

Medicina di Laboratorio e Medicina d'Urgenza: il connubio continua

Giuseppe Lippi¹, Laura Bonfanti², Ivo Casagrande³, Mario Cavazza⁴, Aldo Clerico⁵, Davide Giavarina⁶,
Martina Montagnana¹, Paola Pauri⁷, Erica Rampoldi⁸, Marcello Tavio⁹, Tommaso Trenti¹⁰, Gianfranco Cervellin²

¹Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

²Unità Operativa di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Dipartimento Interaziendale Provinciale Emergenza-Urgenza della Provincia di Parma, Parma, Italia

³Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC), Pavia, Italia

⁴Unità Operativa di Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna, Bologna, Italia

⁵Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione CNR Regione Toscana G. Monasterio, Pisa, Italia

⁶Laboratorio Analisi, AULSS 8 Berica, Vicenza, Italia

⁷Patologia Clinica Area Vasta 2, Presidio Ospedaliero Unico - Ospedale Carlo Urbani, Jesi

⁸Unità Operativa Laboratorio Analisi, Presidio Ospedaliero di Legnano, ASST Ovest M, Legnano, Italia

⁹Malattie Infettive Emergenti e degli Immunodepressi, Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona, Italia

¹⁰Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, Ospedale S. Agostino Estense, Modena, Italia

ABSTRACT

Laboratory medicine and emergency medicine: a perpetual relationship. The essential goals that laboratory medicine shall pursue to adequately fulfill clinical needs can be summarized in delivering high quality information, availability of clinically usable tests and turnaround time. The governance of urgent laboratory testing encompasses a harmonious integration of clinical needs and laboratory organization. Clinical laboratories shall hence be more focused on the pre-preanalytical phase, be involved in proactive efforts for standardizing pre-analytical and analytical procedures, optimize the post-analytical and post-post-analytical phases, thus providing a complete information and allowing the achievement of favorable outcomes. Throughout this ample and multifaceted process, the strict cooperation between laboratory professionals and emergency physicians is pivotal. As rationale follow-up of the collective article published concomitantly with the first joint Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC) - Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC) meeting, this new collective paper aims to summarize the topics discussed during the second joint event "Laboratory Medicine and Emergency Medicine: a resumed link", specifically including the governance of urgent tests, acid-base disorders, venous thromboembolism, acute heart failure, trauma, acute intoxications, viral diseases and other emerging infections.

INTRODUZIONE

La medicina di laboratorio è tradizionalmente definita come una scienza orientata a produrre informazioni clinicamente utili mediante analisi quantitativa o qualitativa di analiti nei liquidi biologici (1). Il reale contributo che gli esami di laboratorio possono offrire al ragionamento diagnostico ed alla gestione clinica del paziente è ancora oggi oggetto di acceso dibattito. Alcune affermazioni, basate sull'ipotesi che il laboratorio possa contribuire fino al 70% delle decisioni cliniche, non

trovano un sostanziale fondamento nella pratica clinica. Pur concordando che la maggior parte delle decisioni cliniche si basano comunque su informazioni trasmesse dal laboratorio, è altresì innegabile che in alcuni ambiti gli esami diagnostici rivestano una importanza maggiore che in altri, rappresentando di fatto il cardine del processo decisionale (ad esempio nella diagnostica dell'infarto acuto del miocardio o del diabete) (1). Fa da contraltare alla definizione di medicina di laboratorio quella di medicina d'urgenza, intesa come specialità medica orientata alla diagnosi e al trattamento di

Corrispondenza a: Giuseppe Lippi, Sezione di Biochimica Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Piazzale L.A. Scuro 10 - 37134 Verona, Italia. E-mail: giuseppe.lippi@univr.it

Ricevuto: 18.01.2019

Accettato: 31.01.2019

Pubblicato on-line: 03.04.2019

DOI: 10.19186/BC_2019.017

patologie “impreviste” (2). La necessità di formulare una diagnosi rapida ed accurata, seguita da un trattamento appropriato, rappresentano pertanto il paradigma della medicina d’urgenza. Ciò richiede un sostanziale adattamento delle discipline diagnostiche, come la medicina di laboratorio, le quali sono portate a modificare la loro organizzazione per implementare esami rapidi, caratterizzati da un’elevata accuratezza diagnostica, che consentano ai medici d’urgenza di formulare una diagnosi precoce o, altrettanto rapidamente, di escluderne un’altra. Questi requisiti essenziali possono essere soddisfatti solo mediante stretta collaborazione tra i professionisti di medicina di laboratorio ed i medici d’urgenza, in un’ideale *governance* che dovrebbe consentire di collaborare attivamente nel progettare i pannelli di esami urgenti, sulla base di considerazioni di natura clinica, epidemiologica, analitica, logistica ed organizzativa.

La *governance* degli esami urgenti

Gli elementi fondamentali che la medicina di laboratorio dovrebbe perseguire per rispondere adeguatamente al quesito clinico sono riassumibili in tre aspetti, e cioè (a) la qualità del dato generato, che corrisponde alla completezza ed esaustività dell’informazione veicolata dai risultati degli esami, (b) la disponibilità di esami clinicamente utili e (c) il tempo di risposta (TAT) (3). Nella medicina d’urgenza questi tre temi sono maggiormente enfatizzati. La *governance* delle urgenze ha la conseguente necessità d’integrare i bisogni della clinica d’urgenza e l’organizzazione dei laboratori. L’organizzazione dei laboratori deve quindi focalizzarsi maggiormente verso la fase pre-preanalitica che si svolge all’esterno del laboratorio, standardizzare le fasi pre-analitica e analitica per garantire flussi continui e stabili di esami ed informazioni, ottimizzare la fase post-analitica per la rapida comunicazione dell’informazione ed, infine, non esimersi dall’intervenire anche nella fase post-post-analitica per il completamento dell’informazione e consentire il raggiungimento degli esiti attesi (4).

Un’informazione clinicamente utile dipende in larga misura da una richiesta appropriata e da una corretta scelta degli esami atti a soddisfare la richiesta. La definizione di profili chiari e standardizzati per patologia consente allo stesso tempo di non tralasciare esami fondamentali e di non essere devianti da risultati “collaterali”, privi di stretta correlazione con segni e sintomi del paziente (5). Le attuali procedure di *triage*, comuni in Pronto Soccorso (PS) per fronteggiare l’elevato numero di richieste, spostano spesso la valutazione medica ad un tempo successivo al prelievo dei campioni, generando talora richieste più ampie del necessario, successive domande di integrazione o ritardi nell’invio dei campioni per completare la richiesta (6). Le politiche di aggiunta di esami (*add-on*) a campioni già ricevuti dovrebbero essere riconsiderate alla luce del percorso del paziente in PS (7).

