

REVIEW

LA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DELL'EMBOLIA POLMONARE IN FASE ACUTA

LUCA MASOTTI^{1,4}, FABIO ANTONELLI², ELIO VENTURINI³, GIANCARLO LANDINI¹,
PAOLA ROTTOLI⁴, ROBERTO CAPPELLI⁵

¹ UO Medicina Interna; ² UO Chimica Clinica; ³ Cardiologia, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione di Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Siena; ⁵ Dipartimento di Medicina Interna, Cardiovascolare e Geriatria, Università degli Studi di Siena

PAROLE CHIAVE

Embolia polmonare. Prognosi. Biomarkers. Terapia. Ecocardiografia. Emodinamica. Tomografia computerizzata.

KEY WORDS

Pulmonary embolism. Outcome. Biomarkers. Therapy. Ecocardiography. Haemodynamics. CAT.

RISK STRATIFICATION IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM.

SUMMARY. *Pulmonary embolism (PE) represents a common disease in clinical practice with high mortality, especially if associated to haemodynamic instability. Risk stratification in acute phase, based on clinical, instrumental and biochemical criteria, recently introduced, permits to identify subjects needing to receive more aggressive pharmacological and not pharmacological treatment and monitoring. In this article the Authors review modern concept of prognostic stratification of PE aimed to acute treatment and discuss its consequences in clinical practice. (L'INTERNISTA/MEDICINA CLINICA MARZO 2008; 6)*

RIASSUNTO. *L'embolia polmonare (EP) rappresenta una patologia frequente, gravata da elevata mortalità quando si associa ad instabilità emodinamica. La stratificazione del rischio in fase acuta, effettuata sulla base di parametri clinici, strumentali e biochimici di recente applicazione, permette di individuare i soggetti che necessitano di un trattamento farmacologico e non e monitoraggio più aggressivi. In questo articolo gli Autori passano in rassegna le attuali conoscenze sulla stratificazione prognostica dell'EP in funzione della terapia della fase acuta e discutono le sue ripercussioni nella pratica clinica.*

INTRODUZIONE

L'EP rappresenta l'effetto finale dell'improvvisa ostruzione dell'arteria polmonare o di uno dei suoi rami da parte di un trombo (embolo), formatosi nel-

l'80% dei casi nel circolo venoso profondo di arti inferiori o pelvi e nel 20% dei casi nel circolo venoso drenato dalla vena cava superiore, e migrato nel circolo arterioso polmonare attraverso il piccolo circolo (1). L'EP può verificarsi come singolo evento o può derivare da episodi multipli successivi; in quest'ultimo caso l'evenienza più frequente è la ripetuta embolizzazione, periferica, di piccoli trombi (microembolia polmonare) (1).

L'embolia polmonare (EP) è una patologia frequente nella pratica clinica; essa infatti rappresenta la terza emergenza cardiovascolare dopo sindromi coronariche acute e stroke. I dati epidemiologici indicano che incidenza, prevalenza, mortalità e morbilità per

Ricevuto: 3 Dicembre 2007

Accettato: 6 Dicembre 2007

Corrispondenza: Dr. Luca Masotti

UO Medicina Interna

Ospedale di Cecina

Via Montanara, Località Ladronaia

57023, Cecina (Li)

Tel. 0586/614212 - Fax 0586/614218

E-mail: luca.masotti@tin.it

TEV incrementano esponenzialmente con l'aumentare dell'età (2).

Il processo diagnostico dell'EP nasce prima di tutto da un elevato grado di sospetto clinico. Questo deriva dall'integrazione di anamnesi, presenza di fattori di rischio per TEV, obiettività clinica e risultato degli esami strumentali di primo livello [elettrocardiogramma a dodici derivazioni, RX Torace, emogasanalisi (EGA)] (3). Posto il sospetto clinico viene stimata la probabilità clinica pre-test sulla base di score a punteggio validati (score di Wells e Ginevra) (4-9). Nei pazienti con non alta probabilità clinica pre test deve essere dosato il D-Dimero con metodica ELISA o immunotirbidimetrica (10). Se negativo, la diagnosi di EP può essere esclusa, se positivo deve essere effettuata una angio-TC polmonare. Nel paziente con alta probabilità clinica pre test si esegue direttamente l'angio-TC polmonare. Questa potrà escludere o confermare la diagnosi (6-9). Nel paziente anziano dopo la valutazione clinica pre test, può essere effettuato come primo step diagnostico strumentale un ecocolordoppler venoso agli arti inferiori: se positivo per TVP in un paziente con alta probabilità clinica pre test, l'iter diagnostico può essere concluso ed iniziato il trattamento adeguato (11-13). La scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusionale o solo perfusionale e l'angiografia polmonare vengono riservate a situazioni particolari (6-9). L'ecocardiogramma transtoracico è utile

nella fase diagnostica solo nei soggetti emodinamicamente instabili per escludere diagnosi alternative (infarto acuto del miocardio, tamponamento cardiaco, dissezione aortica ecc) (14).

