- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta

Task Force per la Diagnosi e il Trattamento dell'Embolia Polmonare Acuta della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Autori/Membri della Task Force
Adam Torbicki, Chairperson (Polonia), Arnaud Perrier (Svizzera), Stavros Konstantinides (Germania), Giancarlo Agnelli (Italia), Nazzareno Galiè (Italia), Piotr Pruszczyk (Polonia), Frank Bengel (USA), Adrian J.B. Brady (UK), Daniel Ferreira (Portogallo), Uwe Janssens (Germania), Walter Klepetko (Austria), Eckhard Mayer (Germania), Martine Remy-Jardin (Francia), Jean-Pierre Bassand (Francia)

Le affiliazioni complete degli autori sono disponibili nella pagina dedicata a queste linee guida sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/guidelines)

Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia
Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca), Jose Luis Zamorano (Spagna)

Revisori del Documento
Jose-Luis Zamorano (Coordinatore CPG) (Spagna), Felicita Andreotti (Italia), Michael Ascherman (Repubblica Ceca), George Athanassopoulos (Grecia), Johan De Sutter (Belgio), David Fitzmaurice (UK), Tamas Forster (Ungheria), Magda Heras (Spagna), Guillaume Jondeau (Francia), Keld Kjeldsen (Danimarca), Juhani Knuuti (Finlandia), Irene Lang (Austria), Mattie Lenzen (Olanda), Jose Lopez-Sendon (Spagna), Petros Nihoyannopoulos (UK), Leopoldo Perez Isla (Spagna), Udo Schwehr (Germania), Lucia Torraca (Italia), Jean-Luc Vachiery (Belgio)

(G Ital Cardiol 2009; 10 (5): 303-347)

© 2008 ESC

Tradotto da Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-2315.

Si ringrazia il dr. Pietro Zonzin per la gentile collaborazione nella revisione della traduzione.

Prefazione 304
Introduzione 305
Epidemiologia 305
Fattori predisponenti 306
Storia naturale 306
Fisiopatologia 307
Gravità dell'embolia polmonare 307
Diagnosi 308
Presentazione clinica 308
Valutazione della probabilità clinica 309
D-dimero 309
Ecografia compressiva e tomografia computerizzata degli arti inferiori 311
Scintigrafia ventilo-perfusoria 311
Tomografia computerizzata 312
Angiografia polmonare 313
Ecocardiografia 313
Strategie diagnostiche 314
Sospetta embolia polmonare a rischio elevato 315
Sospetta embolia polmonare a rischio non elevato 315
Valutazione prognostica 318
Valutazione clinica dello stato emodinamico 318
Marker di disfunzione ventricolare destra ... 319
Marker di danno miocardico 320
Marker di rischio aggiuntivi 321
Strategie di valutazione prognostica 321
Trattamento 322
Supporto emodinamico e respiratorio 322
Terapia trombolitica 323
Embolectomia polmonare chirurgica 324
Embolectomia e frammentazione con catetere per via percutanea 324
Terapia anticoagulante iniziale 325
Strategie terapeutiche 326
Embolia polmonare a rischio elevato 326
Embolia polmonare a rischio non elevato 327
Terapia anticoagulante a lungo termine e profilassi secondaria 328
Filtri venosi 329
Condizioni particolari 330
Gravidanza 330
Neoplasia maligna 331
Trombi nel cuore destro 332
Trombocitopenia da eparina 332
Ipertensione polmonare tromboembolica cronica 333
Embolia polmonare non trombotica 334
Bibliografia 335
Appendice 345

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Lista degli acronimi

aPTT	= tempo di tromboplastina parziale attivato
AVK	= antagonisti della vitamina K
BNP	= peptide natriuretico cerebrale
CTEPH	= ipertensione polmonare tromboembolica cronica
CUS	= ecografia venosa compressiva
EBPM	= eparina a basso peso molecolare
EP	= embolia polmonare
H-FABP	= isoforma cardiaca della proteina di legame degli acidi grassi
HIT	= trombocitopenia da eparina
IC	= intervallo di confidenza
INR	= international normalized ratio
MDCT	= tomografia computerizzata multidetettore
NT-proBNP	= porzione N-terminale del proBNP
OR	= odds ratio
PaO_2	= pressione arteriosa di ossigeno
rtPA	= attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante
SDCT	= tomografia computerizzata a singolo detettore
TC	= tomografia computerizzata
TEV	= tromboembolismo venoso
TVP	= trombosi venosa profonda
VD	= ventricolo destro
VPN	= valore predittivo negativo
VPP	= valore predittivo positivo
VS	= ventricolo sinistro

Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'esito ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché queste risultino chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la diffusione delle linee guida ESC e dei documenti di consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/guidelines).

Brevemente, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura per una disamina critica dell'uso delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove i dati siano disponibili, sono incluse anche le stime dei risultati attesi in popolazioni di ampie dimensioni. Il livello di evidenza e la forza della raccomandazione di un particolare trattamento sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida devono fornire dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il rapporto della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria farmaceutica.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dalle Task Force, dai gruppi di esperti e di consenso. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti. Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni. Il documento viene quindi revisionato e infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche, e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni tascabili e scaricabili. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli opinion leader europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e tradotte in lingua madre. I programmi di attuazione sono necessari in

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi studi clinici randomizzati[a] o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo studio clinico randomizzato[a] o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

[a]o studio di outcome o di accuratezza di ampie dimensioni nel caso di test o procedimenti diagnostici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

quanto è stato dimostrato un miglioramento dei risultati ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica.

Pertanto, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto di un'attuazione rigorosa delle linee guida sul destino dei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di coadiuvare il medico nel suo quotidiano processo decisionale, ma il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) rappresenta un'emergenza cardiovascolare relativamente comune che, determinando un'ostruzione del letto vascolare polmonare, può indurre grave scompenso acuto del ventricolo destro (VD) anche se potenzialmente reversibile. La diagnosi è difficile da formulare e può essere misconosciuta a causa di una presentazione clinica atipica. Tuttavia, la tempestività della diagnosi è fondamentale, giacché l'immediato trattamento si dimostra estremamente efficace. A seconda della presentazione clinica, la terapia iniziale è principalmente rivolta al ripristino del flusso a livello delle arterie polmonari occluse oppure alla prevenzione di recidive precoci fatali. Sia il trattamento iniziale che il trattamento anticoagulante a lungo termine in prevenzione secondaria devono essere intrapresi in ciascun paziente sulla base dei risultati di una strategia diagnostica adeguatamente convalidata[1].

L'epidemiologia, i fattori predisponenti, la storia naturale e la fisiopatologia dell'EP sono stati ampiamente descritti altrove[2-5]. Questo documento verte sui metodi diagnostici attualmente disponibili e convalidati, sulla valutazione prognostica e sulla terapia dell'EP. Contrariamente alle precedenti linee guida, si è deciso di classificare anche il livello di evidenza delle procedure diagnostiche. I dati più significativi derivano da studi di risultato o di accuratezza di ampie dimensioni. Gli studi di accuratezza hanno lo scopo di definire le caratteristiche di un test diagnostico (sensibilità e specificità) mediante il confronto dei risultati ottenuti con quelli di un criterio diagnostico di riferimento (il cosiddetto "gold standard"). Gli studi di outcome si propongono di valutare il destino dei pazienti in relazione all'impiego di un determinato test o procedimento diagnostico. Nel caso dell'EP, la misura dell'outcome si basa sull'incidenza degli eventi tromboembolici [trombosi venosa profonda (TVP) o EP] nei pazienti non sottoposti a trattamento anticoagulante ad un follow-up di 3 mesi. L'elemento di riferimento per la comparazione è dato dall'incidenza di TVP o EP nei pazienti risultati negativi all'esame angiografico e non sottoposti a trattamento, pari a circa l'1-2%, con un limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% del 3% ad un follow-up di 3 mesi[6]. Gli studi di risultato presentano il vantaggio di poter essere condotti facilmente in condizioni cliniche normali, rendendo così i risultati generalizzabili, ma di contro non forniscono alcuna informazione riguardo ai falsi positivi e ad un eventuale sovratrattamento. Per classificare i livelli di evidenza nell'ambito degli studi diagnostici sono stati adottati i seguenti criteri:

- ai dati derivati da confronti multipli o da studi di risultato o da metanalisi è stato attribuito il livello di evidenza A;
- ai dati derivati da un singolo studio di confronto o di risultato di ampie dimensioni è stato attribuito il livello di evidenza B;
- al consenso degli esperti e/o ai dati derivati da studi di confronto o di risultato di piccole dimensioni è stato attribuito il livello di evidenza C.

La prima edizione delle linee guida per la pratica clinica riguardante l'EP, pubblicata nel 2000, è stata fra i documenti più scaricati dal sito web dello *European Heart Journal*[7]. Queste linee guida sono dedicate al Prof. Henri Denolin, ex Presidente dell'ESC, al Prof. Mireille Brochier, ex Presidente della Società Francese di Cardiologia, al Prof. Jiri Widimsky, ex Presidente della Società Cecoslovacca di Cardiologia, al Prof. Mario Morpurgo, ex Chairman del Gruppo di Studio sulla Circolazione Polmonare, e a tutti quegli illustri cardiologi che hanno aperto la strada verso un trattamento clinico e diagnostico dell'EP acuta sempre più efficace.

Epidemiologia

L'EP e la TVP costituiscono due manifestazioni cliniche del tromboembolismo venoso (TEV) e condividono i medesimi fattori predisponenti. Nella maggior parte dei casi l'EP è causata dal TEV. Alla scintigrafia polmonare circa il 50% dei pazienti con TVP risulta affetto anche da EP[8], di solito clinicamente silente, e circa il 70% dei pazienti con EP presenta TVP agli arti inferiori quando vengono impiegate metodiche diagnostiche sensibili[5,9].