Malgrado l’aggiunta di esami si collochi nell’ambito

della disponibilità a richiedere, è proprio la disponibilità di esami specialistici d’urgenza a creare oggi maggiori criticità in conseguenza del continuo processo di riorganizzazione e consolidamento dei servizi di medicina di laboratorio (8). Il mantenimento di una rete diffusa di presidi d’urgenza sul territorio ed il contemporaneo consolidamento dei laboratori in pochi centri, rendono più difficile offrire un largo volume di esami corredati da un contenuto informativo specifico. L’idea che soluzioni di diagnostica decentrata (*point-of-care testing*; POCT) o laboratori a risposta rapida possano rispondere ad ogni esigenza della medicina d’urgenza si scontra con le molteplici complessità che si possono incontrare (9). Ne sono validi esempi la determinazione dei farmaci anticoagulanti orali diretti (10), la diagnostica batteriologia o virologica biomolecolare e culturale (11), la diagnostica tossicologica (12), le troponine ad alta sensibilità (13) ed i marcatori di danno renale acuto (14).

Un ultimo elemento, forse più enfatizzato, è il TAT, il quale deve essere affrontato come TAT terapeutico e non di solo laboratorio. Adozione di profili definiti e *order entry* informatici, eliminazione di documenti cartacei e trascrizioni, trasporto rapido dei campioni, così come refertazione telematica in continuo consentono di ottimizzare le fasi extra-laboratorio del TAT, mentre è l’evoluzione dei cosiddetti “corelab” verso il “tutto sempre urgente” a rispondere più idoneamente alla necessità del TAT di laboratorio (15). Si può in sintesi riprendere il famoso concetto del “brain-to-brain loop” di George D. Lundberg, adattarlo alla medicina d’urgenza, semplificando alcuni passaggi e focalizzando su altri, per completare l’intero circolo più rapidamente e ottenendo comunque il medesimo risultato, cioè un esito favorevole per il paziente (16).

Facendo seguito all’articolo collettivo pubblicato in concomitanza del primo incontro congiunto Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC)-SIBioC “Medicina di laboratorio e Medicina d’urgenza: un connubio indissolubile” (17), questo documento collettivo rappresenta una sintesi dei temi affrontati nel secondo evento congiunto “Medicina di Laboratorio e Medicina d’Urgenza: il connubio continua”, e comprendente specificatamente la *governance* degli esami urgenti, i disturbi dell’equilibrio acido-base, il tromboembolismo venoso, lo scompenso cardiaco acuto, i traumi, le intossicazioni acute, le virosi ed altre infezioni emergenti (Tabella 1).

DISTURBI DELL’EQUILIBRIO ACIDO-BASE

I disturbi dell’equilibrio acido-base si distinguono classicamente in disturbi semplici (acidosi metabolica e respiratoria acuta/cronica; alcalosi metabolica e respiratoria acuta/cronica) e in disturbi misti, doppi, tripli e quadrupli (18-20). Mentre l’eziologia è inquadrabile partendo dalle alterazioni fisiopatologiche, l’inquadramento clinico va considerato soprattutto in rapporto alle condizioni cliniche alla base delle alterazioni acido-base. Le acidosi metaboliche

Tabella 1*Esami diagnostici per alcune patologie di frequente riscontro in Medicina d'Urgenza*

| Patologia | Test di laboratorio |
|--|---|
| Alterazioni dell'equilibrio acido-base | Emogasanalisi, emoglobina, acido lattico, ionemia |
| Tromboembolismo venoso | D-dimero |
| Trauma in generale | Aminotransferasi, bilirubina, creatinina, lipasi, emoglobina, equilibrio acido-base |
| - Cranico | - Proteina S100B |
| - Toracico | - Troponine cardiache e peptidi natriuretici |
| - Addominale | - Proteine leganti gli acidi grassi (FABP) |
| - Politrauma | - Creatina kinasi (CK) e mioglobina |
| - Coagulopatia da trauma | - Tromboelastogramma (TEG) o tromboelastometria rotazionale (ROTEM) |
| Scompenso cardiaco | Troponine cardiache e peptidi natriuretici, soprattutto peptide natriuretico di tipo B (BNP) e frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) |
| Malattie infettive | Test molecolari rapidi; procalcitonina e/o presepsina; esami sierologici e colturali |
| Intossicazioni | Screening tossicologico (metodiche immunoenzimatiche); esami di approfondimento |

comprendono quelle ad elevato gap anionico e quelle ipercloremiche. Quelle a elevato gap anionico sono facilmente inquadrabili perché dovute generalmente alla produzione endogena di acidi (acido lattico e chetoacidi) o alla loro mancata eliminazione per via renale. Se nessuna di queste condizioni è presente, la causa dovrebbe essere di natura tossicologica, eventualità da considerare quando l'aumento del lattato non è giustificabile da ridotta perfusione tissutale o iperattivazione del sistema adrenergico. L'acidosi ipercloremica è determinata essenzialmente da perdita di bicarbonato per via intestinale o renale, o da mancato riassorbimento/generazione dello stesso per danno del tubulo renale. Nel caso dell'acidosi respiratoria (acuta e cronica) la causa è imputabile all'aumento di anidride carbonica (CO₂) conseguente ad alterazioni della ventilazione alveolare (*pump failure*), come espresso dall'equazione della $[pCO_2] = [VCO_2]/[VA]$, laddove per VCO₂ e VA si intendono produzione CO₂ e ventilazione alveolare. L'alcalosi metabolica è causata in prevalenza dalla perdita di ione cloro dal tubo digerente o dal rene (da esempio a seguito di vomito o utilizzo di diuretici), da perdita di potassio o da una contrazione del volume, cui segue un aumento del bicarbonato plasmatico (18-20). La fase di mantenimento è legata all'incapacità del rene di eliminare il bicarbonato in eccesso. L'alcalosi respiratoria acuta o cronica è determinata da un'iperventilazione conseguente a ipossiemia dovuta a riduzione dell'ossigeno ambientale, da shunt polmonare o da cause che determinano uno stimolo alla ventilazione in assenza di ipossiemia (ansia, ipertiroidismo, eccetera). La forma cronica presenta tipicamente una normalizzazione del pH, cosa che non succede negli altri disordini semplici. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche, come detto sopra, queste sono in parte ascrivibili al disordine acido-base in sé (molto spesso alterazioni cardio-vascolari) e in parte alla condizione patologica che ha determinato l'alterazione. Nei disordini misti bilanciati (acidosi + alcalosi) mancano tipicamente le manifestazioni cliniche legate alle variazioni di pH (18-20).