La Figura 1 evidenzia un algoritmo diagnostico derivato dai principali dati della letteratura attuale (13).

FISIOPATOLOGIA, CONSEGUENZE EMODINAMICHE E RESPIRATORIE, CLASSIFICAZIONE CLINICA DELL'EP

La risposta fisiopatologica all'EP dipende dall'estensione del letto arterioso polmonare ostruito, dalla pre-esistenza di patologie cardio-polmonari e dalla risposta al rilascio di sostanze vasoattive locali determinato dal trombo. La suddetta risposta determina conseguenze emodinamiche e/o respiratorie (1, 15).

L'ostruzione meccanica provocata dal trombo associata alla vasocostrizione della circolazione polmonare interessata, determinata dal rilascio di sostanze vasoattive e dall'ipossia, causa un incremento delle resistenze vascolari polmonari e del post-carico del ventricolo destro (1, 15). Questo incremento può determinare dilatazione cardiaca destra, ipocinesia ed ischemia miocardica, rigurgito/insufficienza tricuspide ed insufficienza ventricolare destra. In alcuni pazienti è possibile avere un rapido peggioramento con progres-

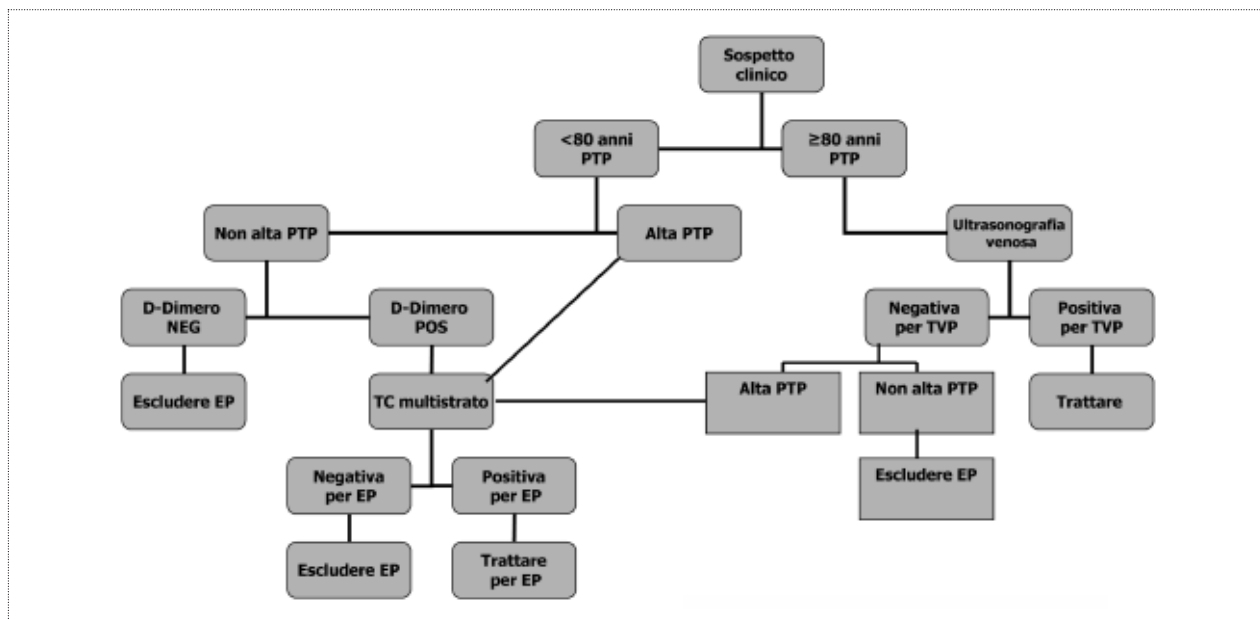


FIG. 1 - Algoritmo diagnostico per EP: attuali evidenze della letteratura. Traduzione da Masotti L, et al. (13)

sione in ipotensione arteriosa sistemica, shock cardiogeno ed arresto cardiaco (1, 15). Circa il 5-10% dei pazienti che si presentano all'esordio con normale pressione arteriosa presentano un rapido peggioramento nelle prime fasi della degenza ospedaliera; questa evenienza è riconducibile alla ricorrenza di episodi embolici od alla disfunzione acuta del ventricolo destro (1, 15, 16). La Figura 2 rappresenta uno schema delle ripercussioni emodinamiche dell'EP (1).

