

Risk management nell'embolia polmonare in fase acuta: correlazione tra disfunzione cardiaca destra, distribuzione trombotica polmonare, biomarcatori e prognosi

Risk management in acute pulmonary embolism: correlation between right heart dysfunction, pulmonary clots distribution, biomarkers and prognosis

Luca Masotti¹ *, Fabio Antonelli², Elio Venturini³, Giancarlo Landini¹

¹ UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

² UO Chimica Clinica, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

³ UO Cardiologia, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

KEY WORDS

Pulmonary embolism
Prognosis
Biomarkers
Echocardiography

Summary **BACKGROUND** Right heart dysfunction (RHD) is related to adverse outcomes in acute pulmonary embolism (PE). **AIM OF THE STUDY** To evaluate the relation between RHD, pulmonary clots distribution and biomarkers and prognosis of patients with PE. **METHODS** We analysed echocardiographic data of 70 patients with diagnosis of PE confirmed by pulmonary computer tomography, hCT. We considered the end-diastolic right/left ventricles ratio > 1 as index of RHD; echocardiographic data were compared with clots distribution in pulmonary vascular tree such as hCT findings and biomarkers. For each patient we calculated the shock index (heart rate/systolic blood pressure ratio, shock defined as ratio ≥ 1). **RESULTS** Hospital mortality was 8.5%. Mean age of dead patients was significantly higher compared to alive (85.67 vs 71.57 years, $p < 0.05$). 41% of patients revealed unilateral PE, 59% had bilateral. In 10% of patients main pulmonary artery was interested by clot, 48% of patients had involved one of the main branches, 90% had involved at least one of the lobar branches, 59% one of segmental branches of pulmonary arteries. 52% of patients had RHD. Mortality in RHD patients was 14.8% vs 8% in no RHD, $p < 0.05$. Mean values of troponin I and D-dimer were significantly higher in RHD patients. Shock index was ≥ 1 in 37.5% of RHD and 20% in no RHD. RHD patients showed significantly higher involvement of main pulmonary artery and its branches and higher bilateral involvement. **CONCLUSIONS** RHD is related to proximal and bilateral pulmonary clots distribution and troponin I and D-dimer values and poorer prognosis.

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) è una patologia frequente nella pratica clinica ospedaliera, gravata da un'elevata mortalità se non correttamente e prontamente riconosciuta e trattata [1]. La mortalità è comunque elevata in pazienti che presentano instabilità emodinamica, nonostante adeguati trattamenti. La mortalità passa, infatti, dal 2% in pazienti senza instabilità emodinamica al 65% in pazienti con shock e al 95% nei pazienti con arresto cardiorespiratorio [2].

La risposta fisiopatologica alla EP dipende dall'estensione del letto arterioso polmonare ostruito, dalla preesistenza di patologie cardiopolmonari e dalla risposta al rilascio di sostanze vasoattive locali, quali serotonina, trombina e istamina, determinato dal trombo e dall'ipossia. La suddetta risposta innesca conseguenze emodinamiche e/o respiratorie [2-4].

L'ostruzione meccanica provocata dal trombo e associata alla vasocostrizione della circolazione polmonare interessata, determinata appunto dal rilascio di sostanze vasoattive e dall'ipossia, causa un incremento nelle resistenze vascolari polmonari e nel postcarico del ventricolo destro [2-4]. Questo incremento può indurre dilatazione cardiaca destra, ipocinesia e ischemia miocardica, rigurgito/insufficienza tricuspide e insufficienza ventricolare destra. In alcuni

* Corrispondenza:

Luca Masotti, UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, via Montanara, loc. Ladronaia, 57023 Cecina (LI), e-mail: luca.masotti@tin.it

pazienti è possibile un rapido peggioramento con progressione in ipotensione arteriosa sistemica, shock cardiogeno e arresto cardiaco [2-5]. Circa il 5-10% dei pazienti che si presentano all'esordio con normale pressione arteriosa manifestano un rapido peggioramento nelle prime fasi della degenza ospedaliera; tale evenienza è riconducibile alla ricorrenza di episodi embolici o alla disfunzione acuta del ventricolo destro [2-6].