L'emogasanalizzatore, ideato originalmente per la valutazione di pH, ossigeno e CO₂, offre oggi un ampio pannello di analiti in aggiunta alla determinazione dei gas. I migliori strumenti in commercio consentono determinazioni di elevata qualità analitica, le quali sono oggetto di linee-guida internazionali (21). Tra i parametri indispensabili si annovera la determinazione dell'emoglobina (e delle sue frazioni), che deve essere necessariamente quantificata e non calcolata. Grazie all'integrazione di vari sistemi di misura, è oggi possibile analizzare contestualmente disordini elettrolitici, acido-base e dismetabolici, avvalendosi anche di equazioni essenziali per la valutazione quantitativa e diagnosi differenziale, purché si consideri sempre il contesto clinico e gli eventuali trattamenti cui sono sottoposti i pazienti. Tra i vari parametri ha una rilevanza sostanziale l'acido lattico, determinato negli emogasanalizzatori come acido L-lattico. L'acidosi lattica è l'acidosi metabolica più frequente nei pazienti ospedalizzati e in emergenza-urgenza, dato l'elevato numero di cause che la possono determinare (22). Anche la "curva di clearance" del lattato ha significato prognostico per morbilità e mortalità. In ambito neonatologico, l'acido lattico appare importante per la valutazione del neonato asfittico e/o per la sepsi, e potrebbe essere anche considerato indicatore prognostico di danni peri-partum (23). Sostanziali evidenze disponibili in letteratura rilevano la necessità di implementare gli emogasanalizzatori in PS e nei reparti di terapia intensiva. Si ravvisa inoltre l'opportunità di dotare gli strumenti di un pannello di analiti comprendenti almeno sodio, potassio, cloro e lattato, al fine di soddisfare maggiormente le esigenze cliniche per diagnosi e monitoraggio.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Secondo le più recenti statistiche pubblicate dall'American Heart Association (AHA) (24), il rischio di sviluppare uno o più eventi di tromboembolismo venoso (TEV; comprensivo di trombosi venosa profonda e

embolia polmonare) nel corso della vita è prossimo all'8%. Le conseguenze a breve e medio termine di questa patologia sono gravi. La mortalità a 30 giorni ed un anno raggiunge l'11% e il 23% rispettivamente, essendo anche sostanzialmente più elevata (fino al 53%) in pazienti neoplastici, mentre eventi recidivanti possono coinvolgere fino al 30% dei pazienti. In circa il 50% degli eventi è possibile riconoscere una causa scatenante (principalmente immobilizzazione, traumi, chirurgie o presenza di neoplasie). I principali fattori di rischio per TEV sono età avanzata, storia familiare o personale positiva per pregressi eventi tromboembolici, obesità, trauma o fratture, ospedalizzazione, immobilità prolungata (compresi viaggi e lunga persistenza in posizione seduta), neoplasie, infezioni, patologie renali o neurologiche, utilizzo di pillola anticoncezionale o terapia ormonale sostitutiva, gravidanza e puerperio, congiuntamente a varie condizioni trombofiliche ereditarie (deficit di antitrombina, proteine C ed S della coagulazione, mutazione del fattore V di Leiden, polimorfismo 20210A del gene della protrombina) o acquisite (sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, anticorpi anti-cardiolipina, iperomocisteinemia) (25,26).

Il TEV è una malattia sostanzialmente multifattoriale, causata da uno sbilanciamento tra produzione e rimozione di materiale emocoagulativo all'interno dei vasi venosi, e secondaria a uno o più fattori della "triade di Virchow" (ipercoagulabilità, stasi venosa, danno endoteliale) (25,26). In prospettiva clinica, la diagnosi di TEV non è semplice, poiché sovente la trombosi può rimanere silente. Se può apparire complessa la diagnosi di trombosi venosa profonda, sicuramente la presentazione clinica dell'embolia polmonare è spesso ancora più insidiosa. Nel 90% dei casi il sospetto è evocato dalla presenza di sintomi aspecifici, comunemente presenti anche in numerose patologie cardiache e polmonari, mentre nei casi più gravi la presentazione può essere drammatica, con sincope, shock e morte improvvisa (27). Poiché i segni e i sintomi hanno una bassa sensibilità e specificità, l'iter diagnostico deve includere la valutazione della probabilità a priori di TEV, utilizzando alcuni score validati [ad esempio Wells e Geneva score (27,28)]. La stima della probabilità clinica può quindi essere supportata dalla determinazione del D-dimero, come descritto in seguito. La conferma diagnostica, in caso di sospetta embolia polmonare, è però possibile solamente utilizzando tecniche di imaging, in particolare scintigrafia polmonare e tomografia assiale computerizzata (27). Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), pubblicate nel 2014 (28), pongono particolare enfasi sulla necessità di definire la gravità dell'embolia polmonare, non tanto sulla base del coinvolgimento anatomico, dell'estensione e distribuzione degli emboli polmonari, quanto piuttosto sulla base del rischio individuale di mortalità precoce. È quindi opportuno attenersi a una stratificazione prognostica, al fine di meglio indirizzare le scelte terapeutiche e definire la destinazione ottimale del paziente (28).