Le conseguenze respiratorie dell'EP sono principalmente rappresentate da deficit degli 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 (1, 15).

I principali effetti oggettivi di queste modificazioni emodinamiche/respiratorie sono rappresentate da iperventilazione, incremento della frequenza cardiaca e respiratoria, cianosi, ipotensione arteriosa fino a quadri di shock cardiogeno e/o morte improvvisa (1, 15).

Molte Società Scientifiche Internazionali (British Thoracic Society, BTS, European Society of Cardiology, ESC, American College of Emergency Physicians, ACEP, American Thoracic Society, ATS ed American College of Chest Physicians, ACCP) (6-8, 17, 18) suddividono clinicamente l'EP in forma massiva (arresto cardiaco, shock, ipotensione), emodinamicamente instabile, forma sub-massiva (EP con disfunzione ventricolare destra) e forma non massiva (EP senza disfunzione ventricolare destra, general-

mente determinata da una ostruzione del letto polmonare arterioso < 30%), emodinamicamente stabili. La Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) ha invece proposto una suddivisione clinica dell'EP in forma critica e non critica (dispnea/tachipnea modeste, dolore toracico pleuritico) (19). La forma critica comprende a sua volta la forma con instabilità emodinamica (analogo all'EP massiva) e la forma senza instabilità emodinamica (con e senza disfunzione ventricolare destra ecocardiograficamente evidenziata, caratterizzate clinicamente da dispnea intensa persistente o recidivante, recente sincope) (19). Questo è il motivo per cui la FIC suggerisce l'esecuzione dell'ecocardiogramma transtoracico in tutti i pazienti affetti da EP (19).

Queste classificazioni, solo in apparenza accidentiche, trovano giustificazione nell'approccio terapeutico che, come già sottolineato, è conseguenza della presentazione clinica ed in particolare della stabilità emodinamica o meno.

TERAPIA DELL'EMBOLIA POLMONARE

La terapia dell'EP in fase acuta si basa su strategie farmacologiche e non farmacologiche (18). Queste strategie sono conseguenza della classificazione clinica dell'EP, precedentemente esposta.

Le strategie farmacologiche sono rappresentate da: trombolisi, eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa, eparina a basso peso molecolare (EBPM) per via sottocutanea e terapia anticoagulante orale con inibitori della vitamina K (dicumarolici) (18).

Le strategie terapeutiche non farmacologiche sono rappresentate dal posizionamento di filtri cavali, dall'emblectomia chirurgica o meccanica (18).

La trombolisi dovrebbe essere riservata ai pazienti con EP massiva secondo la classificazione adottata da BTS, ESC, ACEP, ATS e ACCP (6-8, 17, 18) o EP critica con instabilità emodinamica secondo la classificazione FIC (19). Non dovrebbe essere effettuata in pazienti con EP sub-massiva e non massiva (18). La trombolisi dovrebbe essere effettuata con farmaci ad infusione rapida (attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante, rt-PA, o reteplase, quest'ultimo comunque ancora senza indicazione per l'EP) (18, 19).

È ancora dibattuto se la trombolisi sia indicata in soggetti con EP submassiva con disfunzione ventricolare destra ed elevati valori di biomarkers cardiaci co-

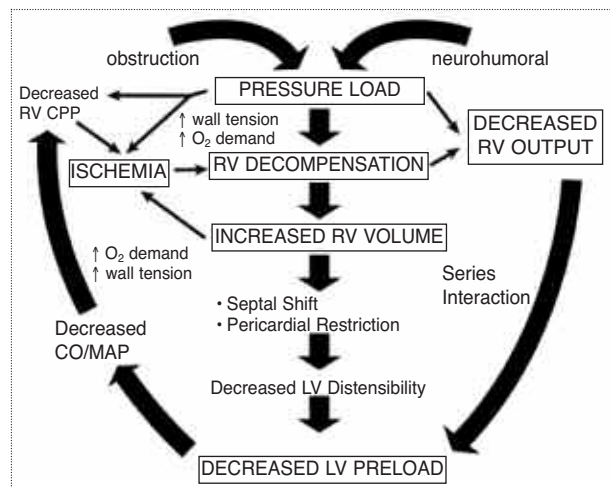


FIG. 2 - Fisiopatologia dell'instabilità emodinamica in pazienti con EP. Con permesso, Da Wood KE (1)

me troponine e fattori/ormoni natriuretici atriali (18-20).