Le conseguenze respiratorie della EP sono principalmente costituite da deficit negli scambi gassosi, i più importanti dei quali sono caratterizzati da mismatch ventilazione/perfusione (zone polmonari ventilate ma non perfuse), incremento dello spazio morto totale e shunt destro-sinistro [2-5].

I principali effetti oggettivi di tali modificazioni emodinamiche/respiratorie sono rappresentati da iperventilazione, incremento della frequenza cardiaca e respiratoria, cianosi, ipotensione arteriosa fino a quadri di shock cardiogeno [4].

L'EP viene classicamente suddivisa, dal punto di vista della presentazione clinica, in:

- forma massiva (ipotensione, shock, sincope, arresto cardiaco, morte improvvisa), emodinamicamente instabile;
- forma submassiva (dispnea intensa, presenza di disfunzione ventricolare destra) e forma non massiva (dispnea lieve, dolore toracico pleurítico, assenza di disfunzione ventricolare destra), emodinamicamente stabili [7-9].

Questa classificazione trova giustificazione nell'approccio terapeutico, che è conseguenza della presentazione clinica e in particolare della stabilità o instabilità emodinamica.

La terapia della EP in fase acuta si basa su strategie farmacologiche e non farmacologiche [10]. Le prime sono rappresentate da:

- trombolisi, indicata nella EP massiva;
- eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa (ev), indicata nella EP submassiva;
- eparina a basso peso molecolare (EBPM) per via sottocutanea (sc), indicata nella EP non massiva [10].

La terapia anticoagulante orale con inibitori della vitamina K (dicumarolici) è indicata in fase acuta come embridazione alla ENF o alle EBPM in funzione della successiva profilassi secondaria [10].

In fase acuta possono essere indicate strategie terapeutiche non farmacologiche, costituite dal posizionamento di filtri cavali (limitatamente a situazioni in cui i dicumarolici sono assolutamente controindicati oppure devono essere sospesi per la comparsa di complicanze, oppure se la EP si è verificata in pazienti che assumevano dicumarolici in modo corretto, cioè con valori di *International Normalized Ratio*, INR, in range terapeutico) [10,11]. L'embolectomia chirurgica e la tromboendoarteriectomia polmonare sono indicate nei pazienti in cui vi siano controindicazioni assolute alla trombolisi o questa sia risultata inefficace [12].

È ancora dibattuto se la trombolisi sia indicata in soggetti con EP submassiva con disfunzione ventricolare destra ed elevati valori di biomarker cardiaci quali troponine e fattori/ormoni natriuretici atriali [13-16]. Negli ultimi anni, infatti, sempre maggiori evidenze scientifiche suggeriscono

no che il trattamento più o meno aggressivo della EP in fase acuta dovrebbe essere scelto sulla base della stratificazione del rischio clinico e, quindi, della prognosi dei pazienti [17]. La stratificazione può essere effettuata valutando fattori clinici, fattori strumentali e di laboratorio.

Come già evidenziato, il più importante indicatore clinico di prognosi avversa nei pazienti con EP è la presenza di shock all'ingresso ospedaliero o durante la fase acuta della malattia [2]. È possibile utilizzare un semplice parametro definito *shock index* (rapporto tra frequenza cardiaca, in battiti per minuto e pressione arteriosa sistolica in mmHg; rapporto > 1 indicatore di shock); è stato dimostrato che uno shock index > 1 è un fattore prognostico negativo [18]. Recentemente, inoltre, è stato introdotto il cosiddetto *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI), che definisce cinque classi di pazienti a rischio crescente sulla base dell'integrazione di semplici parametri clinici quali pressione arteriosa, frequenza cardiaca, pulsossimetria, frequenza respiratoria, oltre a età del paziente e comorbilità [19].

L'ecocardiografia transtoracica è l'indagine più rapida e meno invasiva per evidenziare l'impegno cardiaco destro nei pazienti con EP e, quindi, costituisce il gold standard [20,21]. La presenza di disfunzione ventricolare destra è correlata a una prognosi negativa sia in pazienti in stato di shock sia in pazienti con normale pressione arteriosa [2, 20-22]. Circa l'80% dei pazienti con EP è normoteso all'esordio [23]. La percentuale di pazienti normotesi con disfunzione ventricolare destra all'ecocardiografia transtoracica varia fra il 30 e il 50% circa [23-25]. Recentemente, uno studio monocentrico svolto su oltre 1.400 pazienti ha evidenziato che un rapporto ecocardiografico ventricolo destro/ventricolo sinistro > 0,9 è predittivo di mortalità intraospedaliera [26].