L'epidemiologia del TEV è stata oggetto di una recente disamina[4]. Per quanto la TVP e l'EP costituiscano due manifestazioni cliniche della stessa malattia, cioè il TEV, l'EP presenta delle caratteristiche che la differenziano dalla TVP. Il rischio di morte correlato all'episodio acuto iniziale o alla recidiva di EP è più elevato nei pazienti affetti da EP rispetto a quelli affetti da TVP[10]. Sulla base dei risultati di studi di popolazione prospettici, la mortalità nella fase acuta dell'EP è del 7-11%[11] e gli eventi recidivanti hanno una probabilità 3 volte superiore di essere costituiti da EP dopo un episodio iniziale di EP che non dopo un episodio iniziale di TVP (circa il 60% dopo EP vs il 20% dopo TVP)[11].

Secondo i dati raccolti tra il 1979 e il 1999, negli Stati Uniti la prevalenza di EP tra i pazienti ospedalizzati è stata dello 0.4%[12] e, malgrado una diagnosi di EP sia stata formulata solo in 40-53 soggetti su 100 000/anno, l'incidenza annua è stata stimata in 600 000 casi[13]. I dati corrispettivi per l'Europa non sono disponibili. Nell'ambito dei registri regionali, un'analisi di 2356 autopsie eseguite nel 1987 sul 79% dei decessi complessivi avvenuti nella città di Malmo (Svezia), con una popolazione di 230 000 abitanti, ha evidenziato 595 casi (25%) di TEV contro 431 casi (18.3%) di EP[14]. In 308 autopsie (13.1%) l'EP è stata considerata la causa principale o la concausa del decesso. Sempre nello stesso periodo e nella medesima popolazione, l'incidenza di EP alla scintigrafia polmonare è risultata di soli 48 casi (2%) nell'intera regione di Malmo. Sulla base dei reperti autoptici, flebografici e scintigrafici, gli autori hanno stimato una prevalenza di TEV nella città di Malmo pari a 42.5/10 000 abitanti/anno. Ciononostante, una rielaborazione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

dei loro dati indica che l'incidenza di EP era 20.8/10 000 abitanti/anno[14]. In uno studio di comunità più recente, condotto in Bretagna (Francia) e che ha coinvolto 342 000 abitanti, l'incidenza di TEV ed EP è stata, rispettivamente, pari a 18.3 e 6.0/10 000 abitanti/anno. Tuttavia, non erano disponibili i dati autoptici[15] e la reale incidenza dell'EP rimane pertanto difficile da definire data l'aspecificità della presentazione clinica[16].

Fattori predisponenti

Sebbene l'EP possa svilupparsi in assenza di precisi fattori predisponenti, generalmente alcuni di essi sono identificabili (EP secondaria). Nell'International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)[17] la percentuale di pazienti con EP idiopatica o non associata a fattori di rischio era del 20%.

Allo stato attuale, il TEV sembra essere causato da un'interazione tra fattori di rischio acquisiti ed ambientali[18,19], dove i primi sono solitamente permanenti mentre i secondi sono più frequentemente transitori (Tabella 3).

I fattori di rischio congeniti sono rappresentati da età, storia pregressa di TEV, neoplasia, deficit neurologico associato a paresi degli arti, disturbi internistici che comportano un'immobilizzazione prolungata come l'insufficienza cardiaca o respiratoria acuta, trombofilia congenita o acquisita, terapia ormonale sostitutiva o terapia contraccettiva orale.

L'incidenza di TEV aumenta in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età tanto nell'EP idiopatica quanto nell'EP secondaria[14,15]. L'età media dei pazienti con EP acuta è di 62 anni e circa il 65% dei pazienti ha un'età ≥60 anni. L'incidenza è 8 volte superiore nei pazienti di età >80 anni rispetto a quelli di età <50 anni[20]. L'accertamento della presenza di fattori predisponenti e la valutazione delle relative implicazioni può essere utile per la determinazione della probabilità clinica ai fini diagnostici e per le decisioni da intraprendere in termini di prevenzione primaria. Una recente indagine condotta in 358 ospedali di 32 paesi ha tuttavia riportato che solamente il 58.5% e il 39.5% dei pazienti a rischio di TEV, rispettivamente per cause mediche o chirurgiche, aveva ricevuto un trattamento profilattico adeguato[21].

Recentemente è stata evidenziata un'associazione tra EP idiopatica ed eventi cardiovascolari, quali l'infarto miocardico e l'ictus[22,23]. Alcuni studi che hanno documentato un elevato rischio di EP in popolazioni di pazienti obesi, fumatori e affetti da ipertensione sistemica o da sindrome metabolica hanno stimolato un rinnovato interesse per il rapporto tra malattia tromboembolica arteriosa e TEV.

Tabella 3. Fattori predisponenti al tromboembolismo venoso.

Fattore predisponente	Fattori acquisiti	Fattori ambientali
Fattori predisponenti maggiori (OR >10)		
Fratture (anca o gamba)		√
Sostituzione dell'anca o del ginocchio		√
Chirurgia generale maggiore		√
Traumi maggiori		√
Lesioni midollari		√
Fattori predisponenti intermedi (OR 2-9)		
Intervento di artroscopia del ginocchio		√
Linee venose centrali		√
Chemioterapia		√
Insufficienza cardiaca o respiratoria cronica	√	
Terapia ormonale sostitutiva	√	
Neoplasia maligna	√	
Terapia contraccettiva orale	√	
Ictus invalidante	√	
Gravidanza/postpartum		√
Pregresso TEV	√	
Trombofilia	√	
Fattori predisponenti minori (OR <2)		
Allettamento >3 giorni		√
Immobilità in posizione seduta (ad es. lunghi viaggi in aereo o automobile)		√
Età avanzata	√	
Chirurgia laparoscopica (ad es. colecistectomia)		√
Obesità	√	
Gravidanza/antepartum	√	
Vene varicose	√	

OR = odds ratio; TEV = tromboembolismo venoso.
Da Anderson e Spencer[2], modificata.

Storia naturale

In virtù del fatto che nella maggior parte dei casi l'EP è causata dalla TVP, la storia naturale del TEV deve essere considerata nel suo insieme piuttosto che attraverso un'analisi separata della TVP e dell'EP.

I primi studi sulla storia naturale del TEV sono stati condotti negli anni '60 nel contesto della chirurgia ortopedica[24]. Una classica segnalazione ha dimostrato che in circa il 30% dei pazienti il TEV si sviluppava durante l'intervento chirurgico sotto forma di TVP a livello del polpaccio, risolvendosi spontaneamente nell'arco di pochi giorni in circa un terzo dei pazienti e senza estendersi in circa il 40%, ma determinando TVP prossimale ed EP nel 25%. In seguito a questo studio, si è assistito ad un progressivo incremento delle conoscenze sulla storia naturale del TEV[5,20,23,25-31]. Le evidenze disponibili indicano che la TVP si verifica molto più spesso nel campo della chirurgia ortopedica, dove il rischio di TEV risulta massimo nelle prime 2 settimane post-intervento ma permane elevato per 2-3 mesi. La profilassi antitrombotica riduce significativamente il rischio di TEV perioperatorio e l'incidenza di TEV è tanto più bassa quanto più a lungo viene protratto il trattamento[5,9].

Nella maggior parte dei pazienti con TVP sintomatica i trombi sono localizzati a livello prossimale e nel 40-50% dei casi il quadro clinico è reso più complesso dalla coesistenza di EP, spesso silente. L'EP asintomatica è di frequente riscontro nella fase postoperatoria, soprattutto nei pazienti con TVP asintomatica non sottoposti a tromboprofilassi[5,9].

L'EP si sviluppa 3-7 giorni dopo l'insorgenza di TVP e nel 10% dei casi può essere fatale entro 1h dall'inizio della sintomatologia laddove la diagnosi non viene sospettata clinicamente. Nel 5-10% dei pazienti l'EP è accompagnata da shock o ipotensione, e sino al 50% dei casi si manifesta senza shock ma con segni di disfunzione ventricolare destra o danno miocardico agli esami di laboratorio, che depongono per una prognosi sfavorevole[32,33]. In corso di EP, nei due terzi dei pazienti si assiste alla completa risoluzione dei difetti di perfusione[34]. La maggior parte dei casi fatali (>90%) si verifica nei pazienti non sottoposti a trattamento per la mancata formulazione del sospetto diagnostico[35], mentre meno del 10% di tutti i decessi si riscontra nei pazienti trattati[5,9,13]. La presenza di ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) è stata documentata nello 0.5-5% dei pazienti con EP trattata[5,9,36,37].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

La frequenza delle recidive tromboemboliche è indipendente dalla manifestazione clinica iniziale del TEV (TVP o EP) ma è tuttavia superiore nei pazienti con TEV di natura idiopatica. Il rischio di EP fatale è più elevato nei casi con pregresso episodio di TVP isolata a causa della tendenza al ripetersi della forma di manifestazione iniziale nell'evenienza di una recidiva[10,38]. In assenza di trattamento anticoagulante, circa il 50% dei pazienti affetti da EP o TVP prossimale sintomatica va incontro a recidive tromboemboliche entro 3 mesi[5,9]. Nei pazienti con pregresso TEV che hanno terminato un ciclo di trattamento anticoagulante di almeno 3-12 mesi, il rischio di EP fatale è risultato di 0.19-0.49 eventi per 100 pazienti-anno a seconda dei criteri diagnostici utilizzati[38].

Fisiopatologia

Le conseguenze dell'EP acuta sono fondamentalmente di tipo emodinamico e cominciano a manifestarsi in presenza di un'ostruzione del letto vascolare polmonare >30-50%[39]. L'influenza della vasocostrizione polmonare riflessa od umorale osservata nell'EP sperimentale sembra invece esercitare un ruolo marginale nell'uomo[40-43].