La diagnostica del tromboembolismo venoso ha

subito una considerevole evoluzione nel corso degli ultimi decenni (29). Le tecniche diagnostiche che hanno consentito i maggiori progressi in quest'ambito sono state indubbiamente l'ecodoppler venoso per la diagnostica della trombosi venosa profonda e le tecniche di imaging (tomografia assiale computerizzata, scintigrafia, risonanza magnetica nucleare) per quella dell'embolia polmonare. Anche in ambito di medicina di laboratorio gli esami diagnostici che si sono resi disponibili nel corso degli anni hanno subito un costante aggiornamento. In sintesi, gli analiti maggiormente studiati sono stati i frammenti di degradazione della fibrina (FDP), i monomeri solubili della fibrina, i fibrinopeptidi, il complesso trombina-antitrombina (TAT), il complesso plasmina-antiplasmina (PAP), il frammento 1+2 della protrombina (FP1+2), la proteina precorritrice del trombo (TPP), il complesso proteina C attivata-inibitore della proteina C (APC-CPI), la mieloperossidasi e il D-dimero (30). In conseguenza dell'ampia mole di evidenze scientifiche accumulate nel corso degli anni, quest'ultimo biomarcatore è andato progressivamente affermandosi come esclusivo riferimento per la diagnostica del tromboembolismo venoso, seppur con alcuni limiti che saranno brevemente descritti in seguito. Indipendentemente dalla tecnica analitica utilizzata per la sua determinazione, l'efficienza diagnostica del D-dimero appare oggi sufficiente per consentirne l'impiego come test di screening, sia per la diagnostica della trombosi venosa profonda e sia per quella dell'embolia polmonare. Come tutti i test di screening, infatti, il D-dimero ha un elevato valore predittivo negativo per queste patologie (molto prossimo al 99%), pur essendo caratterizzato da un valore predittivo positivo limitato (anche inferiore al 50%) e largamente dipendente dalla probabilità pre-test. Le maggiori criticità ancora esistenti in merito all'interpretazione dei risultati del D-dimero sono quindi legate alla scarsa specificità diagnostica (il valore del D-dimero è sovente aumentato in corso di patologie non essenzialmente trombotiche, come infezioni, cancro, scompenso cardiaco, traumi, insufficienza epatica e renale, eccetera), alla cinetica e relativa finestra diagnostica, alla sede ed estensione del processo trombotico, al grado di fibrinolisi ed all'utilizzo concomitante di anticoagulanti.

Un recente documento congiunto AcEMC-SIBioC ha cercato di puntualizzare alcuni aspetti essenziali nella determinazione del D-dimero in urgenza/emergenza (31). In sintesi, si consiglia di utilizzare il risultato del D-dimero nell'ambito di un algoritmo diagnostico validato (che ne prediliga il valore predittivo negativo), di utilizzare una soglia diagnostica validata e possibilmente corretta per l'età del paziente sopra i 50 anni, di analizzare il risultato alla luce della presenza di altre patologie non-trombotiche che ne possano aumentare la concentrazione in circolo, così come di riflettere sul fatto che la prestazione analitica può essere inferiore in pazienti che si presentino precocemente (prima di 3 ore dall'evento), tardiva (dopo 15 giorni dall'evento), o in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante o fibrinolitica. Altri aspetti importanti, specificatamente relativi

all'analisi del D-dimero, concernono la necessità di utilizzare campioni di sangue raccolti in 3,2% (105-109 mM) sodio citrato, di evitare (per quanto possibile) la raccolta del campione di sangue da ago cannula o mediante aghi dal calibro troppo ridotto, così come di utilizzare metodi quantitativi opportunamente validati, con intervallo di misura compreso almeno tra 50-5000 µg/L, con imprecisione alla soglia diagnostica <10% e tempo di risposta inferiore ad 1 ora (31). Per quanto concerne l'armonizzazione dell'unità di misura, si consiglia di riportare i risultati in µg/L di fibrinogeno equivalenti (FEU), evitando di utilizzare metodi diversi per monitorare nel tempo i pazienti (31).

SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

Lo scompenso cardiaco acuto è una condizione clinica frequentemente causa di accesso al PS e rappresenta una sfida per il medico d'urgenza, sia per l'importanza del corretto e rapido inquadramento clinico, sia per la necessità di un efficace e tempestivo approccio terapeutico. Le due tipologie di scompenso cardiaco acuto sono costituite sostanzialmente dalla forma *de novo*, che insorge acutamente e inaspettatamente, con andamento rapidamente evolutivo, e le assai più frequenti riacutizzazioni di uno scompenso cardiaco cronico associato a malattie preesistenti, quali la malattia coronarica, valvolare o dilatativa che, in condizioni particolari e spesso in seguito a fattori scatenanti, si possono riesacerbare (32). In quest'ultimo caso si può manifestare con sintomi lievi prevalentemente correlati alla ritenzione (27,28) di liquidi (edemi declivi, turgore giugolare, ortopnea) o, più raramente, con un quadro di edema polmonare acuto, fino allo shock cardiogeno. In questa prospettiva va considerato che il medico d'urgenza deve essere in grado di effettuare una attenta valutazione del contesto, tenendo conto che lo scompenso cardiaco acuto si presenta più frequentemente con sintomi multiformi e solo raramente con il quadro tipico e inequivocabile, ancor più nella fascia di popolazione anziana che ormai rappresenta l'utenza prevalente dei dipartimenti d'emergenza (33).

Deve essere quindi posta molta attenzione alla valutazione delle problematiche cliniche associate che rappresentano una frequente causa scatenante, oltre che alla diagnosi finale di scompenso cardiaco acuto. Tra di esse, le aritmie meritano particolare attenzione, così come le problematiche respiratorie croniche, il diabete e le infezioni gravi sistemiche. Le armi a disposizione per una corretta diagnosi sono consuete, iniziando da una corretta (seppur veloce) contestualizzazione anamnestica, per passare poi alla ricerca di segni clinici più evidenti, e suffragando il tutto con l'uso di elettrocardiogramma e tecniche di imaging, sempre più frequentemente corredate dall'ecografia al letto del paziente, la quale rappresenta una metodica rapida, ripetibile e caratterizzata da elevata efficienza diagnostica in mani esperte (34). La diagnostica di laboratorio e la ricerca di eventuali indicatori specifici

saranno quindi d'aiuto al medico d'urgenza per diagnosticare correttamente ed iniziare rapidamente il trattamento di un quadro clinico potenzialmente ad alta mortalità in fase acuta.