L'angiottomografia computerizzata polmonare multistrato costituisce attualmente il gold standard diagnostico della EP [7-9,27]. Negli ultimi anni è stata valutata la possibilità di correlare i risultati di questa indagine diagnostica con la severità clinica e, quindi, con la prognosi della EP [28-30]. Sono stati proposti, fondamentalmente, tre indici tomografici di severità della EP: il *Computer Tomography Pulmonary Embolism index* (CTPE index) suggerito da Qanadli *et al.* nel 2001, il rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro indagato mediante tomografia computerizzata e, di recente l'indice di Ghanima *et al.* [31-33].

- Il CTPE index stima l'interessamento embolico polmonare valutando distribuzione trombotica e ostruzione totale o parziale del vaso colpito [31].
- Ghanima *et al.* hanno proposto di suddividere l'albero arterioso polmonare in quattro componenti: arterie subsegmentali, arterie segmentali, arterie lobari, arteria polmonare principale (score rispettivamente 1, 2, 3, 4). Lo score che ne deriva valuta la distribuzione prossimale o distale dell'embolo [33].
- Mediante le apparecchiature tomografiche di ultima generazione è possibile effettuare una stima del rapporto tra ventricolo destro e sinistro. L'incremento di questo rapporto > 1 è stato correlato con una prognosi negativa [32,34].

Tra gli esami di laboratorio che possono essere utilizzati per la stratificazione prognostica della EP, attualmente sono considerati di sicura efficacia il dosaggio delle troponine (I e T) e del peptide natriuretico atriale o della sua porzione terminale (BNP e NT-proBNP) [35,36].

L'incremento delle troponine nella EP sembra ascrivibile alla presenza di microinfarti della parete ventricolare destra, mentre l'incremento del BNP o del NT-proBNP sembra essere attribuibile allo stress di parete dello stesso ventricolo destro sottoposto a un elevato postcarico [11]. L'aumento di questi biomarker è stato correlato ai dati ecocardiografici e angiotomografici di disfunzione ventricolare destra e ha valore predittivo negativo [35-44].

Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è stato indagare, in pazienti ricoverati per EP in fase acuta, la relazione tra disfunzione cardiaca destra (ecocardiograficamente valutata), sede della trombosi polmonare (evidenziata mediante angio-TC polmonare spirale di prima generazione) e biomarcatori (in particolare troponina I) e di analizzarne l'impatto in termini di prognosi a breve termine.

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati clinici, ecocardiografici (ecocardiografia transtoracica, ETT), radiologici e di laboratorio dei pazienti ricoverati e dimessi dal 2004 al 2007 nei reparti di Medicina Interna e Cardiologia/UTIC dell'Ospedale Civile di Cecina (ASL 6 Livorno) con diagnosi principale di EP, confermata mediante angio-TC polmonare.

Come parametri clinici abbiamo considerato la frequenza cardiaca (FC, in battiti per minuto) e la pressione arteriosa sistolica (PAS, in mmHg) all'ingresso e da queste abbiamo derivato lo shock index.

Come biomarcatore di impegno cardiaco destro è stata considerata la troponina I (Access 2, Beckman, USA; sensibilità 97%, specificità 95%, cut-off 0,06 ng/dL). Sono stati valutati anche altri biomarcatori: come indicatori di attivazione della coagulazione e della fase acuta dell'infiammazione sono stati analizzati il D-dimero dosato con metodo ELISA rapida (VIDAS, Biomerieux, Francia; sensibilità 100%, specificità 32%, valore predittivo negativo 100%, range di misurazione 45-10.000 µg/L, cut-off 500 µg/L Unità Equivalenti Fibrinogeno, FEU), fibrinogeno (BCT, Dade Behring, Germania; sensibilità 0,8 mg/L, cut-off 450 mg/dL) e proteina C-reattiva (PCR, Hitachi 917, Roche, Germania; sensibilità 0,425 mg/L, cut-off 0,3 mg/dL).