Gli emboli polmonari di origine non trombotica sono rari ed hanno differenti implicazioni fisiopatologiche e caratteristiche cliniche (vedi il paragrafo "Embolia polmonare non trombotica").

Le maggiori conseguenze di un evento tromboembolico polmonare sono di tipo emodinamico[32]. Emboli multipli o di grosse dimensioni possono provocare un improvviso aumento delle resistenze vascolari polmonari con conseguente incremento del postcarico al quale il VD non riesce a fare fronte. In questo caso, il paziente può andare incontro a morte improvvisa, generalmente dovuta a dissociazione elettromeccanica[44], oppure può manifestare sincope e/o ipotensione sistemica che possono progredire verso lo shock e la morte a causa di insufficienza ventricolare destra. Una dislocazione verso sinistra del setto interventricolare può determinare un'ulteriore compromissione della gittata cardiaca come conseguenza della disfunzione diastolica ventricolare sinistra[45].

Nei pazienti sopravvissuti ad un evento embolico acuto, malgrado la presenza di insufficienza ventricolare destra, i sensori sistemici attivano il sistema nervoso simpatico. La stimolazione inotropa e cronotropa e il meccanismo di Frank-Starling determinano un aumento della pressione polmonare che contribuisce a ristabilire il flusso polmonare a riposo, il riempimento ventricolare sinistro e la gittata cardiaca. Questi meccanismi compensatori, unitamente alla vasocostrizione sistemica, concorrono alla stabilizzazione della pressione arteriosa nella circolazione sistemica[46]. Questo aspetto è estremamente rilevante dato che una ridotta pressione aortica può ripercuotersi negativamente sulla perfusione coronarica e sulla funzionalità del VD anche se, a fronte di ridotti spessori parietali e di mancato precondizionamento, difficilmente il VD può generare una pressione polmonare media >40 mmHg[39].

L'instabilità emodinamica secondaria può verificarsi nelle prime 24-48h a causa di recidive emboliche o di un peggioramento della funzione ventricolare destra. Le recidive precoci si sviluppano frequentemente nei casi di TEV non diagnosticato o trattato in maniera inadeguata[47], mentre il fenomeno compensatorio di stimolazione inotropa e cronotropa può invece rivelarsi insufficiente a garantire nel lungo termine un'appropriata funzionalità del VD anche in assenza di nuovi episodi embolici. Questo meccanismo potrebbe essere dovuto alla coesistenza potenzialmente infausta di un aumentato consumo miocardico di ossigeno e di un ridotto gradiente di perfusione coronarica nel VD. Entrambi questi fattori contribuiscono all'instaurarsi di ischemia e disfunzione ventricolare destra che possono innescare un circolo vizioso con esito fatale[48]. La presenza di preesistente malattia cardiovascolare può pregiudicare l'efficacia di questi meccanismi compensatori e, di conseguenza, influenzare la prognosi[17].

Nell'EP l'insufficienza respiratoria è prevalentemente determinata dall'instabilità emodinamica. Diversi fattori possono concorrere all'ipossia che si sviluppa durante un episodio embolico[49]. Una ridotta gittata cardiaca si traduce in una desaturazione del sangue venoso misto che ritorna al polmone. Aree ipoperfuse ed aree iperperfuse del letto capillare irrorate da arterie polmonari non ostruite provocano una discrepanza tra ventilazione e perfusione, contribuendo così a creare una condizione di ipossiemia. In circa un terzo dei pazienti, lo shunt destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio causato da un'inversione del gradiente pressorio fra i due atri può determinare grave ipossiemia ed un aumentato rischio di embolia paradossa ed ictus[50].

Gli emboli localizzati a livello distale e di dimensioni più piccole, anche se non danneggiano lo stato emodinamico, possono tuttavia provocare delle aree di emorragia alveolare con conseguente emottisi, dolore pleurico e generalmente lieve versamento pleurico. Questa presentazione clinica viene definita con il termine di "infarto polmonare" e le ripercussioni sullo scambio gassoso sono solitamente di lieve entità, ad eccezione dei pazienti con preesistente malattia cardiorespiratoria.

Gravità dell'embolia polmonare

La gravità dell'EP deve essere valutata sulla base del rischio individuale di mortalità precoce piuttosto che sulla base del coinvolgimento anatomico e delle dimensioni e distribuzione degli emboli polmonari. Pertanto, queste linee guida suggeriscono di sostituire tutti quei termini potenzialmente fuorvianti come "EP massiva", "EP submassiva" e "EP non massiva" con il livello stimato di rischio di mortalità precoce correlato all'EP.

L'EP può essere stratificata in diversi livelli di rischio di mortalità precoce (da intendersi intraospedaliera o a 30 giorni) in base alla positività dei marker di rischio. A fini pratici, i marker per la stratificazione del rischio di EP possono essere classificati in tre gruppi (Tabella 4).

L'immediata valutazione clinica al letto del paziente per riscontro positivo o negativo dei marker clinici consente di stratificare il rischio in elevato e non elevato (Tabella 5). Questa classificazione deve essere applicata anche ai pazienti con sospetto di EP in quanto facilita la scelta della strategia diagnostica ottimale e del trattamento iniziale.

L'EP ad elevato rischio costituisce un'emergenza pericolosa che richiede uno specifico approccio diagnostico-terapeutico (mortalità a breve termine >15%)[17,51].

L'EP a rischio non elevato può essere ulteriormente stratificata in EP a rischio intermedio ed EP a basso rischio in base al riscontro positivo dei marker di disfunzione ventricolare destra e/o di danno miocardico. La diagnosi di EP a rischio intermedio viene posta quando almeno un marker di disfunzione ventricolare destra o di danno miocardico risulti positivo, mentre la diagnosi di EP a basso rischio viene posta quando tutti i marker di disfunzione ventricolare destra e di danno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella 4. Principali marker per la stratificazione del rischio nell'embolia polmonare acuta.

Marker clinici	Shock Ipotensione[a]
Marker di disfunzione VD	Dilatazione VD, ipocinesia o sovraccarico pressorio all'ecocardiogramma Dilatazione VD alla tomografia computerizzata spirale Aumentati livelli di BNP o NT-proBNP Elevata pressione cardiaca destra al cateterismo cardiaco destro
Marker di danno miocardico	Troponina cardiaca T o I positiva[b]

BNP = peptide natriuretico cerebrale; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP; VD = ventricolo destro.
[a]definita come una pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o un calo pressorio di ≥40 mmHg per più di 15 min non secondario ad aritmia di nuova insorgenza, ipovolemia o sepsi; [b]l'isoforma cardiaca della proteina di legame degli acidi grassi (*heart-type fatty acid binding protein*, H-FABP) è un marker emergente di questa categoria che deve essere ancora convalidato.

miocardico risultino negativi (mortalità a breve termine <1%) [vedi anche il paragrafo "Valutazione prognostica" e le Tabelle A-E del materiale integrativo riportato in Appendice, nonché nella pagina relativa a queste linee guida sul sito web dell'ESC (www.escardio.org/guidelines). Questi dati mostrano i valori di cut-off per i principali marker di disfunzione ventricolare destra e di danno miocardico utilizzati nei più importanti trial clinici condotti su pazienti con EP].

Diagnosi

In queste linee guida e ai fini del trattamento clinico, il termine "EP confermata" è inteso come una probabilità di EP sufficientemente alta tale da richiedere un trattamento specifico, mentre il termine "EP esclusa" è inteso come una probabilità di EP sufficientemente bassa tale da giustificare l'astensione dal trattamento specifico a fronte di un rischio ragionevolmente basso malgrado il sospetto clinico di EP. Questi termini non stanno ad indicare la certezza assoluta circa la presenza o l'assenza di emboli nel letto vascolare polmonare.

Presentazione clinica

Valutare in un singolo paziente la probabilità di EP in accordo con il quadro clinico è di estrema importanza nell'interpretazione dei risultati dei test diagnostici e nella scelta di un'appropriata strategia diagnostica. Nel 90% dei casi, il sospetto di EP è motivato dalla presenza isolata o concomitante di sintomi clinici come la dispnea, il dolore toracico o la sincope. In alcuni studi, la dispnea, la tachipnea o il dolore toracico erano osservabili in oltre il 90% dei pazienti con EP[52,53]. La sincope, benché rara, rappresenta un'importante manifestazione dell'EP in quanto può essere indicativa di una grave compromissione emodinamica e, nei casi più gravi, è accompagnata da shock ed ipotensione arteriosa. Il dolore pleurico associato o meno a dispnea è uno dei sintomi più frequenti dell'EP (Tabella 6) ed è generalmente dovuto ad un'irritazione pleurica secondaria ad embolie distali che causano il cosiddetto infarto polmona-

Tabella 6. Prevalenza di sintomi e segni nei pazienti con sospetta embolia polmonare sulla base della diagnosi finale.

	EP confermata (n=219)	EP esclusa (n=546)
Sintomi		
Dispnea	80%	59%
Dolore toracico (pleurico)	52%	43%
Dolore toracico (retrosternale)	12%	8%
Tosse	20%	25%
Emottisi	11%	7%
Sincope	19%	11%
Segni		
Tachipnea (≥20/min)	70%	68%
Tachicardia (>100/min)	26%	23%
Segni di TVP	15%	10%
Febbre (>38.5°C)	7%	17%
Cianosi	11%	9%

EP = embolia polmonare; TVP = trombosi venosa profonda.
Dati da Miniati et al.[53] e Stein et al.[55].

Tabella 5. Stratificazione del rischio basata sulla previsione di mortalità precoce correlata all'embolia polmonare.