Tutte le più recenti linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'utilizzo della misura dei peptidi natriuretici (PN) come biomarcatori di scelta per la diagnosi, la prognosi e il monitoraggio dei pazienti con scompenso cardiaco, sia acuto e sia cronico (33). Anche i risultati degli studi clinici sull'utilizzo dei nuovi farmaci, denominati *Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitors* (ARNI), ha sostanzialmente confermato l'utilità clinica della misura dei PN nei pazienti con scompenso cardiaco (35). Nondimeno, nei pazienti sottoposti a terapia con questi farmaci è raccomandata una particolare attenzione riguardo all'interpretazione dei risultati della misura dei PN. È noto, infatti, come questi farmaci possano interferire nella produzione e metabolismo periferico, così alterando il rapporto fra i livelli circolanti di ormoni biologicamente attivi quali peptide natriuretico atriale (ANP), peptide natriuretico di tipo B (BNP) e peptide natriuretico di tipo C (CNP), così come dei peptidi ad essi correlati con attività biologica ridotta come i precursori proANP, proBNP e proCNP, o del tutto assente come frammento intermedio del proANP (MR-proANP), frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) e frammento N-terminale del proCNP (NT-proCNP) (36).

Molti studi recenti riportano come la determinazione delle troponine cardiache I (cTnI) e T (cTnT) sia utile sia nella diagnosi differenziale, sia nella stratificazione del rischio dei pazienti con scompenso cardiaco. Dal punto di vista fisiopatologico, la determinazione delle cTn, soprattutto mediante metodi ad alta sensibilità (*high-sensitivity*, hs), appare molto utile. Nello scompenso cardiaco, sia acuto sia cronico, i valori delle hs-cTn appaiono spesso aumentati rispetto al valore decisionale (cioè il 99° percentile della popolazione di riferimento). Il riscontro di elevati livelli circolanti di PN e hs-cTn indica che co-esistono nel paziente una disfunzione funzionale cardiaca (aumento dei PN) ed una sofferenza tissutale del miocardio (aumento delle hs-cTn) (37). Valori aumentati di hs-cTn con cinetica tipica (aumento-diminuzione) all'ingresso in PS supportano la presenza di un danno cardiaco acuto e sono quindi suggestivi, in presenza di quadro clinico ed elettrocardiografico compatibile con ischemia cardiaca, per diagnosi di infarto acuto del miocardio. È altresì importante rilevare che i PN e le hs-cTn tendono a diminuire, anche se con cinetica differente, nei pazienti con scompenso cardiaco che rispondono favorevolmente alla terapia, riflettendo pertanto una prognosi più favorevole (37).

Studi più recenti confermano le raccomandazioni delle linee guida che sconsigliano l'utilizzo nella routine clinica di altri biomarcatori di scompenso cardiaco acuto quali microRNA, osteopontina, *insulin-like growth factors* (ILGFs), *soluble suppression of tumorigenicity 2* (sST2), *galectina-3* e *growth differentiation factor-15* (GDF-15) (33). Nondimeno, altri studi hanno però evidenziato come alcuni di questi marcatori possano essere utili

nella valutazione del rischio a breve (<30-60 giorni) e/o medio-termine (6 mesi) in alcune tipologie di pazienti che si presentano al PS con scompenso cardiaco acuto (37).

TRAUMI

Il trauma non può essere considerato una singola patologia, vista l'estrema eterogeneità dei sistemi organici coinvolti. Tuttavia, ogni trauma grave tende a complicarsi con un quadro di shock emorragico ipovolemico e, spesso, con un'evoluzione settica. Negli ultimi decenni si sono accumulate molte conoscenze sulla complessità dei meccanismi dello shock emorragico a livello cellulare, tessutale e dell'intero organismo. A livello cellulare lo shock si manifesta quando l'apporto di ossigeno è insufficiente per le richieste aerobiche; iniziano pertanto ad accumularsi lattati, fosfati inorganici e radicali liberi. A livello tissutale l'ipovolemia e la vasocostrizione causano ipoperfusione e danno d'organo a reni, fegato, intestino, muscolo striato, con conseguente innesco d'insufficienza multiorgano. Il livello successivo, nelle emorragie più gravi, è il danno da ipoperfusione di encefalo e miocardio, con conseguenze spesso fatali (38). I traumi di qualsiasi entità o natura possono interessare persone altrimenti sane, oppure pazienti già affetti da patologie (cardiopatie, pneumopatie, diabete mellito) che tendono inevitabilmente ad aggravarne il decorso. Tra queste, le più indicative in termini d'implicazioni operative e/o prognostiche sono le patologie cardiovascolari che richiedono trattamenti anticoagulanti e/o antiaggreganti piastrinici, con ovvie ripercussioni sulla gestione delle eventuali emorragie. Il trauma è in sé in grado di provocare una coagulopatia di eziopatogenesi multifattoriale (perdita e/o diluizione dei fattori della coagulazione, ipotermia, acidosi, coagulazione intravascolare disseminata) (38). Appare quindi evidente che nella valutazione del paziente traumatizzato debbano essere innanzitutto considerati i parametri emocitometrici e coagulativi, corredati dagli indici di funzionalità renale e dalla valutazione dell'equilibrio acido-base. Per la valutazione della coagulopatia da trauma si sono dimostrati di particolare rilevanza i test viscoelastici eseguibili al letto del paziente [tromboelastogramma (TEG) o tromboelastometria rotazionale (ROTEM)], in grado di valutare in tempo reale l'evoluzione dell'alterazione fisiopatologica, e di guidarne pertanto il trattamento (39). Contestualmente, per ogni trauma maggiore dovranno essere raccolte le prove di compatibilità trasfusionale, in previsione di eventuali trattamenti sostitutivi.

Nella valutazione di un paziente con trauma, sia esso cranico, toracico o addominale, la determinazione di un biomarcatore circolante può fornire informazioni aggiuntive rispetto all'esame clinico e all'imaging. In primo luogo, può essere ottenuto utilizzando tecniche minimamente invasive e con costi inferiori. In secondo luogo, un biomarcatore ha il potenziale di indicare la gravità e la progressione del danno e, in alcuni casi, di predire gli esiti. Infine, le variazioni nella concentrazione

di un biomarcatore possono essere interpretate per valutare l'efficacia del trattamento. Dall'analisi della letteratura più recente, si evince come i biomarcatori di trauma cranico più promettenti siano la proteina S100B e la proteina fibrillare acida della glia (GFAP), entrambe espresse nelle cellule astrogliali (40). La cinetica ed il profilo temporale di questi biomarcatori di danno neuronale acuto e di alterazione della barriera ematoencefalica sono importanti. È stato infatti osservato come i valori di S100B si modifichino rapidamente nelle ore successive all'evento traumatico, cosicché la concentrazione misurata dipende dalla tempistica di prelievo. È stato inoltre dimostrato che la proteina S100B, utilizzata scegliendo un valore soglia con elevato valore predittivo negativo, potrebbe essere molto utile in pazienti con lesioni craniche lievi/moderate per ridurre il numero di soggetti da sottoporre a tomografia assiale computerizzata (41).

