e comparative. L'impiego di precisi strumenti medico-sanitari sulla base di premesse fisiopatologiche appropriate costituisce il punto di partenza per le proposte di cura, ma solo la verifica attraverso gli studi clinici controllati e randomizzati permette di provarne la reale efficacia. L'EBM si presenta quindi come un approccio critico che agevola la diffusione di quanto la ricerca clinica dimostra essere efficace, confronta tra loro opzioni alternative per valutarne l'efficienza relativa, e le propone come riferimento obiettivo per le scelte assistenziali.

Tra i molti strumenti operativi del metodo EBM le rassegne sistematiche quantitative e le linee guida per la pratica clinica svolgono un ruolo centrale. Per quanto più di trent'anni fa Archie Cochrane avesse messo a fuoco i problemi metodologici della letteratura secondaria, solo di recente, e sulla spinta della EBM, le rassegne quantitative hanno raggiunto uno standard qualitativo accettabile. Nella stesura di una moderna revisione sistematica, l'EBM tende a fornire al clinico prove valide e convalidate su larga scala, tratte da studi ed articoli di alto rilievo scientifico, funzionali alla ricerca delle risposte per i quesiti clinici. Una meta-analisi fondata sui principi della EBM deve prendere in esame anche quegli studi che hanno fornito risultati negativi, o comunque mostranti tendenze in disaccordo con l'opinione corrente. Gli end point considerati devono essere di pieno spessore clinico, e la presentazione quantitativa dei risultati deve essere obiettiva e imparziale.

Le linee guida basate sulle evidenze costituiscono infatti un obiettivo importante del progresso delle conoscenze e del

metodo in medicina, in quanto offrono vantaggi in termini medici, organizzativi, formativi ed economici. Una linea guida basata sulle evidenze è uno strumento multidisciplinare, aperto alle acquisizioni più recenti, propositivo e dinamico, il cui scopo principale è quello di migliorare la qualità assistenziale, fornendo raccomandazioni medico-organizzative di ausilio nella risposta agli interrogativi clinici. L'autorevolezza di una linea guida dipende dalla forza delle evidenze e dal grado delle raccomandazioni in essa contenute. Una categorizzazione dei livelli delle evidenze è oggi necessaria anche per definire il campo di applicazione degli interventi assistenziali, le loro potenzialità ed i loro limiti. Dal punto di vista gestionale ed economico le linee guida basate sulle evidenze si presentano come strumenti importanti non per abbattere in modo automatico i costi sanitari, quanto piuttosto per allocare con maggiore appropriatezza le risorse disponibili, finanziarie ma anche umane, tecnologiche e organizzative. L'impatto formativo di una linea guida assistenziale di buona qualità può risultare notevole non solo sugli operatori sanitari, ma anche sui pazienti e sui "caregivers".

La EBM può essere di supporto anche nel mettere a punto mezzi più affidabili per valutare la soddisfazione degli utenti, elemento che viene (appropriatamente) considerato in modo crescente, in tempi recenti, nella formulazione del quesito clinico. La grande attenzione metodologica ed operativa richiesta nella preparazione e diffusione di indicatori di "outcome" obiettivi ed affidabili è testimoniata da numerosi studi condotti nel contesto di alcune patologie in cui la relazione tra le misure cliniche della gravità della malattia e le misure della qualità della vita collegate alla salute non è lineare e, pertanto, sulla base della gravità iniziale, cambiamenti simili nella gravità della patologia possono avere un impatto differente sulla qualità della vita. Il metodo dell'EBM risulta appropriato nell'analisi dell'influenza del contesto medico sugli esiti di salute, e della valutazione della qualità della vita, nella consapevolezza che, in particolare nella pratica clinica, ogni intervento è di fatto parte di una strategia clinica integrata e complessa.

La Medicina Interna

Nelle ultime tre decadi la medicina clinica si è innegabilmente spostata in direzione della specializzazione spinta, ma in tempi del tutto recenti la figura del clinico è tornata a giocare un ruolo di primo piano, anche in considerazione dell'ampiezza dello spettro di quesiti clinici a lui/lei posti quotidianamente dai pazienti. Una riflessione sulla formulazione del quesito clinico in Medicina Interna non può fare a meno della definizione dello statuto epistemologico della Medicina Interna stessa, da molti considerata, in termini generali, "specialità medica non chirurgica che riguarda patologie degli organi interni dei soggetti adulti". In accordo con tale espressione i medici che si specializzano in questa "disciplina", gli internisti, dovrebbero essere professionisti esperti nella prevenzione delle malattie e nella gestione di affezioni complesse, multi-organo e multi-sistema, del corpo umano. Nell'ambito della Medicina Interna sono rintracciabili molte sotto-specialità", il che richiede, sempre più spesso, un rapporto di massima collaborazione ed integrazione tra internista, medico di medicina generale e specialista/superspecialista. Nel contesto della