Rischio di mortalità precoce correlata all'EP		Marker di rischio: Clinico (shock o ipotensione)	Marker di rischio: Disfunzione VD	Marker di rischio: Danno miocardico	Potenziali implicazioni terapeutiche
ELEVATO >15%		+	(+)[a]	(+)[a]	Trombolisi o embolectomia
NON ELEVATO	Intermedio 3-15%	–	+ + –	+ – +	Ricovero
NON ELEVATO	Basso <1%	–	–	–	Dimissione precoce o trattamento domiciliare

EP = embolia polmonare; VD = ventricolo destro.
[a]in presenza di shock o ipotensione non è necessario confermare la disfunzione VD/danno miocardico per classificare come elevato il rischio di mortalità precoce correlata all'EP.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

re, e cioè un'emorragia alveolare accompagnata talvolta da emottisi[54]. La dispnea isolata, rapidamente ingravescente, è di solito dovuta ad un'EP più centrale, che comporta maggiori ripercussioni emodinamiche rispetto al quadro di infarto polmonare. Essa può essere associata ad un dolore retrosternale pseudoanginoso, che è probabilmente il risultato dell'ischemia del VD. Solo occasionalmente l'insorgenza della dispnea è lenta, nel volgere di alcune settimane, e la diagnosi di EP viene formulata sulla base dell'assenza di altre cause classiche di dispnea progressiva. Nei pazienti con preesistente scompenso cardiaco o malattia polmonare, l'unico sintomo suggestivo di EP può essere il peggioramento della dispnea.

La conoscenza della presenza o meno di fattori predisponenti l'insorgenza di TEV è essenziale nella valutazione della probabilità clinica di EP, giacché questa aumenta con il numero dei fattori predisponenti riscontrati. Di contro, in circa il 30% dei casi l'EP colpisce anche soggetti senza fattori predisponenti (EP idiopatica o non associata a fattori di rischio). I singoli segni o sintomi clinici non sono di grande aiuto, poiché non sono né sensibili né specifici (Tabella 6). La radiografia del torace evidenzia generalmente delle anomalie e la maggior parte dei reperti sono aspecifici (atelettasia discoide, versamento pleurico o sollevamento dell'emidiaframma)[56], ma è comunque estremamente utile per escludere altre cause di dispnea e di dolore toracico. L'EP è solitamente associata ad ipossiemia, anche se i pazienti affetti da EP presentano nel 20% dei casi una normale pressione arteriosa di ossigeno (PaO_2) ed un normale gradiente di pressione alveolo-arteriosa di ossigeno [$D(A\text{-}a)O_2$][57]. I segni elettrocardiografici di sovraccarico ventricolare destro (inversione dell'onda T in V_1-V_4, aspetto QR in V_1, morfologia S1Q3T3 e blocco di branca destra completo o incompleto) possono essere di aiuto, specie quando di nuova insorgenza[58,59]. D'altro canto, queste modificazioni sono generalmente associate alle forme più gravi di EP e possono essere secondarie ad altre cause di sovraccarico ventricolare destro.

In sintesi, i segni clinici, i sintomi ed i test laboratoristici di routine non consentono di escludere o confermare la presenza di EP acuta, ma aumentano le indicazioni per formularne il sospetto clinico.

Valutazione della probabilità clinica

Malgrado i comuni test ed i singoli segni e sintomi abbiano uno scarso valore diagnostico in termini di sensibilità e specificità, la combinazione di queste variabili valutata in modo empirico[60-63] oppure sulla base di criteri predittivi[64-66] consente di classificare i pazienti con sospetta EP in categorie di probabilità clinica o pretest, corrispondenti all'aumento di prevalenza dell'EP. Questo procedimento è divenuto fondamentale per l'elaborazione degli algoritmi diagnostici per l'EP. In realtà, la probabilità post-test di EP dipende non solo dalle caratteristiche del test utilizzato ma anche dalla probabilità pretest. Le relative implicazioni pratiche saranno discusse nelle prossime sezioni.

Diversi ampi studi hanno dimostrato l'importanza del giudizio clinico empirico[60-63], fra questi il Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)[60] che è giunto alle seguenti tre maggiori conclusioni: 1) la classificazione dei pazienti in tre categorie di probabilità clinica di EP risulta discretamente accurata dato che la prevalenza di EP aumenta con l'aumentare della probabilità clinica (bassa, 9%; intermedia, 30%; alta, 68%); 2) il 90% dei pazienti presenta una probabilità clinica bassa o intermedia (cioè non elevata); 3) a parità di risultato della scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria, la prevalenza di EP varia considerevolmente a seconda della probabilità clinica o pretest[60].

Le principali limitazioni del giudizio empirico sono date dalla mancanza di regole standardizzate e dall'impossibilità di insegnarlo. A tale scopo, negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi criteri predittivi clinici nell'ambito dei quali il più diffuso è il modello canadese di Wells et al.[65] (Tabella 7), ampiamente convalidato mediante uno schema di classificazione in due (EP probabile o improbabile) o tre categorie (bassa, intermedia o elevata)[67-71], semplice da utilizzare e basato su informazioni facilmente reperibili. Tuttavia, la riproducibilità interosservatore risulta variabile[72-74] per l'influenza esercitata da una voce soggettiva inclusa nel modello (diagnosi alternativa all'EP improbabile). In Europa viene anche adottato il Geneva score modificato[64], uno score semplice e standardizzato interamente basato su variabili cliniche. È stato convalidato sia all'interno che all'esterno dell'ospedale[64], anche se in minor misura rispetto al modello di Wells. A prescindere dal metodo impiegato, la percentuale dei pazienti con EP è di circa il 10% nella categoria a bassa probabilità, del 30% in quella a probabilità intermedia e del 65% in quella ad alta probabilità.

In sintesi, la valutazione clinica, sia che si avvalga del giudizio clinico empirico o di criteri predittivi convalidati, consente di classificare i pazienti in categorie di probabilità alle quali corrisponde un aumento della prevalenza di EP.

D-dimero

Il D-dimero plasmatico, un prodotto di degradazione della fibrina, è stato recentemente oggetto di ampi studi[75,76]. I livelli plasmatici di D-dimero sono elevati in presenza di un evento trombotico acuto a causa della concomitante attivazione della coagulazione e della fibrinolisi. Pertanto, livelli normali di D-dimero escludono ragionevolmente la presenza di EP acuta e di TVP, vale a dire che il valore predittivo negativo (VPN) del D-dimero è elevato. Viceversa, sebbene il D-dimero sia molto specifico per la fibrina, la specificità della fibrina per il TEV è limitata in quanto questa proteina viene prodotta in un'ampia gamma di condizioni, quali il cancro, l'infiammazione, le infezioni, la necrosi e la dissezione aortica, e il valore predittivo positivo (VPP) del D-dimero è basso, risultando di scarsa utilità nella conferma del sospetto di EP. Esistono svariati test per la determinazione del D-dimero, ciascuno con differenti caratteristiche[75,76]. Il metodo immunoenzimatico ELISA *(enzyme-linked immunoabsorbent assay)* ed i suoi derivati, avendo una sensibilità di oltre il 95% e una specificità del 40% circa, possono essere utilizzati per escludere la presenza di EP nei pazienti con probabilità clinica sia bassa che intermedia. In Pronto Soccorso, un test del D-dimero negativo con il metodo ELISA depone per l'assenza di EP in circa il 30% dei pazienti, senza dover ricorrere ad ulteriori esami[63,68,77,78]. Studi di esito, che hanno utilizzato il metodo Vidas, hanno evidenziato un rischio tromboembolico a 3 mesi al di sotto dell'1% nei pazienti non sottoposti a trattamento sulla base del D-dimero negativo[63,77-79] (Tabella 8). I test quantitativi al lattice e di agglutinazione con sangue intero mostrano una sensibilità inferiore (85-90%) e sono considerati metodi moderatamente sensibili[75,76]. Fra questi, quelli maggiormente convalidati negli studi di esito sono il Tinaquant e il Simpli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella 7. Criteri clinici predittivi di embolia polmonare: lo score di Wells e il Geneva score modificato.

Geneva score modificato[64]		Score di Wells[65]	
Variabile	Punteggio	Variabile	Punteggio
Fattori predisponenti		Fattori predisponenti	
Età >65 anni	+1		
Pregressa TVP o EP	+3	Pregressa TVP o EP	+1.5
Chirurgia o frattura nell'ultimo mese	+2	Recente chirurgia o immobilizzazione	+1.5
Cancro attivo	+2	Cancro	+1
Sintomi		Sintomi	
Dolore monolaterale alla gamba	+3		
Emottisi	+2	Emottisi	+1
Segni clinici		Segni clinici	
Frequenza cardiaca		Frequenza cardiaca	
75-94 b/min	+3	>100 b/min	+1.5
≥95 b/min	+5		
Dolore alla palpazione di una vena profonda ed edema monolaterale alla gamba	+4	Segni clinici di TVP	+3
		Giudizio clinico	
		Diagnosi alternativa all'EP improbabile	+3
Probabilità clinica	**Totale**	**Probabilità clinica (3 livelli)**	**Totale**
Bassa	0-3	Bassa	0-1
Intermedia	4-10	Intermedia	2-6
Alta	≥11	Alta	≥7
		Probabilità clinica (2 livelli)	
		EP improbabile	0-4
		EP probabile	>4

EP = embolia polmonare; TVP = trombosi venosa profonda.

Tabella 8. Resa diagnostica dei differenti metodi per la determinazione del D-dimero utilizzati per escludere la presenza di embolia polmonare acuta negli studi di risultato.

Metodo	Probabilità clinica	N. pazienti	D-dimero <500 μg/l	Rischio tromboembolico a 3 mesi (IC 95%)
Vidas[63,67,77-79]	Bassa o intermedia[a]	3367	1184 (33%)	0.1 (0-0.5)
Tinaquant[67,80]	Bassa[a]	2071	857 (32%)	0.6 (0.2-1.4)
SimpliRED[68]	Bassa	930	437 (47%)	0.2 (0-1.3)

IC = intervallo di confidenza.
[a]embolia polmonare improbabile nello studio di van Belle et al.[67].