Tra i marcatori biochimici diagnostici e prognostici di trauma cardiaco, conseguenza di contusione miocardica o di danno penetrante, i più utilizzati sono l'isoenzima MB della creatina chinasi (CK-MB) e le troponine cardiache. Poiché è stato dimostrato che la concentrazione di troponina è aumentata sia nei pazienti con politrauma, sia nei pazienti con traumi cranici, è stato suggerito di utilizzare la misurazione di questo biomarcatore per identificare il potenziale coinvolgimento cardiaco nei pazienti traumatizzati (42). Altri biomarcatori che potrebbero essere utili nella valutazione della gravità del danno traumatico cardiaco sono il peptide natriuretico cerebrale (BNP) ed il frammento N-terminale del peptide natriuretico (NT-proBNP), secreti dal ventricolo cardiaco in risposta all'eccessivo stiramento delle cellule muscolari. Per i traumi massivi, sovente accompagnati da raddomiolisi, la determinazione della creatin chinasi totale e della mioglobina rimangono ad oggi gli esami clinicamente più utili, soprattutto per la gestione clinica del paziente e la valutazione prognostica (43).

Nonostante il gold standard per la valutazione di emorragie e lesioni degli organi parenchimali conseguenza di trauma addominale sia rappresentato da esami di imaging, quali l'esame ecografico e la tomografia assiale computerizzata, alcuni biomarcatori circolanti rilasciati precocemente, quali gli isoenzimi intestinale (I) ed epatico (L) delle proteine leganti gli acidi grassi (FABP), possono essere utilizzati nella valutazione del trauma addominale (44).

VIROSI ED ALTRE INFEZIONI EMERGENTI

I pazienti ricoverati in urgenza con sospetta patologia infettiva rappresentano spesso una formidabile sfida sia per la medicina clinica, sia per quella di laboratorio, le quali dovrebbero raccordarsi e predisporre un approccio diagnostico efficace, efficiente, ragionevole e tempestivo. Accanto a questi fondamentali attributi, apparirebbe altresì vantaggioso poter garantire un'efficace *stewardship* diagnostica (esami appropriati per il singolo paziente, risultati accurati e clinicamente

rilevanti) ed antimicrobica (raggiungimento del miglior esito per il paziente, evitando terapie non necessarie) (45). Per il medico d'urgenza, la sfida consiste soprattutto nell'agire con rapidità e sicurezza nell'ambito di un processo decisionale che include potenzialmente un grande numero di variabili, come ad esempio il fatto che alcune virosi tendono a manifestarsi con sindromi cliniche sovrapponibili. Nel caso in cui non sia stata predisposta un'accurata gerarchizzazione dei dati e delle possibili diagnosi differenziali, il medico d'urgenza corre il rischio di richiedere al laboratorio analisi ridondanti o inappropriate, onerose e talvolta anche inutili (soprattutto se prive di un elevato valore predittivo negativo). Il paziente che si presenta al PS rappresenta anche per lo specialista infettivologo una sfida particolarmente difficile, sia per la ristrettezza dei tempi d'azione (cui non è abituato), sia per la possibile lacunosità dei dati clinico-anamnestici di cui può disporre.

In medicina di laboratorio le nuove tecnologie molecolari rapide, associate al corretto utilizzo di alcuni biomarcatori come la procalcitonina e la presepsina, stanno modificando radicalmente le strategie per la diagnosi precoce e il trattamento del paziente, soprattutto quelli con sepsi (46). La valutazione infettivologica del paziente che si presenta in PS presuppone un classico approccio *patient-oriented* (a partire dalla sindrome clinica di presentazione, quale patologia di pertinenza infettivologica) oppure *pathogen-oriented* (cosa ricercare in termini di sintomi e segni clinici e cosa richiedere in termini di indagini microbiologiche, nel sospetto di un determinato agente eziologico, tenendo conto della epidemiologia locale e del rischio del paziente). Le principali tecniche molecolari rapide di recente introduzione sono in grado di rilevare in tempi brevi (1-8 ore, rispetto a 72 ore circa delle tecniche colturali classiche) patogeni singoli o multipli nella stessa seduta analitica, utilizzando un approccio sindromico (meningiti, polmoniti, sepsi, e così via), direttamente da campione clinico per virus e batteri (sangue, liquido cefalorachidiano, materiale respiratorio, e altri). I principali metodi di rilevazione sono costituiti da amplificazione genica tradizionale e real-time (patogeno specifica, ampio range, multiplex), *microarray probes* dopo *polymerase chain reaction* (PCR), *filmarray*, *peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization*, *loop-mediated isothermal amplification*, tra le altre (46).

Per quanto concerne l'isolamento e l'identificazione dei batteri responsabili di sepsi, l'emocoltura rimane tuttavia la tecnica di riferimento, in quanto prodromica all'esecuzione di test di sensibilità antimicrobica e per scopi epidemiologici, malgrado sovente il suo TAT ecceda la rapidità di evoluzione clinica (anche una sola ora di ritardo nella somministrazione di antibiotici comporta, per alcune patologie, un incremento di mortalità prossimo all'8%) (47). Le nuove tecniche eziologiche rapide potrebbero consentire un impiego più ristretto dello spettro di antibiotici in terapia empirica, congiuntamente ad un uso più appropriato di farmaci antivirali. Queste tecniche non sono influenzate

dall'eventuale terapia antimicrobica in corso e dal fatto che alcuni microrganismi non sono facilmente coltivabili. Esse rappresentano comunque un considerevole avanzamento nell'efficienza ed efficacia diagnostica, soprattutto al confronto con i metodi convenzionali.