Infine è stata considerata la pressione arteriosa parziale di ossigeno esaminata mediante emogasanalizzatore (PaO₂ in mmHg; valore normale > 80 mmHg).

Come indicatori di disfunzione cardiaca destra (*Right Heart Dysfunction*, RHD) abbiamo analizzato i dati ETT re-

lativi al rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro [rapporto tra diametro telediastolico del ventricolo destro e del ventricolo sinistro in proiezione 4 camere (V_{DX}/V_{SIN}): no RHD rapporto $\leq 1,0$; RHD rapporto $\geq 1,1$] e alla pressione arteriosa polmonare stimata sul jet da rigurgito della valvola tricuspidale (PAPs, cut-off < 30 mmHg).

La strumentazione angio-TC polmonare impiegata era costituita da apparecchiatura di prima generazione, caratterizzata dalla possibilità di evidenziare in senso distale la presenza di trombosi polmonare fino alle arterie segmentali. Per la valutazione della distribuzione trombotica polmonare abbiamo utilizzato, modificandolo (si veda sotto) lo score proposto da Ghanima *et al.* [33] suddividendo l'albero arterioso polmonare in: arteria polmonare principale, rami principali dell'arteria polmonare (destro e sinistro), rami lobari, rami segmentali. Per i limiti della strumentazione di prima generazione non sono stati considerati i rami subsegmentali.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il t-test; un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Nel periodo analizzato sono stati dimessi 70 pazienti con diagnosi di EP (36 maschi, 34 femmine), di età media pari a $72,54 \pm 14,80$ anni (80,5% con età ≥ 65 anni; 50,5% con età ≥ 75 anni). La mortalità totale durante il ricovero è risultata dell'8,5%. L'età media dei pazienti deceduti era significativamente più elevata rispetto ai pazienti sopravvissuti ($85,67 \pm 10,80$ vs $71,57 \pm 13,82$; $p < 0,05$). La **Tab. 1** riassume le caratteristiche generali dei pazienti studiati.

I principali fattori di rischio per tromboembolismo venoso evidenziati sono riportati in **Tab. 2**; due terzi dei pazienti hanno presentato una trombosi venosa profonda come principale fattore di rischio.

Nella **Tab. 3** sono riportati i valori medi degli esami ematochimici analizzati e dei parametri clinici, ecocardiografici ed emogasanalitici studiati e la percentuale di pazienti con alterazione di tali dati.

Tabella 1 Caratteristiche generali dei pazienti studiati

• Numero	70
• Sesso	34 femmine, 36 maschi
• Età media \pm DS	$72,54 \pm 14,80$ anni (range 30-98)
• Età ≥ 65 anni	80,5%
• Età ≥ 75 anni	50,5%
• Mortalità	8,5%
• Età media \pm DS sopravvissuti	$71,57 \pm 13,82$ anni
• Età media \pm DS deceduti	$85,67 \pm 10,80$ anni
• Reparto	Medicina Interna (61 pazienti) Cardiologia (9 pazienti)

Legenda: DS = deviazione standard.

Tabella 2 Fattori di rischio

	(%)
• Trombosi venosa profonda	66
• Immobilizzazione	20
• Recenti interventi chirurgici/ortopedici	20
• Neoplasie	18
• Broncopneumopatia cronica ostruttiva	10
• Trombofilia	4
• Insufficienza cardiaca	4
• Stroke	2

Tabella 3 Valori medi dei principali parametri analizzati

	Media \pm DS	% positivi
• Troponina I (VN < 0,06 ng/mL)	0,28 \pm 0,04	65
• D-dimero (VN < 500 μ g/L)	4.241 \pm 2.024	100
• Fibrinogeno (VN < 450 mg/dL)	452 \pm 172	63
• PCR (VN < 0,3 mg/dL)	5,69 \pm 1,53	100
• PaO ₂ (VN > 80 mmHg)	60,22 \pm 6,53	90
• PAPs (VN < 35 mmHg)	46,9 \pm 13,8	74
• Frequenza cardiaca (VN < 100 bpm)	106 \pm 16	78
• Pressione arteriosa sistolica (VN > 100 mmHg)	121 \pm 18	88

Legenda: DS = deviazione standard; VN = valore normale; PCR = proteina C-reattiva; PaO₂ = pressione parziale arteriosa di ossigeno; PAPs = pressione arteriosa polmonare sistolica.