RED, che mostrano un rischio tromboembolico a 3 mesi <1% nei pazienti con probabilità clinica bassa non sottoposti a trattamento. Tuttavia, allorché venga impiegato lo schema a tre livelli, la sicurezza di questi test nell'escludere la presenza di EP non è stata convalidata nella categoria di probabilità clinica intermedia. Nel caso venga applicato lo score di Wells semplificato, secondo il quale i pazienti sono classificati nelle due categorie di "EP improbabile" ed "EP probabile", i test moderatamente sensibili risultano sicuri nell'escludere la presenza di EP nei pazienti inclusi nella categoria "EP improbabile", cioè con punteggio ≤4.

La resa diagnostica del test per il D-dimero risiede nella sua specificità che varia secondo le caratteristiche del paziente. Nei casi di sospetta EP, la specificità di questo test diminuisce sistematicamente con l'avanzare dell'età, fino a raggiungere valori ≤10% negli ultraottantenni[81]. Molto spesso i valori di D-dimero risultano elevati nei pazienti neoplastici[82,83] o in quelli ospedalizzati[84], nonché in gravidanza[85,86]. Pertanto, il numero di pazienti con sospetta EP nei quali occorre eseguire la misurazione del D-dimero per escludere una sola EP (altrimenti definito "numero necessario da sottoporre al test") va da 3 in Pronto Soccorso a ≥10 nelle particolari condizioni sopramenzionate. La decisione circa l'utilità o meno di eseguire la misurazione del D-dimero in una determinata situazione rimane comunque una questione di giudizio clinico.

In sintesi, un test del D-dimero negativo eseguito con un metodo altamente specifico consente di escludere con sicurezza la presenza di EP nei pazienti con probabilità clinica bassa o intermedia, mentre un metodo moderatamente sensibile consente di escludere la presenza di EP solamente nei pazienti con probabilità clinica bassa. Qualora venga impiegato lo schema di valutazione della probabilità clinica a due livelli, di recente introduzione, un test del D-dimero negativo, sia esso altamente o moderatamente sensibile, consente di escludere con sicurezza la presenza di EP nei pazienti classificati come ad "EP improbabile".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Ecografia compressiva e tomografia computerizzata degli arti inferiori

Nel 90% dei pazienti l'EP origina da una TVP degli arti inferiori[87]. In un classico studio, che ha utilizzato la venografia, è stata riscontrata una TVP nel 70% dei pazienti con EP documentata[88]. Oggigiorno, per la diagnosi di TVP, questa metodica è stata quasi completamente rimpiazzata dall'ecografia venosa compressiva (*compression ultrasonography*, CUS), che mostra una sensibilità >90% per la TVP prossimale ed una specificità del 95% circa[89,90]. La CUS è in grado di evidenziare una TVP nel 30-50% dei pazienti con EP[89,90]; inoltre, il riscontro di TVP prossimale nei pazienti con sospetta EP è di per sé sufficiente per legittimare il trattamento anticoagulante, rendendo superflue ulteriori procedure diagnostiche[91]. Nei casi di sospetta EP, la CUS può essere eseguita limitatamente alla vena femorale comune all'inguine e alla vena poplitea. La dimostrazione di una vena non comprimibile, che lascia supporre quindi la presenza di un trombo, costituisce l'unico criterio diagnostico convalidato, poiché i criteri basati sulle alterazioni del flusso sanguigno non sono attendibili. Nei pazienti con sospetta EP, la resa diagnostica dell'indagine CUS può essere migliorata mediante l'esplorazione estesa alle vene distali. In uno studio recente, la percentuale di pazienti con EP nei quali è stata documentata una TVP è stata del 22% con CUS prossimale e del 43% con CUS completa, a cui ha corrisposto una riduzione della specificità dal 96% all'84%[92]. L'elevata specificità di un esame CUS prossimale positivo per EP è confermata dai risultati di un ampio studio di risultato prospettico condotto su 524 pazienti sottoposti sia a tomografia computerizzata multidetettore (*multidetector computed tomography,* MDCT) sia a CUS. La sensibilità e la specificità della CUS per il riscontro di EP alla MDCT sono state, rispettivamente, del 39% e 99%[91]. La probabilità di un esame CUS prossimale positivo nei casi di sospetta EP è maggiore nei pazienti con segni e sintomi alle gambe rispetto a quelli asintomatici[89,90].

Recentemente, la tomografia computerizzata (TC) degli arti inferiori è stata proposta quale semplice metodo per porre diagnosi di TVP in pazienti con sospetta EP, potendosi associare all'angio-TC del torace nella medesima procedura e richiedendo un'unica iniezione endovenosa di mezzo di contrasto. Nel recente studio PIOPED II, l'impiego combinato di TC degli arti inferiori ed angio-TC ha determinato un aumento della sensibilità diagnostica per EP dall'83% al 90% a fronte di una simile specificità (circa 95%)[93,94]. Ciononostante, il parallelo aumento del VPN non è risultato clinicamente significativo. Nei pazienti con sospetta EP, quindi, la TC degli arti inferiori influenza solo marginalmente il tasso di identificazione globale laddove, invece, comporta una massiccia esposizione alle radiazioni, motivo di preoccupazione specie nel caso di giovani donne[95].

In sintesi, la ricerca di TVP prossimale mediante CUS si traduce in un risultato positivo in circa il 20% dei pazienti con EP. La CUS può altresì essere utilizzata sia come indagine di supporto allo scopo di ridurre il tasso di falsi negativi dopo l'esecuzione di una TC a singolo detettore (*single-detector computed tomography,* SDCT) (vedi il paragrafo "Strategie diagnostiche") sia, quando positiva, per evitare l'esecuzione di un esame tomografico in pazienti con controindicazioni al mezzo di contrasto e/o alle radiazioni. L'impiego combinato di TC degli arti inferiori ed angio-TC comporta una significativa esposizione alle radiazioni e non è di alcuna utilità quando viene impiegata la MDCT.

Scintigrafia ventilo-perfusoria

La scintigrafia ventilo-perfusoria rappresenta una valida e consolidata metodica diagnostica utilizzata nei casi di sospetta EP. L'esame si è dimostrato estremamente sicuro e sono state descritte poche reazioni allergiche. Il principio di base consiste nell'iniezione endovenosa di una soluzione di particelle di albumina marcata con tecnezio (Tc)-99m, che ostruiscono una frazione dei capillari consentendo così di valutare la perfusione polmonare a livello tissutale. In caso di occlusione di un ramo dell'arteria polmonare, le particelle non raggiungeranno il letto capillare più periferico e le successive immagini evidenzieranno un'area "fredda". Le immagini di perfusione si associano a quelle di ventilazione, che possono essere ottenute con diversi traccianti, come il gas xenon (Xe)-133, aerosol marcati con Tc-99m o microparticelle di carbone marcato con Tc-99m (Technegas). Le immagini di ventilazione hanno lo scopo di aumentare la specificità mediante l'identificazione di aree ipoventilate per deficit perfusorio non embolico secondario a vasocostrizione reattiva ("match" perfusione-ventilazione). Viceversa, in presenza di EP, la ventilazione non risulta alterata nelle aree ipoperfuse ("mismatch" perfusione-ventilazione)[96,97]. Solitamente le immagini vengono acquisite in almeno sei proiezioni. Per le immagini di ventilazione i traccianti marcati con Tc-99m, il cui utilizzo clinico è approvato in Europa ma non negli Stati Uniti, sono preferibili ai gas radioattivi, in quanto si depositano nell'apparato broncoalveolare con lento "washout", consentendo l'acquisizione di proiezioni multiple ed un'accurata valutazione della ventilazione/perfusione regionale[98,99]. Secondo l'International Commission on Radiological Protection (ICRP), per una scansione polmonare con 100 MBq di particelle di albumina marcata con Tc-99m, la dose di radiazioni a cui viene esposto un adulto medio è pari a 1.1 mSv ed è, quindi, significativamente più bassa di quella erogata con la TC spirale (2-6 mSv)[100]. In confronto, una radiografia completa del torace emette una dose di radiazioni di circa 0.05 mSv.

I risultati della scintigrafia polmonare vengono spesso classificati in quattro categorie sulla base dei criteri stabiliti dallo studio nordamericano PIOPED[60]: esito normale o quasi normale, probabilità di EP bassa, intermedia o elevata. Questi criteri classificativi sono stati oggetto di discussione e revisione[101,102]. Diversi studi prospettici di risultato anno analizzato la validità di una normale scintigrafia perfusionale, riportando una bassa incidenza di eventi[103,104]. Di conseguenza, appare una pratica sicura quella di non somministrare la terapia anticoagulante nei pazienti con normale scintigrafia perfusionale. Queste conclusioni hanno trovato recente conferma in un trial randomizzato che ha confrontato la scintigrafia ventilo-perfusoria con la TC[105]. In questo studio di ampie dimensioni, 247 pazienti (35.0%) mostravano un esame scintigrafico normale; di questi, solo 2 pazienti (0.8%) avevano una TVP prossimale all'ecografia ed erano in trattamento anticoagulante. Nessuno dei restanti 245 pazienti è andato incontro ad eventi tromboembolici durante il follow-up. Alcuni radiologi considerano la presenza di un difetto di perfusione/ventilazione segmentario indicativo di alta probabilità di EP. In effetti, su un totale di 350 pazienti con almeno un difetto di perfusione segmentario e normale ventilazione, il VPP è risultato dell'88% (IC 95% 84-91%)[60,106-112], valore che di per sé depone ragionevolmente per la presenza di EP e giustifica l'avvio della terapia anticoagulante a lungo termine nella maggior parte dei casi. I criteri più rigorosi definiti dal PIOPED

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

per la categoria di alta probabilità (≥2 difetti di perfusione segmentari) mostrano un VPP per EP più elevato, che viene generalmente ritenuto probativo. Un'analisi dello studio PIOPED II ha confermato che una scintigrafia ventilo-perfusoria ad alta probabilità consente di avvalorare la diagnosi di EP, laddove una scintigrafia normale consente di escluderne la presenza[113]. Alcuni centri eseguono solo la scintigrafia perfusionale ed utilizzano la radiografia del torace quale surrogato per lo studio della ventilazione. Questo procedimento non è consigliabile nel caso di scansioni di perfusione anormali, ma può essere ammissibile nei pazienti con normale radiografia del torace; in questo caso il riscontro di un qualsiasi difetto di perfusione verrà considerato indicativo di "mismatch"[114].