collaborazione l'internista è chiamato specificamente alla "inter-poli-trans-disciplinarietà", a coniugare cioè la cultura della "complessità" necessaria per la gestione di patologie complesse con la cultura della "semplicità" nella ricerca della "economia" della formulazione di quesiti clinici rilevanti e pertinenti. Prendendo a prestito le celebri parole di Albert Einstein, infatti, "Everything should be made as simple as possible, but not simpler". Sul versante diagnostico, la complessità dei pazienti che ricorrono all'internista è indubbiamente aumentata negli ultimi anni, anche in conseguenza della comorbilità tipica del paziente anziano con cui l'internista si confronta sempre più spesso quotidianamente: all'internista rimane con forza la funzione essenziale di orientamento mirato in uno scenario che non può prescindere dal processo di selezione e di eliminazione successiva delle opzioni diagnostiche generate da un corretto quesito clinico iniziale^{5,6}.

La complessità del contesto clinico in cui opera l'internista è recentemente cresciuta anche a causa dell'arricchimento strumentale, che configura un panorama tecnologico in rapido divenire, in cui l'internista, in particolare per il suo ruolo nella gestione globale di situazioni cliniche complesse, è chiamato a padroneggiare sviluppi tecnologici da un lato talvolta difficilmente controllabili anche da parte degli stessi organi regolatori, dall'altro meno condivisi (rispetto al recente passato) da una società che ne coglie superficialmente gli effetti senza conoscerne davvero la basi e le origini. Il ruolo del clinico e dell'internista in particolare è quindi importante e delicato in un momento, quello attuale, in cui spesso non sono i progressi della tecnologia a seguire la ricerca scientifica, bensì è la ricerca scientifica a seguire il fronte della tecnologia in evoluzione, e appaiono pertanto necessarie delle linee di orientamento derivanti dagli interrogativi che più frequentemente i pazienti rivolgono al clinico e dai quesiti che l'internista stesso si pone per avviare in modo corretto il suo processo decisionale. Il classico concetto di linea guida "guideline", dovrebbe pertanto attualmente essere integrato da altri concetti, riconducibili al termine "mindline"⁷. I ricercatori che lo hanno recentemente coniato lo hanno fatto valutando i risultati di uno studio etnografico da cui è emerso piuttosto chiaramente che i clinici partecipanti alle sperimentazioni accedono di rado direttamente alle fonti esplicite delle evidenze. Essi, infatti, più spesso fanno affidamento su "linee guida" tacite, o comunque tacitamente fatte proprie dalla comunità clinica locale, le cosiddette "mindlines". Le mindlines sono conoscenze derivanti soprattutto da letture varie, dall'esperienza e dal confronto con altri operatori sanitari, esperti, aziende farmaceutiche e, non certo per ultimi, i pazienti. Tale sistema di conoscenze più o meno implicite non può essere sottovalutato se l'obiettivo comune è quello di avere un impatto significativo sul miglioramento della pratica professionale dei clinici. Gli internisti sono pertanto chiamati ad avere una piena consapevolezza di ciò, fin dal momento iniziale in cui formulano un quesito clinico, di qualunque natura esso sia.

Ad ulteriore conferma del rilievo essenziale di una corretta definizione del quesito clinico, nella prospettiva delle fonti cui l'internista attinge per raccogliere le informazioni necessarie a dare una risposta, sono disponibili studi del tutto recenti che evidenziano i limiti di molte linee guida patolo-

gia-specifiche (che rappresentano per l'appunto una sorgente di informazioni cliniche) nella loro applicazione a pazienti con condizioni cliniche multiple⁸. Di fatto, il progressivo allungamento della vita media, l'aumentata incidenza di patologie cronico-degenerative ed il concomitante miglioramento prognostico delle stesse definiscono per i pazienti ricoverati nei reparti clinici un profilo diverso da quello dei pazienti degenti in corsie mediche anche soltanto pochi anni fa, un profilo particolarmente complesso che richiede, se possibile, una attenzione ancora maggiore nella formulazione del quesito clinico, nonché della ricerca accurata dei dati clinici necessari per la risposta/le risposte appropriate. La spiccata comorbilità tipica del soggetto anziano ricoverato negli anni 2000 si accompagna infatti ad una pressoché costante poli-terapia, il cui inquadramento non è mai agevole né tanto meno automatico.