Il 41% dei pazienti ha presentato una EP unilaterale, il restante 59% bilaterale. Il 10% dei pazienti ha presentato coinvolgimento dell'arteria polmonare, il 58% coinvolgimento di uno dei rami principali dell'arteria polmonare, il 90% coinvolgimento dei rami lobari, il 59% dei rami segmentari. Il 74% dei pazienti ha presentato contemporaneo interessamento di due o più vasi arteriosi polmonari. La **Tab. 4** riassume questi dati.

La **Tab. 5** riporta i dati relativi al confronto tra pazienti con e senza RHD evidenziata mediante ETT. L'ETT è stato effettuato in 57 pazienti (82%). Di questi, il 48% ha presentato un rapporto $V_{DX}/V_{SIN} \leq 1,0$ (PAPs mediana 40 mmHg; media 39,8 \pm 10,5 mmHg) e il 52% un rapporto $V_{DX}/V_{SIN} \geq 1,1$ (PAPs mediana 55 mmHg; media 53,7 \pm 13,5 mmHg). I valori medi di PAPs nei soggetti con RHD sono risultati significativamente più elevati rispetto ai soggetti senza RHD ($p < 0,05$).

I valori medi di troponina I e di D-dimero sono risultati significativamente maggiori nei pazienti con RHD rispetto

Tabella 4 Distribuzione trombotica angio-TC polmonare

	(%)
• EP unilaterale	41
• EP bilaterale	59
• Coinvolgimento dell'arteria polmonare (tronco comune)	10
• Coinvolgimento di almeno uno dei rami principali dell'arteria polmonare	58
• Coinvolgimento di almeno un ramo lobare	90
• Coinvolgimento di almeno un ramo segmentale	59
• Contemporaneo interessamento di due o più vasi arteriosi polmonari	74

Tabella 5 Caratteristiche ecocardiografiche e biomarker nei pazienti con e senza RHD (analisi su 57 pazienti sottoposti a ETT)

	RHD ($V_{DX}/V_{SIN} \geq 1,1$)	No RHD ($V_{DX}/V_{SIN} \leq 1$)	p
Pazienti (%)	52	48	< 0,05
Età media \pm DS (anni)	72,25 \pm 15,42	73,76 \pm 14,49	NS
Sesso (F/M)	52/48%	36/64%	< 0,05
Mortalità (%)	14,8	8,0	< 0,05
PAPs mediana (mmHg)	55	40	< 0,05
PAPs media (mmHg)	53,7 \pm 13,5	39,8 \pm 10,5	< 0,05
Troponina I (ng/dL)	0,37 \pm 0,07	0,12 \pm 0,05	< 0,05
D-dimero (μ g/L)	4.682 \pm 1.934	3.598 \pm 2.022	< 0,05
Fibrinogeno (mg/dL)	433 \pm 179	479 \pm 162	NS
PCR (mg/dL)	6,4 \pm 1,9	4,7 \pm 1,2	NS
Creatinina (mg/dL)	1,28 \pm 0,71	0,97 \pm 0,31	NS
PaO ₂ (mmHg)	59,0 \pm 8,21	61,17 \pm 4,28	NS
FC (bpm)	109 \pm 17	102 \pm 15	NS
PAS (mmHg)	118 \pm 18	127 \pm 27	NS
Shock index < 1	63,5%	80%	< 0,05
Shock index \geq 1	37,5%	20%	< 0,05

Legenda: RHD = disfunzione cardiaca destra; V = ventricolo; PAPs = pressione arteriosa polmonare sistolica; ETT = ecocardiografia transtoracica; FC = frequenza cardiaca; PAS = pressione arteriosa sistolica; shock index = rapporto FC/PAS; PCR = proteina C-reattiva; PaO₂ = pressione parziale arteriosa di ossigeno; NS = non significativo.