La frequenza con cui la scintigrafia a probabilità intermedia risulta non diagnostica ha suscitato delle critiche per il fatto che si rendono necessari ulteriori test diagnostici. Allo scopo di ovviare almeno in parte a questo problema sono state proposte svariate strategie, in particolare quella di incorporare la probabilità clinica[115-117] e di acquisire i dati in modalità tomografica[118-120]. A tal riguardo, studi recenti hanno chiaramente dimostrato come la TC ad emissione di fotone singolo non solo aumenti l'accuratezza diagnostica ma riduca anche la frequenza di risultati scintigrafici non diagnostici[118-120], consentendo persino di utilizzare algoritmi di identificazione automatica per l'EP[121].

In sintesi, una normale scintigrafia perfusionale permette di escludere con estrema sicurezza un'EP e, anche se in maniera non altrettanto convalidata, l'associazione di una scintigrafia ventilo-perfusoria non diagnostica in pazienti con bassa probabilità clinica di EP può essere ritenuta un ragionevole criterio per escludere la presenza di EP. Una scintigrafia ventilo-perfusoria ad alta probabilità è fortemente probativa per EP, ma in determinati pazienti con bassa probabilità clinica è necessario eseguire ulteriori test a causa del basso VPP della scintigrafia ventilo-perfusoria ad alta probabilità. In tutti i restanti casi, i pazienti devono essere sottoposti ad approfondimenti diagnostici.

Tomografia computerizzata

Nell'ambito del processo decisionale, il valore dell'angio-TC ha subito dei cambiamenti in seguito ai recenti progressi tecnologici. Due rassegne sistematiche sui risultati della TC spirale a singolo detettore in pazienti con sospetta EP hanno evidenziato percentuali estremamente variabili sia di sensibilità (53-100%) che di specificità (73-100%)[122,123]. In riferimento alla SDCT, due ampi studi metodologicamente validi hanno riportato una sensibilità di circa il 70% ed una specificità del 90%[124,125]. Il tasso di immagini angio-TC tecnicamente inadeguate, dovuto ad artefatti da movimento o scarsa opacizzazione dei vasi polmonari, era del 5-8%. Un esame SDCT negativo, quindi, non è sicuro per escludere un'EP ma, in due ampi studi di outcome, una SDCT negativa in combinazione con l'assenza di TVP prossimale all'ecografia venosa degli arti inferiori in pazienti con probabilità clinica non elevata era associata ad un rischio tromboembolico a 3 mesi di circa l'1%[61,78].

In seguito all'introduzione della MDCT ad alta risoluzione spaziale e temporale con alto grado di opacizzazione, l'angio-TC è divenuta la metodica di scelta per la valutazione dei vasi polmonari in caso di sospetta EP, in quanto consente un'adeguata visualizzazione delle arterie polmonari anche a livello dei rami segmentari[126-128]. Sebbene una iniziale casistica abbia riportato valori di sensibilità e specificità per EP >90%[129], nel recente PIOPED II la MDCT (soprattutto a 4 detettori) ha mostrato una sensibilità dell'83% ed una specificità del 96%[94]. Al di là delle critiche mosse alla scelta dei criteri diagnostici di riferimento per EP, il PIOPED II ha evidenziato l'importanza della probabilità clinica sul valore predittivo della MDCT. Nei pazienti con probabilità clinica bassa o intermedia di EP sulla base dello score di Wells, una TC negativa aveva un elevato VPN per EP (rispettivamente 96% e 89%), mentre raggiungeva solo il 60% nei pazienti con alta probabilità pretest. Viceversa, una TC positiva aveva un elevato VPP (92-96%) nei pazienti con probabilità clinica alta o intermedia ma un valore di gran lunga inferiore (58%) in quelli con bassa probabilità pretest. Il medico deve, quindi, essere molto circospetto nella rara evenienza di una discordanza tra giudizio clinico e risultato della MDCT. Quattro recenti studi forniscono prove a supporto della TC quale test in grado di escludere autonomamente un'EP. In uno studio prospettico che ha arruolato 756 pazienti consecutivi indirizzati al Pronto Soccorso per sospetto clinico di EP, tutti i soggetti con probabilità clinica sia elevata che non elevata e con D-dimero positivo al test ELISA sono stati sottoposti ad ecografia degli arti inferiori e a MDCT[77]. I pazienti con riscontro di TVP prossimale all'ecografia malgrado una MDCT negativa erano solo 3/324 (0.9%, IC 95% 0.3-2.7%)[67]. Nel Christopher Study, tutti i pazienti classificati nella categoria "EP probabile" sulla base dello score di Wells semplificato e quelli con test del D-dimero positivo sono stati sottoposti a MDCT del torace. Nei 1505 pazienti con TC negativa, e nei quali quindi non era stato instaurato alcun trattamento, il rischio tromboembolico a 3 mesi è risultato basso (1.1%; IC 95% 0.6-1.9%)[67]. Due trial randomizzati controllati sono giunti a conclusioni analoghe. In un trial canadese di confronto tra la scintigrafia ventilo-perfusoria e la TC (nella maggioranza dei casi MDCT), solo 7 dei 531 pazienti con TC negativa aveva una TVP e un solo paziente ha sviluppato un episodio tromboembolico durante il follow-up. Da ciò si deduce che, se fosse stata utilizzata unicamente la TC, il rischio tromboembolico a 3 mesi sarebbe stato del 15% (IC 95% 0.8-2.9%)[105]. Uno studio europeo ha paragonato due strategie diagnostiche basate sulla combinazione D-dimero+MDCT in associazione o meno a CUS degli arti inferiori[130]. Nel braccio D-dimero+MDCT, nei 627 pazienti non trattati in quanto risultati negativi al D-dimero o alla MDCT, il rischio tromboembolico a 3 mesi si è dimostrato del 3% (IC 95% 0.1-1.2%).

Complessivamente questi dati suggeriscono che una MDCT negativa costituisce un criterio adeguato per escludere un'EP nei pazienti con probabilità clinica non elevata. Resta ancora dibattuto, invece, se i pazienti con esame TC negativo ed elevata probabilità clinica di EP debbano essere sottoposti a CUS e/o scintigrafia ventilo-perfusoria o angiografia polmonare. Inoltre, una MDCT con segni di EP a carico dei rami segmentari o a livello prossimale rappresenta un adeguato elemento probatorio di EP nei pazienti con probabilità clinica non bassa. In considerazione del fatto che il VPP della MDCT è inferiore nei pazienti con probabilità clinica bassa di EP (pari al 58% nel PIOPED II)[94], almeno in una parte di essi si deve ricorrere ad ulteriori indagini diagnostiche. Tenuto conto che la specificità ed il VPP della MDCT sono influenzati tanto dalla probabilità clinica quanto da una localizzazione prossimale del trombo[94], occorre valutare l'opportunità di eseguire esami aggiuntivi nei pazienti con probabilità clinica bassa e riscontro di trombi prossimali, o di somministrare la terapia quando la MDCT evidenzi dei trombi nei rami lobari o nelle arterie polmonari principali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Il ruolo della TC degli arti inferiori in aggiunta all'angio-TC del torace per porre diagnosi di EP è stato oggetto di controversia. Nello studio PIOPED II, la sensibilità dell'angio-TC associata alla TC degli arti inferiori è risultata del 90% vs l'83% con la sola angio-TC[67]. Tuttavia, il guadagno assoluto ottenuto con la TC degli arti inferiori si è dimostrato esiguo (identificazione di ulteriori 14 pazienti con EP fra gli 824 con una diagnosi di riferimento), come testimonia un aumento del VPN del solo 2% (97 vs 95%). Laddove la TC degli arti inferiori sia stata associata alla valutazione clinica, non sono emersi valori predittivi significativamente differenti rispetto alla sola TC del torace. La mancanza di utilità clinica della TC degli arti inferiori, quale indagine diagnostica aggiuntiva, deriva dai risultati degli studi di outcome sopramenzionati[67,77]. Inoltre, tale metodica comporta un incremento della quantità complessiva di radiazioni, soprattutto a livello della pelvi. La stima delle radiazioni pelviche varia sensibilmente a seconda del protocollo utilizzato per l'esecuzione della TC degli arti inferiori. In uno studio condotto con SDCT, la dose di radiazioni era di circa 2.2 mSv a carico del torace e di 2.5 mSv a carico della pelvi[131], cioè il doppio di una scansione scintigrafica di ventilazione/perfusione. L'esposizione delle gonadi alle radiazioni era 2 volte superiore con la TC degli arti inferiori rispetto a quella con la sola angio-TC. È interessante notare che un'analisi condotta su un sottogruppo di 711 pazienti dello studio PIOPED II, sottoposti sia ad ecografia venosa che a TC degli arti inferiori, ha riportato una concordanza del 95.5% tra i risultati dei due esami[93]. Inoltre, i pazienti con segni o sintomi di TVP e quelli con storia di TVP avevano una probabilità rispettivamente di 8 e 2 volte superiore di riscontro positivo. Pertanto, quando indicata, deve essere impiegata l'ecografia piuttosto che la TC degli arti inferiori (vedi il paragrafo "Strategie diagnostiche").