L'ENF ev (eparina sodica, bolo 5000-10000 UI seguito dall'infusione regolata secondo nomogrammi che prevedono un aumento di 1,5-2,5 volte rispetto al valore normale del tempo di tromboplastina parziale attivato, aPTT) rappresenta il trattamento di scelta in pazienti con EP sub-massiva e non massiva o critica senza instabilità emodinamica e non critica. Essa deve essere somministrata per almeno 5-7 giorni (6, 18-21). Le EBPM rappresentano tuttavia delle ottime e valide alternative nelle forme di EP non massiva o critica senza instabilità emodinamica senza disfunzione ventricolare destra o non critica, eccetto che nei pazienti con insufficienza renale severa (6, 18-21). A parità di indicazione, pur avendo l'ENF ev e le EBPM un ugual grado di raccomandazione (1A), gli Autori della VII revisione delle linee guida ACCP preferiscono l'uso delle EBPM (18). Queste ultime sono altresì indicate nel paziente oncologico con EP per i primi 3-6 mesi di terapia anticoagulante (6,18). Una recente metanalisi dei trials clinici che hanno confrontato ENF ev con EBPM non hanno mostrato differenze tra le due classi farmacologiche in termini di eventi tromboembolici sintomatici alla fine del trattamento, a 3 mesi, mortalità e sanguinamenti maggiori e minori a 3 mesi (18).

La terapia anticoagulante orale (TAO) con farmaci inibitori della vitamina K (dicumarolici) è indicata nel trattamento dell'EP in fase acuta; questo trattamento può essere iniziato contemporaneamente alla terapia eparinica, embricando le due terapie per almeno 5 giorni e sospendendo l'eparina quando il valore di INR è in range (2-3, target 2.5) per almeno 2 giorni consecutivi (6, 18-20). La TAO deve essere protratta per almeno 3 mesi se l'EP è associata a fattori di rischio temporanei (esempio intervento chirurgico o fratture), per almeno 6 mesi se l'EP è idiopatica o non vi è contemporaneo riscontro di una TVP, per almeno 12 mesi o a tempo indefinito se l'evento è il primo episodio embolico associato ad una neoplasia (la TAO dovrebbe essere iniziata dopo 3-6 mesi di EBPM e protratta fino alla evidenza di remissione della neoplasia o fino alla sua asportazione) o se l'EP è il primo evento embolico in pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi o esistono due o più condizioni trombofiliche oppure se l'evento è una recidiva di una EP idiopatica oppure se l'EP è associata ad uno stato trombofilico (18).

Le indicazioni al posizionamento di filtri cavali sono limitate a situazioni in cui è assolutamente controindicata la TAO oppure la TAO deve essere sospesa per la comparsa di complicanze o se l'EP si è verificata in pazienti che effettuavano la TAO in modo corretto (INR in range terapeutico) (6, 18-22). I filtri cavali potrebbero trovare indicazione nei pazienti sottoposti ad embolectomia polmonare chirurgica o da sottoporre a tromboendoarteriectomia polmonare per ipertensione polmonare cronica tromboembolica (6, 18-22).

L'embolectomia chirurgica e la tromboendoarteriectomia polmonare sono indicate nei pazienti in cui vi siano controindicazioni assolute alla trombolisi o questa è risultata inefficace; in questi casi è possibile effettuare un'embolectomia chirurgica previa documentazione del trombo mediante arteriografia polmonare o ecocardiogramma transesofageo o embolectomia meccanica con catetere in arteria polmonare eseguibile per via percutanea con dispositivi che funzionano mediante aspirazione, frammentazione o reolisi con rimozione oppure può essere effettuata embolectomia con catetere più trombolisi (6, 18-21, 23).

La tabella I riassume le attuali indicazioni terapeutiche farmacologiche dell'EP in fase acuta in base alle condizioni emodinamiche (3).

Negli ultimi anni sempre maggiori evidenze scientifiche indicano che il trattamento più o meno aggressivo dell'EP in fase acuta dovrebbe essere scelto sulla base della stratificazione del rischio clinico e quindi sulla prognosi dei pazienti. La stratificazione può essere effettuata valutando fattori clinici, fattori strumentali e di laboratorio.

TABELLA I
ATTUALI INDICAZIONI TERAPEUTICHE NELL'EP IN FASE ACUTA

- EP massiva o critica con instabilità emodinamica:
Trombolisi (rtPA)>Eparina non frazionata ev>TAO
Se Trombolisi Controindicata Eparina non frazionata ev>TAO
- EP submassiva o critica senza instabilità emodinamica con disfunzione ventricolare dx
Trombolisi solo in casi selezionati (FIC)
Eparina non frazionata ev come terapia standard>TAO
- EP critica senza instabilità emodinamica senza disfunzione ventricolare dx
EBPM o Eparina non frazionata ev >TAO
- EP non massiva o non critica
EBPM>TAO

Legenda: EBPM = Eparina basso peso molecolare; FIC = Federazione Italiana Cardiologia; rtPA = attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante; TAO = terapia anticoagulante orale
Da Masotti L, et al. (3)

STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DELL'EP

Fattori clinici

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 (24). È noto che la mortalità dell'EP è del 2% in soggetti con EP non massiva ed arriva al 95% nei soggetti che si presentano con arresto cardiaco all'esordio (1).