ai pazienti senza RHD. Il 75% dei pazienti con RHD vs il 33% dei pazienti senza RHD ha presentato un valore elevato rispetto alla norma di troponina I ($p < 0,05$). Non sono emerse differenze statisticamente significative (NS) tra i due gruppi di pazienti con e senza RHD per i valori di PCR, fibrinogeno, creatinemia, PaO_2 . I pazienti con RHD hanno presentato valori medi di FC più elevati (109 ± 17 vs 102 ± 15 bpm) e di PAS più bassi (118 ± 18 vs 127 ± 27 mmHg) rispetto ai pazienti senza RHD, seppur in maniera non significativa. I pazienti con RHD hanno presentato in percentuale significativamente maggiore uno shock index ≥ 1 rispetto ai pazienti senza RHD (37,5% vs 20%; $p < 0,05$).

Il 4,5% dei pazienti senza RHD ha presentato coinvolgimento dell'arteria polmonare, il 39% interessamento dei rami principali dell'arteria polmonare e coinvolgimento bilaterale dei vasi polmonari. Il 12,5% dei pazienti con RHD ha presentato interessamento dell'arteria polmonare, il 79% interessamento dei suoi rami principali e il 75% coinvolgimento bilaterale dei vasi polmonari (Fig. 1).

Il 5% dei pazienti totali ha ricevuto terapia trombolitica, l'81% ENF ev, il 14% EBPM sc. I pazienti con RHD hanno ricevuto terapia trombolitica ed EBPM nel 9% dei casi (0% e 17% dei pazienti senza RHD; $p < 0,05$), mentre percentuali analoghe nei due gruppi hanno ricevuto ENF ev (82% vs 83%; $p = \text{NS}$) (Tab. 6).

Discussione

La stratificazione prognostica, a breve e medio termine, è fondamentale per impostare un trattamento più o meno aggressivo e per effettuare un monitoraggio più o meno assiduo nel paziente con EP in fase acuta, pertanto essa è attualmente considerata una componente essenziale del *disease management* di questa patologia. In particolare, se da un lato è evidente la necessità di trattamenti aggressivi in pazienti in stato di shock, poiché hanno un alto rischio di mortalità e morbilità, dall'altro lato è di estrema importanza individuare i pazienti normotesi a rischio di eventi avversi; tali pazienti sono i soggetti con RHD. In letteratura, comunque, è dibattuto se in pazienti normotesi con evidenza di RHD sia indicato o no il trattamento trombolitico [45,46]. Il nostro studio si inserisce in tale dibattito descrivendo la realtà pratica gestionale della EP in un ospedale di primo livello.

I principali risultati del nostro studio pongono in luce che esiste una correlazione tra RHD, distribuzione trombotica prossimale e bilaterale e incremento dei valori di troponina I e D-dimero; inoltre, i soggetti con RHD hanno una prognosi peggiore dei pazienti senza RHD.

Becattini *et al.* hanno recentemente svolto una metaanalisi sulla relazione fra troponine, I e T, e prognosi dei pazienti con EP in fase acuta, dimostrando che il loro incremento correla con una prognosi negativa [5]. Minori evidenze sono presenti in letteratura sulla relazione tra i valori di D-dimero e la prognosi dei pazienti con EP; le eviden-

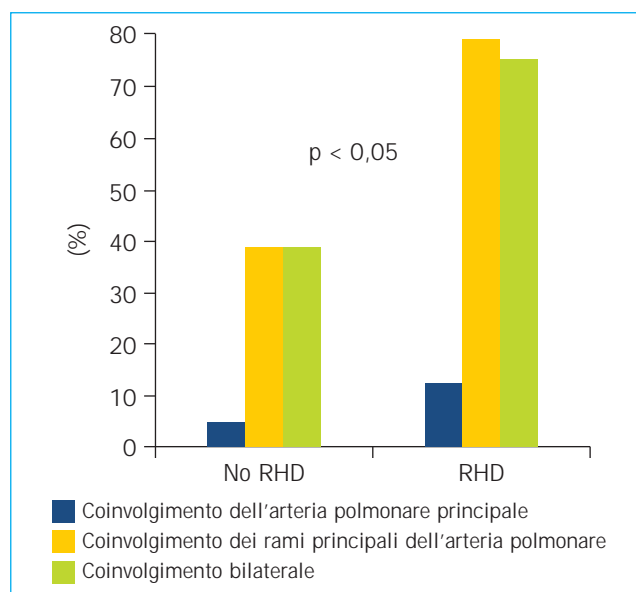


Figura 1 Coinvolgimento angio-TC in pazienti con e senza disfunzione cardiaca destra (RHD)