Un'altra questione controversa è quella del significato clinico dell'EP subsegmentaria isolata, vale a dire il riscontro di un singolo trombo subsegmentario alla MDCT, che si osserva nell'1-5% dei pazienti con sospetta EP sottoposti a MDCT[77,132,133]. In realtà, a tale riscontro corrisponde un basso VPP ed i dati di studi di risultato suggeriscono che questa categoria di pazienti può andare incontro ad un decorso privo di complicanze in assenza di trattamento anticoagulante. In questo ambito, la CUS può rivelarsi utile nel processo decisionale per accertarsi che il paziente non sia colpito da una TVP che richieda trattamento. In ragione della mancanza di evidenze, non possono essere formulate delle precise raccomandazioni per i pazienti senza TVP e con EP subsegmentaria isolata.

In sintesi, nella maggioranza dei casi il riscontro alla SDCT o MDCT di un trombo a livello segmentario depone per la presenza di EP, mentre rimane da definire se nei pazienti senza TVP sia necessario procedere al trattamento dei trombi subsegmentari isolati. Nei pazienti con probabilità clinica non elevata, una SDCT negativa deve essere associata ad un esame CUS negativo per escludere con sicurezza un'EP, laddove la MDCT non richiede ulteriori accertamenti. Occorre stabilire se nei rari casi di pazienti con MDCT negativa, anche se ad alta probabilità clinica, sia obbligatorio procedere a test diagnostici aggiuntivi.

Angiografia polmonare

A partire dagli anni '60, l'angiografia polmonare è stata perfezionata, divenendo pratica diffusa[134]. L'era dell'angiografia a sottrazione digitale ha poi comportato un miglioramento della qualità delle immagini. I criteri diagnostici per EP acuta sono stati definiti oltre 40 anni fa e consistono nel riscontro angiografico diretto di un trombo in termini sia di difetti di riempimento che di amputazione di un ramo arterioso polmonare. L'angiografia diretta consente di visualizzare trombi di piccole dimensioni (1-2 mm) nelle diramazioni subsegmentarie delle arterie polmonari[135], dove tuttavia si rileva una notevole variabilità interosservatore[60]. Segni indiretti di EP possono essere un lento flusso del mezzo di contrasto, ipoperfusione regionale e un deflusso polmonare ritardato o diminuito, ma nessuno di questi segni è stato convalidato e non possono essere pertanto ritenuti diagnostici.

Per quantificare l'estensione dell'ostruzione luminale, in Europa veniva utilizzato lo score di Miller[134] e negli Stati Uniti lo score di Walsh[136] ma, in seguito ai progressi e al potenziamento della tecnica angio-TC, attualmente la sola angiografia polmonare con iniezione di mezzo di contrasto nelle arterie polmonari viene eseguita raramente.

L'angiografia polmonare è una metodica invasiva e non scevra da rischi. In un'analisi che ha raggruppato cinque studi per un totale di 5696 pazienti, la mortalità a seguito di un'angiografia polmonare è risultata dello 0.2% (IC 95% 0-0.3%)[137], anche se i pochi decessi si sono verificati in pazienti estremamente malati con compromissione emodinamica o insufficienza respiratoria acuta. Sebbene l'angiografia polmonare sia stata fino a poco tempo il "gold standard" per porre diagnosi di EP, oggi è utilizzata di rado in quanto viene privilegiata l'angio-TC, metodica non invasiva in grado di offrire le stesse, se non maggiori, informazioni. La ventricolografia destra è difficile da interpretare ed è ormai considerata obsoleta per diagnosticare nella pratica clinica quotidiana una disfunzione ventricolare destra secondaria ad EP, essendo stata sostituita dall'ecocardiografia e dai marker biochimici. Inoltre, il rischio di complicanze emorragiche locali è notevolmente più elevato nei pazienti con diagnosi di EP all'angiografia polmonare convenzionale avviati a terapia trombolitica[138,139]. Ciononostante, qualora venga eseguita un'angiografia, è necessario procedere a misurazioni emodinamiche della pressione arteriosa polmonare.

In sintesi, l'angiografia polmonare è un esame affidabile ma invasivo e, allo stato attuale, può essere utile quando i risultati dei test di imaging non invasivi non siano dirimenti. Ogniqualvolta venga eseguita un'angiografia, devono essere effettuate le misurazioni emodinamiche dirette della pressione polmonare.

Ecocardiografia

Almeno il 25% dei pazienti con EP mostra dilatazione del VD e il suo riscontro all'esame ecocardiografico o alla TC è utile ai fini della stratificazione del rischio. Nei trial sono stati adottati diversi criteri ecocardiografici per porre diagnosi di EP, ma la maggior parte si basano sulla velocità del jet di rigurgito tricuspidale e sulle dimensioni del VD. Tenuto conto dei valori di sensibilità che si attestano intorno al 60-70%, un esame negativo non permette di escludere un'EP[116,140-145], in quanto i segni di sovraccarico o disfunzione del VD possono anche essere dovuti a patologia cardiaca o respiratoria concomitante in assenza di EP acuta[146] e scarse sono le evidenze a supporto dell'ipotesi che alcuni segni ecocardiografici possano essere maggiormente specifici[147,148]. In una popolazione di 100 pazienti sintomatici, di cui il 62% proveniente dall'unità di terapia intensiva, sono stati confrontati tre differenti gruppi di criteri ecocardio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

grafici potenzialmente utili per diagnosticare un'EP acuta. I criteri basati sul riscontro di un alterato efflusso dal VD (segno 60/60) e di disfunzione contrattile del segmento apicale della parete libera del VD (segno di McConnell) hanno mostrato un VPP più elevato malgrado la presenza di preesistente patologia cardiorespiratoria (Tabella 9)[148]. Tuttavia, al fine di prevenire un'errata diagnosi di EP acuta in pazienti con ipo/acinesia della parete libera del VD secondaria ad infarto ventricolare destro, simile al segno di McConnell, è necessario il riscontro simultaneo di segni ecocardiografici di sovraccarico pressorio[149]. Il Doppler tissutale è stato utilizzato per ottenere diversi indici di funzione miocardica, che sono risultati avere una sensibilità dell'85-92% ed una specificità del 78-92% per EP, ma i dati disponibili a riguardo sono ancora limitati[150].

Pertanto, nei pazienti normotesi ed emodinamicamente stabili con sospetta EP, l'esame ecocardiografico non è raccomandato nel contesto di una strategia diagnostica elettiva[116].

Nei pazienti con sospetta EP ad alto rischio che mostrino shock od ipotensione, l'assenza di reperti ecocardiografici di sovraccarico o disfunzione del VD consente effettivamente di escludere l'EP quale causa di instabilità emodinamica. Inoltre, l'ecocardiografia può essere utile nella diagnosi differenziale dello shock, grazie all'identificazione di tamponamento cardiaco, insufficienza valvolare acuta, infarto miocardico acuto od ipovolemia. Al contrario, nei pazienti con compromissione emodinamica e sospetta EP, segni inequivocabili di sovraccarico pressorio o disfunzione del VD sono fortemente suggestivi di EP e richiedono un trattamento aggressivo laddove le indagini diagnostiche possano essere eseguite solamente al letto del paziente a causa delle sue condizioni critiche. In uno studio, il trattamento è stato istituito sulla base del riscontro combinato all'ecocardiogramma di probabilità clinica elevata, indice di shock ≥1 (definito come il rapporto tra frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistolica) e disfunzione ventricolare destra con un risultato accettabile a 30 giorni[151].

In condizioni cliniche particolari si può procedere contemporaneamente all'esplorazione dei vasi prossimali mediante CUS per evidenziare i trombi nei distretti venosi[152] oppure all'individuazione di emboli nelle arterie polmonari principali mediante ecocardiografia transesofagea[153,154]. Infatti, nei pazienti con EP emodinamicamente significativa, in considerazione dell'elevata prevalenza di tromboemboli localizzati a destra e a sinistra dell'arteria polmonare, l'ecocardiografia transesofagea è in grado di confermare la diagnosi nella maggior parte dei casi[155]. Inoltre, la presenza di trombi nel cuore destro, osservati mediante ecocardiografia transtoracica nel 4-18% dei pazienti, implica la necessità di instaurare il trattamento[156-159].

In sintesi, in pazienti critici con sospetta EP, l'ecografia eseguita al letto del malato è particolarmente utile per il trattamento in emergenza. In pazienti con shock od ipotensione, l'assenza di segni ecocardiografici di sovraccarico o disfunzione del VD consente effettivamente di escludere l'EP quale causa di instabilità emodinamica. Il ruolo principale dell'ecocardiografia nell'EP a rischio non elevato è quello di contribuire alla stratificazione prognostica dei pazienti nelle classi a rischio basso o intermedio.

Strategie diagnostiche

Il sospetto di EP a rischio elevato e quello di EP a rischio non elevato contraddistinguono due specifiche condizioni cliniche per le quali devono essere intraprese strategie diagnostiche differenti. Nel complesso, la prevalenza di EP nei pazienti in cui venga posto il sospetto di EP è bassa (10-35% negli studi più ampi riportati di recente)[67,68,71,77,160]. L'angiografia polmonare, il criterio diagnostico per eccellenza, è un esame invasivo, costoso e talvolta anche difficile da interpretare[6,161]. È quindi auspicabile l'adozione di metodi diagnostici non invasivi e, al fine di ovviare all'utilizzo dell'angiopneumografia, sono state valutate diverse associazioni tra criteri clinici, dosaggio del D-dimero, CUS degli arti inferiori, scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria e, più recentemente, TC. Queste strategie sono state applicate sia in pazienti che giungevano in Pronto Soccorso con il sospetto di EP[63,68,77,160] sia in quelli già ospedalizzati[162] o in entrambi i casi[61,67,71]. Una recente indagine ha dimostrato che la non aderenza alle strategie dia-

Tabella 9. Valore diagnostico di tre tipi di segni ecocardiografici suggestivi di embolia polmonare acuta in pazienti con pregressa patologia cardiorespiratoria nota o non nota.