Nello studio ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) sono stati identificati come indicatori prognostici negativi l'età superiore a 70 anni e l'anamnesi positiva per immobilità superiore a 5 giorni, neoplasia, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed insufficienza renale (25). Altri studi evidenziano quali fattori clinici associati a prognosi negativa la presenza di anamnesi positiva per insufficienza cardiaca e malattie cardiovascolari, obiettività clinica di tachicardia e la sincope come principale manifestazione d'esordio (16).

È stato recentemente proposto da Aujesky et al. uno score che identifica 5 classi a rischio a crescente in base a parametri strettamente clinici (26) (Figura 3). I pazienti in classe I-II (basso rischio) potrebbero ricevere terapie meno aggressive e potrebbero essere dimessi più rapidamente dall'Ospedale od addirittura potrebbero essere trattati a domicilio. (26).

Fattori strumentali

I reperti elettrocardiografici indicativi di prognosi negativa sono rappresentati fondamentalmente dalla presenza e dal numero di inversione dell'onda T sulle derivazioni precordiali (27, 28).

Predittori	Punteggio	
• Età	in anni	
• Sesso maschile	+10	
• Neoplasia	+30	
• Scompenso cardiaco	+10	≤ 65 classe I
• BPCO	+10	66-85 classe II
• FC ≥ 110 bpm	+20	86-105 classe III
• PA < 100 mmHg	+30	106-125 classe IV
• FR ≥ 30	+20	> 125 classe V
• TC < 36°C	+20	
• Alterazioni stato mentale	+60	
• SaO2 <90%	+20	
Tot _____		

Basso rischio

↓

Alto rischio

FIG. 3 - Pulmonary embolism severity index (P.E.S.I.). Modificata da Aujesky et al. (26)

L'ecocardiografia transtoracica rappresenta l'indagine più rapida e meno invasiva per evidenziare l'impegno cardiaco destro nei pazienti con EP (14). Essa è ritenuto il gold standard diagnostico per identificare la disfunzione del cuore destro (14, 29). La tabella II evidenzia i principali reperti ecocardiografici evidenziabili nell'EP (29).

La presenza di disfunzione ventricolare destra è correlata ad una prognosi negativa sia in pazienti in stato di shock che in pazienti con normale pressione arteriosa (1, 16, 29).

Circa l'80% dei pazienti con EP sono normotesi all'esordio (24). La percentuale di pazienti normotesi con disfunzione ventricolare destra all'ecocardiografia transtoracica varia tra circa il 30 a circa il 50% (16, 25, 29, 30).

L'analisi della correlazione tra i dati ecocardiografici e la prognosi di pazienti normotesi (valori di pressione arteriosa ≥ 90 mmHg) arruolati nell'ICOPER evidenzia che i pazienti con disfunzione ventricolare destra all'ecocardio, pazienti che presentano valori di pressione arteriosa mediamente e significativamente più bassi e valori di frequenza cardiaca mediamente e significativamente più alti rispetto ai soggetti senza disfunzione ventricolare destra, hanno una ridotta sopravvivenza a 30 giorni (meno 17%, rischio di morte doppio) (30).

Una recente revisione della letteratura sull'associazione tra disfunzione ventricolare destra all'ecocardiografia transtoracica e la prognosi ospedaliera in pazienti normotesi, revisione basata su cinque studi di cui tre retrospettivi e due prospettivi, ha evidenziato che in pazienti senza disfunzione ventricolare destra il range di mortalità è di 0-9.6% mentre in soggetti con disfunzione ventricolare destra è 11.8-23% (31).

La presenza di disfunzione ventricolare destra all'esordio della malattia correla anche con la scarsa dis-

TABELLA II
CRITERI ECOCARDIOGRAFICI DI DISFUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA NELL'EP

- Qualitativi
 - Ipocinesia del ventricolo destro (lieve, moderata, severa)
- Quantitativi
 - Dilatazione ventricolo destro
 - Rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro in tele-diastole > 1
 - Diametro tele-diastolico ventricolo destro > 30 mm
 - Ipertensione polmonare
 - Pressione arteriosa polmonare sistolica > 30 mmHg
 - Velocità di rigurgito tricuspidalico > 2.8 m/sec
 - Pressione arteriosa polmonare media > 20 mmHg

Traduzione da Kreit JW (30)

soluzione dei trombi polmonari a 6 mesi e con la maggiore incidenza di ricorrenze di episodi tromboembolici venosi (32).