Tabella 6 Terapia effettuata

	Totale pazienti (%)	Pazienti RHD (%)	Pazienti no RHD (%)
Trombolisi	5	9	0
ENF ev	81	82	83
EBPM sc	14	9	17

Legenda: RHD = disfunzione cardiaca destra; ENF = eparina non frazionata; EBPM = eparina a basso peso molecolare.

ze disponibili indicherebbero, comunque, che i livelli di D-dimero correlano positivamente con la severità della EP [47-49]. Valori elevati di D-dimero sarebbero anche associati a una ridotta risoluzione a distanza, dopo trattamento, del trombo nel circolo polmonare [50]; questo dato potrebbe essere complementare alle evidenze che indicano di proseguire la terapia anticoagulante orale nei soggetti con persistenza di elevati livelli di D-dimero dopo la sospensione di tale terapia [51].

Il nostro studio risulta complementare rispetto a quello di Ghanima *et al.*, che hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra distribuzione trombotica prossimale e RHD confermata mediante evidenza tomografica multistrato di rapporto $V_{\text{DX}}/V_{\text{SIN}} > 1$ [33]. Il nostro studio permette di confermare che tale relazione è evidenziabile anche mediante ETT e strumentazione tomografica di prima generazione; pertanto questa nostra evidenza potrebbe giustificare l'applicazione dell'indice di Ghanima, di immediata esecuzione, in associazione con la ETT e il dosaggio di biomarker quali la troponina I in centri con disponibilità di risorse più limitata.

L'evidenza ecocardiografica di RHD, nel nostro caso definita come incremento del rapporto $V_{\text{DX}}/V_{\text{SIN}}$ in telediastole proiezione 4 camere > 1 e incremento della PAPs, consente altresì di individuare pazienti ad alto rischio di mor-

talità intraospedaliera e, quindi, di stabilire il grado di severità di malattia.

Il nostro studio conferma, pertanto, l'importanza di effettuare sempre, in tutti i pazienti con EP, anche senza instabilità emodinamica, l'ecocardiografia transtoracica, come indicato dalle linee guida della Federazione Italiana di Cardiologia [52].

Il nostro studio presenta limiti insiti all'analisi retrospettiva dei dati.

Conclusioni

Dall'esposizione dei paragrafi introduttivi e dall'analisi del nostro studio emerge chiaramente l'importanza di effettuare, in maniera complementare alla diagnosi, la stima del rischio in ciascun paziente affetto da EP acuta, al fine di identificare i soggetti candidati a terapia e/o monitoraggio più o meno aggressivi e a dimissioni ospedaliere più o meno rapide. La stratificazione può essere affidata a parametri clinici, strumentali (angio-TC polmonare ed ecocardiogramma) e bioumorali.

- I pazienti in classe I-II PESI, con shock index < 1, valori normali di troponine e/o BNP o NT-proBNP, rapporto $V_{DX}/V_{SIN} < 1$ all'angio-TC polmonare o con trombo polmonare distale e unilaterale o senza RHD all'ecocardiografia potrebbero ricevere EBPM sc embricando la terapia anticoagulante orale dal primo giorno e potrebbero essere dimessi rapidamente dall'ospedale.
- I pazienti in classe III-V PESI, con shock index ≥ 1 o valori elevati di troponine e/o BNP o NT-proBNP, rapporto $V_{DX}/V_{SIN} > 1$ all'angio-TC polmonare o con trombo polmonare prossimale o bilaterale o con RHD all'ecocardiografia dovrebbero invece ricevere terapie e monitoraggio più aggressivi (trombolisi o ENF ev) in base alla stabilità emodinamica.