Esistono peraltro varie problematiche legate all'implementazione di questi test, principalmente rappresentate dalla necessaria analisi di costo-efficacia, dall'equilibrio fra centralizzazione degli esami e tempi di trasporto dai laboratori periferici, dalla revisione dei flussi di lavoro e degli algoritmi diagnostici, dall'addestramento del personale all'esecuzione 24 ore al giorno (7 giorni su 7) degli esami, e dalla corretta ed immediata interpretazione/comunicazione dei risultati. Le principali difficoltà sono imputabili all'assenza di studi d'impatto clinico ed ai costi elevati. Esistono in commercio molte piattaforme tecnologiche e molti pannelli disponibili, particolarmente utili in alcune sindromi di particolare gravità e/o rischio di diffusione nella comunità e/o che necessitino d'interventi di sanità pubblica. Tra queste, giova ricordare in particolare le meningiti, le polmoniti e le sepsi. I relativi pannelli sono sostanzialmente costituiti da *Meningococco*, *S. pneumoniae*, *Listeria*, *Leptospira* (da liquido cefalorachidiano, pannello batterico), *Herpes Simplex Virus (HSV)*, *Varicella-Zoster (VZ)*, *Enterovirus*, *Parotite*, *Virus Toscana*, *West Nile Virus*, *Chikungunja* (da liquido cefalorachidiano, pannello virologico) per le meningiti; virus influenzali (da tampone faringeo) per infezioni delle basse vie aeree o pannello allargato virologico comprendente *Virus Respiratorio Sinciziale*, *Metapneumovirus*, *Parainfluenza*, *Adenovirus* sempre per infezioni delle basse vie aeree; così come pannelli rivolti ad identificare i più frequenti (e più complessi da trattare) patogeni di sepsi quali *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi-produttrice, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, *Acinetobacter* resistente ai fluorochinoloni (da flacone di emocoltura positivo). Indicazioni più esaustive sono riassunte nel recente documento dell'*Infectious Diseases Society of America* e dell'*American Society for Microbiology* (48).

A seguito dell'incremento di complessità della diagnostica molecolare per malattie infettive, la comunicazione di risultati clinicamente rilevanti diventa ancora più importante e necessaria per gestire il cambiamento. La positività per l'acido nucleico non equivale sempre alla rilevazione di un patogeno mediante tecniche colturali, criterio che consentirebbe invece di identificare con certezza l'agente eziologico responsabile della patologia. La positività con tecniche molecolari potrebbe essere invece imputabile a colonizzazione, infezione asintomatica, integrazione cromosomica, eliminazione protratta dopo un evento acuto ormai superato. Appare quindi essenziale realizzare una valida sinergia fra gli attori delle varie discipline coinvolte (medici d'urgenza, infettivologi, medici di laboratorio, direzione medica, farmacisti), utilizzando un approccio atto a sviluppare una conversazione bidirezionale (la cosiddetta *handshake stewardship*). Essa consente, infatti, audit prospettici e cicli di feedback, e rappresenta oggi la strategia

essenziale nell'ambito dei programmi di *stewardship* antimicrobica per ottimizzare l'uso degli antibiotici, la stesura di protocolli e algoritmi che comprendano le diverse prospettive di tutti gli attori del processo, la qualità della cura e la gestione del rischio clinico. Anche gli stakeholder dovrebbero essere coinvolti nel processo d'implementazione delle nuove tecnologie. Affinché questa nuova strategia possa concretizzarsi, è essenziale che il laboratorio di microbiologia/virologia sia attivo 24 ore al giorno, 7 giorni su 7. Accanto ai consueti esami microbiologici, è poi possibile (soprattutto per infezioni gravi e sistemiche) utilizzare alcuni biomarcatori quali procalcitonina e presepsina, le cui caratteristiche sono state recentemente oggetto di analisi approfondita da parte di un documento congiunto di AcEMC e SIBioC (49).

INTOSSICAZIONI ACUTE

La diagnostica tossicologica è una sfida per il laboratorio. Almeno teoricamente, sarebbe necessario poter determinare un numero potenzialmente infinito di tossici o xenobiotici in tempi rapidi, al fine di garantire un impatto favorevole sulla gestione clinico-terapeutica del paziente in medicina d'urgenza. La finalità analitica è principalmente rivolta alla conferma anamnesticamente a supporto di dato clinico e diagnosi differenziale, alla valutazione della quantità del tossico assorbito, all'indicazione per il trattamento di maggiore efficacia e sicurezza, in particolare qualora esista un antidoto specifico da poter somministrare. Poiché è ragionevolmente impossibile poter disporre di tutti gli accertamenti richiedibili al laboratorio, è necessario scegliere gli esami da implementare basandosi su parametri quali l'impatto clinico del risultato prodotto, l'importanza e rilevanza dell'intossicazione, la complessità analitica, le tecnologie, le competenze e l'epidemiologia nella realtà socio-sanitaria di riferimento. Secondo indicazioni internazionali, ad esempio quelle anglosassoni (50), si suggerisce l'esecuzione entro 2 ore di digossina, paracetamolo, salicilati, acido valproico, paraquat, litio, teofillina, ferro, carbossi- e meta-emoglobina nei presidi in cui siano presi in carico pazienti intossicati. Sempre con tempi di risposta inferiori alle 2 ore si suggerisce invece l'esecuzione di fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, metotrexate, glicole etilico, metanolo, cianuro, colinesterasi, arsenico, tallio, mercurio, piombo, paraquat e screening tossicologico in centri regionali o sovra regionali di riferimento. Appaiono complessivamente più sobrie le raccomandazioni della *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) (51), le quali suggeriscono di eseguire entro 1 ora dall'arrivo del paziente digossina, litio, etanolo, paracetamolo, salicilati, teofillina, acido valproico, fenobarbitale, metanolo, glicole etilico, screening tossicologico, carbossi- e meta-emoglobina. Le metodiche disponibili per la diagnostica tossicologica sono varie, sia per l'impiego routinario (mediante tecniche immunoenzimatiche o emogasanalisi), sia per i laboratori di secondo livello (mediante tecniche di