L'angio-tomografia computerizzata polmonare multistrato rappresenta attualmente il gold standard diagnostico dell'EP (6-9, 33). 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 dell'EP (33-35). Sono stati proposti fondamentalmente 3 indici tomografici di severità dell'EP: il CTPE index (Computer Tomography Pulmonary Embolism index) proposto da Qanadli SD et al. nel 2001, la valutazione del rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro valutato mediante TC e l'indice di Ghanima et al. recentemente proposto (36-39).

Nel CTPE index le arterie polmonari vengono suddivise in 10 arterie segmentarie per polmone (3 per il lobo superiore, 2 per il lobo medio e per la lingua, 5 per il lobo inferiore). La presenza di un embolo in un'arteria segmentaria viene calcolato con 1 punto, la presenza di un embolo più prossimale viene calcolato con tanti punti quanto sono i vasi segmentari che nascono dal vaso colpito. Ogni singolo punteggio viene moltiplicato per 0 oppure 1 oppure 2, in relazione alla stima del grado di occlusione del vaso (0 = nessuna ostruzione; 1 = occlusione parziale; 2 = occlusione totale). Il rilievo di un embolo subsegmentario viene calcolato come un embolo nella corrispondente arteria segmentaria, con sola parziale occlusione (valore $1 \times 1 = 1$). L'intervallo del PE index varia da 0 (normale) a 40; la misura percentuale viene quindi calcolata: $\Sigma (n \times d) / 40 \times 100$ (n = valore embolo per il numero di segmenti dipendenti [min 1; max 2 0]; d = grado di ostruzione [min = 0, max = 2] (36).

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). Questo score evidenzia che la severità dell'EP, valutata mediante indice di ostruzione dell'arteria polmonare (PAOI), dosaggio della troponina T, rapporto tra ventricolo destro e sinistro alla angio-TC polmonare multistrato e pressione arteriosa parziale di ossigeno (paO_2), è correlata al livello prossimale del trombo nell'albero arterioso polmonare (38). Utilizzando il Ghanima score è stato recentemente dimostrato che disfunzione ventricolare destra all'ecocardiografia transtoracica ed incremento della troponina I

sono correlati alla presenza di trombosi polmonare prossimale e bilaterale (39).

Mediante le apparecchiature tomografiche di ultima generazione è possibile effettuare una stima del rapporto tra ventricolo destro e sinistro. L'incremento di questo rapporto superiore a 1 è stato correlato con una prognosi negativa (40).

Biomarkers

Tra gli esami di laboratorio che possono essere utilizzati per la stratificazione prognostica dell'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) (41, 42).

L'incremento delle troponine nell'EP sembra ascrivibile alla presenza di microinfarti della parete ventricolare destra, mentre l'incremento del BNP o NT-proBNP sembra essere attribuibile allo stress di parete dello stesso ventricolo destro sottoposto ad un elevato post-carico (43). L'incremento di questi biomarkers è stato correlato ai dati ecocardiografici ed angio-tomografici di disfunzione ventricolare destra ed ha valore predittivo negativo (44, 45). È stata recentemente pubblicata una meta-analisi sugli studi inerenti la relazione tra incremento delle troponine I e T e mortalità e morbilità nella fase acuta dell'EP (45). Questa meta-analisi conferma che l'incremento delle troponine è predittivo di prognosi avversa sia in termini di mortalità che di morbilità (45).

Anche gli studi sul ruolo prognostico del BNP o NT-proBNP evidenziano che l'incremento di questo biomarker si associa ad incremento della mortalità ed allo sviluppo di eventi avversi quali arresto cardiaco, shock, necessità di terapia trombolitica, uso di farmaci dopaminergici, necessità di terapia intensiva ecc (46-50). Sembra che tra i due tipi di biomarkers, troponine ed ormoni natriuretici atriali, i secondi correlino meglio con la prognosi (51).

Promettenti, ma con poche evidenze scientifiche attualmente, sono le proteine leganti gli acidi grassi di tipo cardiaco (hearty type fatty acid binding proteins), il cui incremento sembra correlare con mortalità ed eventi avversi in maniera più affidabile rispetto a troponine e fattori natriuretici (52).