Il nostro studio evidenzia che è possibile individuare soggetti ad alto rischio di eventi avversi e mortalità intraospedaliera mediante la valutazione di semplici parametri strumentali e di laboratorio, anche in un ospedale di primo livello. Futuri studi prospettici, con protocolli ben definiti, possibilmente multicentrici, sono comunque necessari e incoraggiati per confermare i presenti dati.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano tutto il personale medico, infermieristico, ausiliario dei reparti di Pronto Soccorso, Radiologia, Laboratorio, Medicina Interna e Cardiologia/UTIC dell'Ospedale di Cecina per il contributo fornito nelle fasi diagnostiche, terapeutiche e di assistenza, per la disponibilità e per il prezioso impegno quotidiano, che hanno permesso la realizzazione di questo lavoro scientifico. Inoltre ringraziano il personale tecnico-amministrativo dell'Archivio dell'Ospedale di Cecina per la disponibilità e il contributo nella ricerca dei dati dalle cartelle cliniche.

Bibliografia

- [1] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):14-8.
- [2] Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877-905.
- [3] Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108(22):2726-9.
- [4] Goldhaber SZ. Embolia polmonare. In: Bonow RO, Braunwald E, Libby P (eds). *Malattie del cuore di Braunwald. Trattato di medicina cardiovascolare*. VII Ed. Milano: Elsevier, 2007.
- [5] Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2007;2(2):119-29.
- [6] Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(8):838-47.
- [7] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58(6):470-83.
- [8] Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21(16):1301-36.
- [9] American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; Clinical Policies Committee Subcommittee on Suspected Pulmonary Embolism. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2003;41(2):257-70.
- [10] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):401S-428S.
- [11] British Committee for Standards in Haematology Writing Group; Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006;134(6):590-5.
- [12] D'Armini AM, Zanotti G, Viganò M. Pulmonary endarterectomy: the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005;6(10):861-8.
- [13] Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: risk stratification. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1-2):153-6.
- [14] Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96(3):882-8.
- [15] Perloth DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2007;167(1):74-80.
- [16] Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4):1539-45.
- [17] Konstantinides SV. Massive pulmonary embolism: what level of aggression? *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(1):47-55.
- [18] Otero R, Trujillo-Santos J, Cayuela A, et al; Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE) Investigators. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in

- the RIETE Registry: systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J* 2007;30(6):1111-6.
- [19] Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007;261(6):597-604.
- [20] Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136(9):691-700.
- [21] Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(5):380-4.
- [22] Zhu L, Yang Y, Wu Y, Zhai Z, Wang C. Value of right ventricular dysfunction for prognosis in pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2008;127(1):40-5.
- [23] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
- [24] Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1777-81.
- [25] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(24):2817-22.
- [26] Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008;133(2):358-62.
- [27] Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al; PIOPED II Investigators. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med* 2006;119(12):1048-55.
- [28] Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orto V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2006;26(1):23-39.
- [29] Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007;242(3):889-97.
- [30] Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230(2):329-37.
- [31] Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(6):1415-20.
- [32] Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109(20):2401-4.
- [33] Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Sandset PM. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. *J Intern Med* 2007;261(1):74-81.
- [34] Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;110(20):3276-80.
- [35] Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112(11):1573-9.
- [36] Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26(20):2166-72.
- [37] Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121(5):617-24.
- [38] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427-33.
- [39] Tulevski II, Ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2007;116(2):161-6.
- [40] Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97(9):1386-90.
- [41] Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Buller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):552-6.
- [42] Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107(16):2082-4.
- [43] Yordan T, Altintop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract*. Epub 2007 May 30.
- [44] Maziere F, Birolleau S, Medimagh S, et al. Comparison of troponin I and N-terminal-pro B-type natriuretic peptide for risk stratification in patients with pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2007;14(4):207-11.
- [45] Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006;114(3):e42-7.
- [46] Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Enlarged right ventricle without shock in acute pulmonary embolism: prognosis. *Am J Med* 2008;121(1):34-42.
- [47] Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007;120(2):281-8.
- [48] Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96(4):478-82.
- [49] Goldin Y, Berliner S, Rogowski O, et al. Correlated expression of D-dimer concentrations with thrombotic burden in acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(2):153-8.
- [50] Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pacho R, Kunikowska J, Pruszczyk P. Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;122(1):21-5.
- [51] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-9.
- [52] Zonzin P, Agnelli G, Casazza F, et al. Comments on the guidelines of the European Society of Cardiology Task Force on pulmonary embolism. *Ital Heart J Suppl* 2001;2(12):1342-56.