maggiore complessità, come la cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa o alla spettrofotometria). Il ruolo del laboratorio avrebbe poi ancora più rilevanza quandanche fosse possibile eseguire uno screening approfondito, e in tempi rapidi, per le intossicazioni incognite. Purtroppo le tecnologie e modalità analitiche per questo ambito specifico della diagnostica tossicologica sono ancora in fase di studio, così come le valutazioni per la loro trasferibilità al laboratorio clinico. L'esame di laboratorio, come sempre, ha valore se l'informazione è correttamente compresa dal clinico, anche nei limiti intrinseci dell'esame, poiché un risultato positivo di un esame tossico non è sinonimo di intossicazione.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Lippi G. The irreplaceable value of laboratory diagnostics: four recent tests that have revolutionized clinical practice. *eJIFCC*, 2019;30:7-13.
2. American College of Emergency Physicians. Definition of Emergency Medicine. *Ann Emerg Med* 2016;68:142-3.
3. Carraro P. Laboratorio nell'urgenza/emergenza. Esami di laboratorio raccomandati in alcune tipiche situazioni di Pronto Soccorso. *Biochim Clin* 2011;35:207-28.
4. Dolci A, Giavarina D, Pasqualetti S, et al. Total laboratory automation: Do stat tests still matter? *Clin Biochem* 2017;50:605-11.
5. Montagnana M, Lippi G. The risks of defensive (emergency) medicine. The laboratory perspective. *Emerg Care J* 2016;12:5581.
6. Cervellin G, Cavazza M. Defensive medicine in the emergency department. The clinicians' perspective. *Emerg Care J* 2016;12:5615.
7. Petrides AK, Bixho I, Goonan EM, et al. The benefits and challenges of an interfaced electronic health record and laboratory information system: effects on laboratory processes. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:410-7.
8. Lippi G, Bassi A, Bovo C. The future of laboratory medicine in the era of precision medicine. *J Lab Precis Med* 2016;1:7.
9. Lippi G, Mattiuzzi C, Plebani M. Stat testing utilization in clinical laboratories. National survey of Italian Society of Clinical Biochemistry and Molecular Biology (SIBioC). *Clin Chem Lab Med* 2014;52:e79-84.
10. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus* 2018;16:462-70.
11. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 3:S139-70.
12. Boyle JS, Bechtel LK, Holstege CP. Management of the critically poisoned patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:29.
13. Lippi G, Cervellin G. Diagnosing myocardial injury in the high-sensitivity troponin era. *Emerg Care J* 2018;14:7834.
14. Fan W, Ankawi G, Zhang J, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2018

- doi: 10.1515/cclm-2018-0776.
15. Giavarina D. Reasons for integrating stat and routine laboratory testing. *Biochim Clin* 2014;38:404.
 16. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA* 1981;245:1762-3.
 17. Lippi G, Balboni F, Bonfanti L, et al. Laboratory medicine and emergency medicine: an essential partnership. *Biochim Clin* 2018;42:335-42.
 18. Gennari FJ, Adroguè HI, Galla JH, et al. Acid-base disorders and their treatment. *Didcot UK: Taylor & Francis Group*, 2005.
 19. Casagrande I, Guariglia A, Sbrojavacca R, et al. *Acqua e sale-acidi e basi*. Totino, Italia: CGEMS Editore, 2004.
 20. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th edition, New York USA: McGraw-Hill, 2001.
 21. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). *Blood gas and pH analysis and related measurements; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document C46-A2. CLSI: Wayne, PA, 2009.
 22. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19.
 23. Shah S, Tracy M, Smyth J. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol* 2004;24:16-20.
 24. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
 25. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:747-61.
 26. Lippi G, Mattiuzzi C, Favalaro EJ. e-thrombosis: epidemiology, physiopathology and rationale for preventing computer-related thrombosis. *Ann Transl Med* 2018;6:344.
 27. Becattini C, Mattei C, Agnelli G. Dieci quesiti in tema di gestione del paziente con embolia polmonare. *G Ital Cardiol* 2018;19:13-23.
 28. Konstantinides SV, Torbi A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3033-69.
 29. Lippi G, Danese E, Favalaro EJ, et al. Diagnostics in venous thromboembolism: from origin to future prospects. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:374-81.
 30. Lippi G, Cervellin G, Franchini M, et al. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:459-71.
 31. Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, et al. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:621-8.
 32. Hunter BR, Martindale J, Abdel-Hafez O, et al. Approach to acute heart failure in the emergency department. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:178-86.
 33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
 34. Pang PS, Collins SP, Gheorghide M, et al. Acute Dyspnea and Decompensated Heart Failure. *Cardiol Clin* 2018;36:63-72.
 35. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Monitoring B-type natriuretic peptide in patients undergoing therapy with neprilysin inhibitors. An emerging challenge? *Int J Cardiol* 2016;219:111-4.
 36. Pagel-Langenickel I. Evolving Role of Natriuretic Peptides from Diagnostic Tool to Therapeutic Modality. *Adv Exp Med Biol* 2018;1067:109-31.
 37. Lippi G, Cervellin G. Risk assessment of post-infarction heart failure. Systematic review on the role of emerging biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014;51:13-29.
 38. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:370-9.
 39. Pigna F, Lippi G, Saronni S, et al. Trauma-induced coagulopathy. A narrative review of goal-directed hemostatic resuscitation. *Emerg Care J* 2018;14:7569.
 40. Lippi G, Cervellin G. Protein S100B: from cancer diagnostics to the evaluation of mild traumatic brain injury. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:703-5.
 41. Cervellin G, Benatti M, Carbuicchio A, et al. Proteina S100B ed enolasi neurone-specifica nella valutazione iniziale del trauma cranico lieve nell'adulto: pronte per il debutto nel mondo reale? *Biochim Clin* 2014;38:227-33.
 42. Lippi G, Buonocore R, Mitarittono M, et al. Cardiac Troponin I is increased in patients with polytrauma and chest or head trauma. Results of a retrospective case-control study. *J Med Biochem* 2016;35:275-81.
 43. Lippi G, Schena F, Ceriotti F. Diagnostic biomarkers of muscle injury and exertional rhabdomyolysis. *Clin Chem Lab Med* 2018. doi: 10.1515/cclm-2018-0656.
 44. Voth M, Duchene M, Auner B, et al. I-FABP is a novel marker for the detection of intestinal injury in severely injured trauma patients. *World J Surg* 2017;41:3120-7.
 45. Powe J. Diagnosing infection. *J Family Community Med* 1997;4:17-9.
 46. Messacar K, Parker SK, Todd JK, et al. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: the role of diagnostic and antimicrobial stewardship. *J Clin Microb* 2017;55:715-23.
 47. Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clin Chem Lab Med* 2018. doi 10.1515/cclm-2018-1347
 48. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:e1-e94.
 49. Lippi G, Montagnana M, Balboni F, et al. Academy of Emergency Medicine and Care-Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology consensus recommendations for clinical use of sepsis biomarkers in the emergency department. *Emerg Care J* 2017;13:6877.
 50. Thompson JP, Watson ID, Thanacoody HKR, et al. Guidelines for laboratory analyses for poisoned patients in the United Kingdom *Ann Clin Biochem* 2014;51:312-25.
 51. Wu AH, McKay C, Broussard LA, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem* 2003;49:357-79.