Alcuni dati della letteratura identificano il ruolo del D-Dimero nella stima delle severità dell'EP e quindi della sua prognosi. I valori di D-Dimero sareb-

TABELLA III
PARAMETRI CLINICI, STRUMENTALI E DI LABORATORIO ASSOCIATI A PROGnosi NEGATIVA NEI PAZIENTI CON EP

<ul style="list-style-type: none"> • Parametri clinici <ul style="list-style-type: none"> - Shock/Ipotensione - Score di Aujesky 	PA ≤ 90 mmHg classi III, IV, V
<ul style="list-style-type: none"> • Parametri strumentali <ul style="list-style-type: none"> - ECG - ECOCARDIO - ANGIO-TC 	presenza e numero di derivazioni con onde T invertite sulle precordiali presenza di disfunzione ventricolare destra CPTe index, prossimalità e bilateralità del trombo, rapporto Vd _s /Vsin > 1
<ul style="list-style-type: none"> • Parametri di laboratorio <ul style="list-style-type: none"> - Incremento di 	troponina I o T, BNP o NT-proBNP, hearty type fatty acid binding proteins

bero correlati linearmente con l'impegno trombotico prossimale arterioso polmonare e con la severità clinica dell'EP (39, 53, 54).

Meno validi da un punto di vista prognostico i parametri emogasanalitici. Solo con rilevazioni invasive, disponibili in pochi Centri, è possibile effettuare stime prognostiche mediante l'assessment di questi parametri (55).

La tabella III riassume i principali fattori clinici, strumentali e di laboratorio associati con una prognosi negativa.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Dall'esposizione dei precedenti paragrafi 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 pazienti candidati a terapia e/o monitoraggio più o meno aggressivi e dimissioni ospedaliere più o meno rapide. Come già evidenziato la stratificazione può essere affidata a parametri clinici, strumentali (angio-TC polmonare ed Ecocardiogramma) e bioumora-

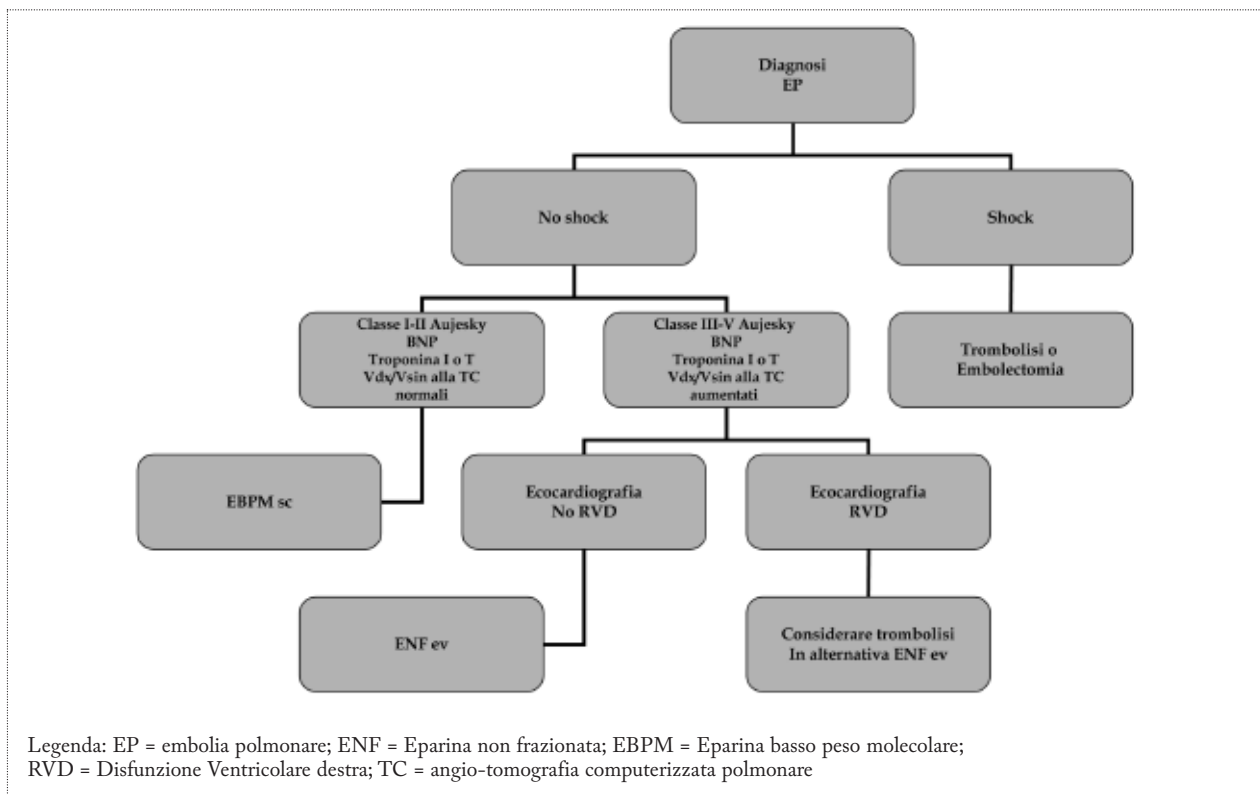


Fig. 4 - Schema di trattamento dell'EP in base ad emodinamica, dati ecocardiografici e biomarcatori. Tradotto e modificato da Piazza e Goldhaber (56)