Il quesito clinico nella Medicina di Laboratorio

In campo terapeutico, come appena sottolineato, la valutazione dell'efficacia, della sicurezza, della tollerabilità, della maneggevolezza, del costo di un farmaco (o meglio di più farmaci somministrati concomitantemente allo stesso paziente), sollecita la formulazione di quesiti clinici il cui modello può essere efficacemente suggerito dalla Medicina Basata sulle Evidenze. La corretta definizione del quesito clinico è infatti indispensabile per sapere come e dove cercare la risposta (le evidenze).

Con specifico riferimento alla Medicina di Laboratorio, gli interrogativi rilevanti e pertinenti dovrebbero essere mirati a individuare quando una determinata indagine debba essere richiesta e a identificare come i suoi risultati possano influenzare il processo decisionale in clinica⁹. La competenza nel formulare quesiti clinici appropriati può essere insegnata nel corso degli studi universitari ma deve comunque essere costantemente sviluppata nella continua discussione strutturata di casi clinici in una cornice di Medicina Basata sulle Evidenze, e una domanda chiara e diretta appare essenziale al fine di identificare, selezionare ed interpretare le evidenze nelle loro componenti essenziali di rilevanza, pertinenza ed applicabilità.

La Medicina di Laboratorio Basata sulle Evidenze propone quesiti strutturati che possono essere scomposti (e poi ricomposti) negli elementi riguardanti il problema del paziente, l'intervento diagnostico, il suo confronto con lo standard di riferimento o con un altro saggio, l'esito clinico. Fondamentalmente, la domanda può essere legata alla accuratezza diagnostica o alla utilità diagnostica di un saggio. Una recente messa a punto canadese ben illustra il tentativo di affinamento del quesito clinico in una condizione clinica insidiosa quale l'embolia polmonare, che rappresenta una vera sfida diagnostica per il medico¹⁰. Nella sua forma più semplice, l'algoritmo diagnostico inizia con la valutazione clinica, integrata col dosaggio del D-dimero,

prima indagine ad essere eseguita. Un risultato negativo di questo test esclude l'embolia polmonare, mentre la positività del D-dimero viene seguita da una scintigrafia polmonare ventilazione/perfusione. Se questa risulta normale, l'embolia polmonare viene esclusa, se risulta a probabilità elevata viene diagnosticata; se la scintigrafia risulta non diagnostica, il paziente viene indirizzato alla indagine ecografica delle vene prossimali. L'esame con ultrasuoni, se positivo, conferma la diagnosi di embolia polmonare, mentre, se negativo, viene ripetuto dopo una settimana. Se positivo, fa porre diagnosi, mentre se negativo l'embolia polmonare viene esclusa.

L'algoritmo decisionale qui sintetizzato, per quanto relativamente semplice, prevede dunque un flusso diagnostico che prevede al contempo indagini umorali ed esami strumentali, e bene illustra la sempre maggiore necessità di una integrazione armonica tra Medicina Interna, Medicina di Laboratorio e Medicina Basata sulle Evidenze, a conferma della opportunità e della odierna reale possibilità di un linguaggio comune nella prospettiva della formulazione di (e della risposta a) un quesito clinico razionale, comprensibile e condiviso.

Bibliografia

1. Motterlini M, Crupi V. Decisioni mediche. Un punto di vista cognitivo. Milano: Raffaello Cortina Editore; 2005.
2. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Wadsworth, Belmont, USA; 1993.
3. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone; 1997.
4. Conti AA, Galanti C, Gensini GF. Is evidence-based medicine really a craze? Surely it is fashionable to criticize it. A methodologic comment from the Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1:1192-5.
5. Gensini GF, Conti AA, Lippi D. Internal medicine: background, present status and perspectives. *Recenti Prog Med* 2005; 96:190-3.
6. Bocchi G, Ceruti M. Educazione e globalizzazione. Milano: Raffaello Cortina Editore; 2004.
7. Gabbay J, Le May A. Evidence based guidelines or collectively constructed "mindlines"? Ethnographic study of knowledge management in primary care. *BMJ* 2004; 329:1013.
8. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351:2870-4.
9. Simon HA. The sciences and the artificial. Cambridge, USA: MIT Press; 1969.
10. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003; 168:183-94.