li. Pazienti in classe I-II all'Aujesky score, con valori normali di troponine e/o BNP o NT-proBNP, con rapporto $V_{dx}/V_{sin} < 1$ alla TC polmonare o con trombo polmonare distale ed unilaterale o senza disfunzione ventricolare destra all'ecocardiografia potrebbero ricevere EBPM sc embricando TAO dal primo giorno e potrebbero essere dimessi rapidamente dall'Ospedale. I pazienti in classe III-V all'Aujesky score o con valori elevati di troponine e/o BNP o NT-proBNP con rapporto $V_{dx}/V_{sin} > 1$ all'angio-TC polmonare o con trombo polmonare prossimale o bilaterale o con disfunzione ventricolare destra all'ecocardiografia dovrebbero invece ricevere terapie e monitoraggio più aggressivo (trombolisi o ENF ev) in base alla stabilità emodinamica. Futuri studi sono necessari per valutare questi protocolli.

La Figura evidenzia uno schema di stratificazione e strategia terapeutica farmacologica basata sul quadro emodinamico e sul dosaggio di biomarkers (56).

CONCLUSIONI

La stratificazione prognostica personalizzata su ogni singolo paziente rappresenta ormai un aspetto fondamentale del moderno approccio al trattamento dell'EP in fase acuta, complementare al processo diagnostico. L'esecuzione di ecocardiografia e biomarkers, oltre all'analisi dei parametri clinici, rappresenta pertanto un passo irrinunciabile nella pratica clinica con notevoli ripercussioni terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (Suppl 1): 14-8.
- Masotti L, Landini G, Vecce R, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: up to date. *Ital J Chest Diseases* 2005; 59: 477-87.
- Writing Group for Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computer tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-9.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71.
- British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
- ESC Task Force. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- ACEP. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 257-70.
- Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPEP II investigators. *Am J Med* 2006; 119: 1048-55.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
- Righini M, Le Gal G, Terrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age in commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1039-44.
- Righini M, Nendaz M, Le Gal G, et al. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1869-77.
- Masotti L, Ray P, Righini M, et al. Pulmonary embolism in the elderly: a review on clinical, instrumental and laboratory presentation. *Vascular Health and Risk Management* 2007. In press.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
- Becattini C, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 119-29.
- ATS. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-66.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-8S.
- Zonzin P, Agnelli G, Casazza F, Fareto G, Giuntini C, Morpurgo M, Vizza CD. Commento alle linee guida della Task Force sull'embolia polmonare della Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J Supp* 2001; 2: 1342-56.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834-8.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
- British Committee for Standards in Hematology: Writing Group TP Baglin, J Brush, M Streiff. Guidelines of use of vena cava filters. *British J Haematol* 2006; 134: 590-5.
- D'Armini AM, Zanotti G, Vigano M. Pulmonary endarterectomy: the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 861-8.
- Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 838-47.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
- 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: 597-604.
- Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1172-6.
- Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 843-8.
- Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125: 1539-45.
- 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 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1777-81.
- Gibson N, Sohne M, Buller H. Prognostic value of echocardiography

- and spiral computer tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 11: 380-4.
32. Kaczynska 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 after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007; in press.
 33. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What radiologist needs to know. *Radiographics* 2006; 26: 23-40.
 34. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harnsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007; 242: 889-97.
 35. Schoepf UJ, Castello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004; 230: 329-37.
 36. Qanadli SD, El Hajjam M, Viellard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR* 2001; 176: 1415-20.
 37. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience. *Radiology* 2004; 230: 831-5.
 38. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielsens 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: 74-81.
 39. Masotti L, Antonelli F, Venturini E, Landini GC. Cardiac troponin I and plasma D-dimer are related to proximal and bilateral extension of clots and right cardiac dysfunction in patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 262: 588-9.
 40. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computer tomography. Prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2401-4.
 41. 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: 112.
 42. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
 43. Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: risk stratification. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 153-6.
 44. 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* 2007. In press.
 45. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
 46. 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: 161-6.
 47. 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: 1386-90.
 48. Sohne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma B, Douketis JD, Buller R. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Hemost* 2006; 4: 552-6.
 49. Ten Wolde, Tulesvki II, Mulder JWM, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-4.
 50. 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* 2007. In press
 51. 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: 207-11.
 52. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-9.
 53. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielsen BE, Ross S, Sandset PM. D-Dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2006. In press
 54. 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: 478-82.
 55. Te Hsu J, Ming Chu C, Tai Chang S, et al. Prognostic value of arterial/alveolar oxygen tension ratio (a/APO2) in acute pulmonary embolism. *Circulation J* 2007; 71: 1560-6.
 56. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42-e47.