	Pazienti con pregressa patologia cardiorespiratoria non nota (n=46)			Pazienti con pregressa patologia cardiorespiratoria nota (n=54)		
	Criteri di sovraccarico VD	Segno 60/60	Segno di McConnell	Criteri di sovraccarico VD	Segno 60/60	Segno di McConnell
Specificità (%)	78	100	100	21	89	100
Sensibilità (%)	81	25	19	80	26	20
VPP (%)	90	100	100	65	82	100
VPN (%)	64	37	35	36	40	40

VD = ventricolare destro/a; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.
Criteri di sovraccarico VD[140]: presenza di almeno uno dei seguenti quattro segni: 1) trombi nel cuore destro; 2) dimensioni diastoliche VD (proiezione parasternale) >30 mm o rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro >1; 3) appiattimento sistolico del setto interventricolare; 4) tempo di accelerazione <90 ms o gradiente pressorio transtricuspidale >30 mmHg in assenza di ipertrofia VD.
Segno 60/60[148]: tempo di accelerazione del tratto di efflusso VD <60 ms in presenza di un gradiente pressorio transtricuspidale ≤60 mmHg.
Segno di McConnell[147]: normocinesia e/o ipercinesia del segmento apicale della parete libera del ventricolo destro pur in presenza di ipocinesia e/o acinesia dei restanti segmenti. Al fine di prevenire un'errata diagnosi di EP acuta in pazienti con ipo/acinesia della parete libera del ventricolo destro secondaria ad infarto VD[149] è necessario il riscontro simultaneo di segni ecocardiografici di sovraccarico pressorio.
Dati tratti da Kurzyna et al.[148].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

gnostiche basate sull'evidenza, in occasione della mancata somministrazione di anticoagulanti in pazienti con sospetto clinico di EP, si è tradotta in un aumento significativo degli episodi di TEV e dei casi di morte improvvisa a 3 mesi di follow-up[1]. Inoltre, va ricordato che, in presenza di sospetta EP, la condotta può legittimamente variare a seconda della disponibilità locale dei vari mezzi diagnostici. Gli algoritmi diagnostici più pratici per sospetta EP sono illustrati nelle Figure 1 e 2. La Tabella 10 fornisce invece le indicazioni utili all'elaborazione di algoritmi alternativi basati sull'evidenza.

Sospetta embolia polmonare a rischio elevato

Sebbene la maggioranza dei dati disponibili siano relativi all'EP a rischio non elevato ed emodinamicamente stabile, si è preferito esaminare l'evenienza di sospetta EP a rischio elevato, poiché questa condizione è estremamente pericolosa ed i pazienti con associato shock od ipotensione rappresentano un problema clinico a sé stante. Generalmente la probabilità clinica è elevata e la diagnosi differenziale include lo shock cardiogeno, l'insufficienza valvolare acuta, il tamponamento pericardico e la dissezione aortica. Di conseguenza, l'esame di primo livello più utile è l'ecocardiografia, che evidenzia generalmente segni indiretti di ipertensione polmonare acuta e di sovraccarico ventricolare destro se la causa di instabilità emodinamica è un'EP acuta. La presenza di trombi flottanti nel cuore destro può talvolta essere rilevata mediante ecocardiografia transtoracica[156-159] mentre, se disponibile, l'ecocardiografia transesofagea consente la visualizzazione diretta di trombi nelle arterie polmonari[153,155,163]. Tuttavia, in pazienti altamente instabili o quando non sia possibile eseguire ulteriori test diagnostici, la diagnosi di EP può essere formulata sulla base dei soli reperti ecocardiografici indiretti (Figura 1). Se il paziente viene stabilizzato dalla terapia di supporto, si deve invece giungere ad una diagnosi di certezza. A causa dell'estensione dell'embolia nel circolo polmonare, la TC è in grado di confermare la diagnosi, mentre deve essere evitata l'angiografia polmonare tradizionale giacché presenta un rischio di mortalità nei pazienti instabili[161] ed aumenta il rischio di complicanze emorragiche associato al trattamento trombolitico[138,139].

Sospetta embolia polmonare a rischio non elevato

Strategia basata sull'utilizzo dell'angiotomografia. L'angio-TC è divenuta la metodica primaria nell'imaging radiologico del torace nei casi di sospetta EP[164,165]. La scintigrafia ventilo-perfusoria, per quanto sia un'alternativa convalidata, viene eseguita con minor frequenza a causa dell'elevato numero di risultati non conclusivi[60]. Tuttavia, in considerazione del fatto che nella maggior parte dei pazienti con sospetta EP la diagnosi non viene confermata, la TC non rappresenta il test di primo livello più indicato. Nei pazienti giunti in Pronto Soccorso, il dosaggio del D-dimero plasmatico associato alla valutazione della probabilità clinica costituisce l'approccio iniziale più logico e consente di escludere la presenza di EP in circa il 30% dei pazienti con un rischio tromboembolico a 3 mesi <1% nei pazienti non trattati (Tabella 8)[63,67,68,77-80]. La determinazione del D-dimero non deve essere effettuata nei pazienti con alta probabilità clinica, in virtù del basso VPN in questa popolazione[166], e analogamente risulta di scarsa utilità nei pazienti ospedalizzati a causa dell'elevato numero di soggetti da trattare per ottenere un risultato negativo clinicamente rilevante. Nella maggior parte dei centri, la MDCT rappresenta il test di secondo livello nei pazienti con elevati livelli di D-dimero e il test di primo livello in quelli con alta probabilità clinica (Figura 2). La SDCT e la MDCT sono considerate diagnostiche di EP quando evidenziano la presenza di trombi almeno nei rami segmentari dell'albero arterioso polmonare. In alcuni studi di outcome di ampie dimensioni una MDCT negativa ha

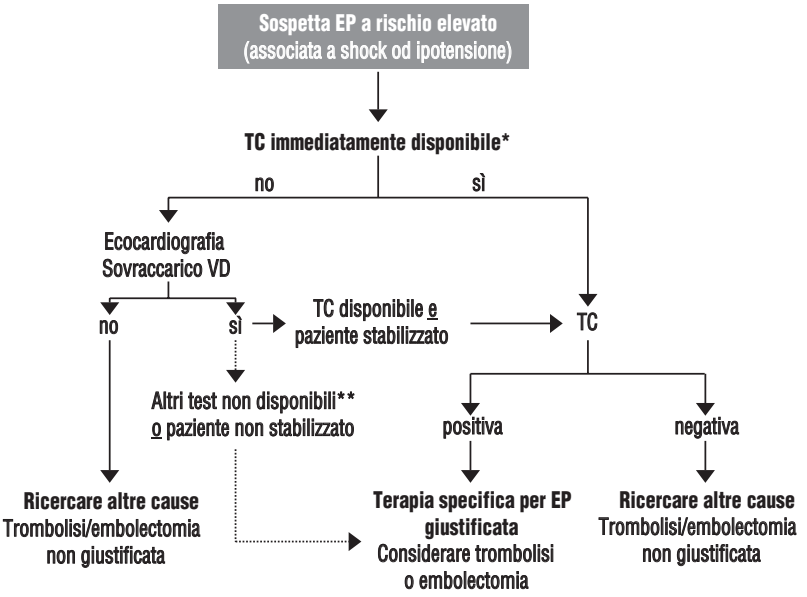

Figura 1. *Algoritmo diagnostico per i pazienti con sospetta embolia polmonare (EP) a rischio elevato, che presentano quindi shock od ipotensione.*
TC = tomografia computerizzata; VD = ventricolo destro.
**la TC si intende non immediatamente disponibile anche nel caso di pazienti critici nei quali i test diagnostici sono effettuabili solamente al letto del malato; **l'ecocardiografia transesofagea è in grado di rilevare la presenza di trombi nelle arterie polmonari in molti pazienti con sovraccarico ventricolare destro ed EP, la cui diagnosi viene definitivamente confermata alla TC spirale; la conferma di trombosi venosa profonda mediante ecografia venosa compressiva eseguita al letto del paziente può essere di ausilio nel processo decisionale.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

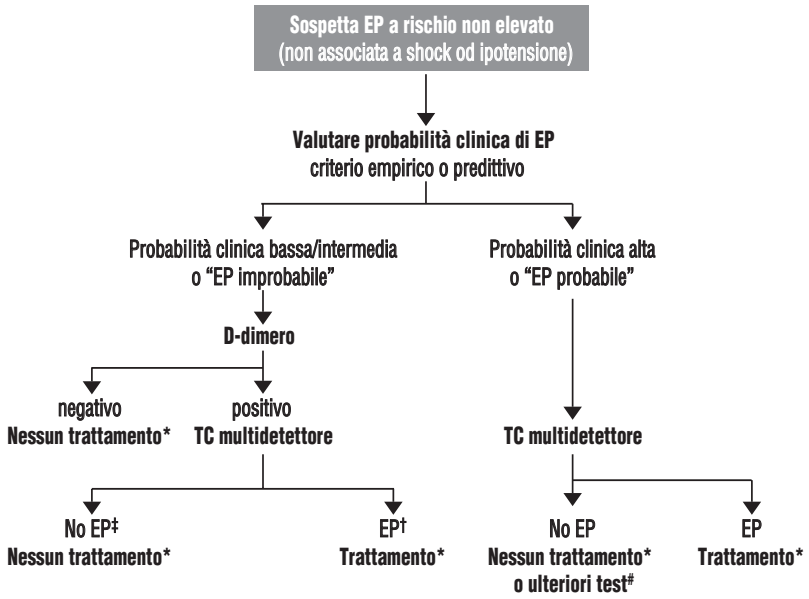

Figura 2. *Algoritmo diagnostico per i pazienti con sospetta embolia polmonare (EP) a rischio non elevato, che non presentano quindi shock od ipotensione. La probabilità clinica può essere valutata mediante due schemi classificativi alternativi: uno schema a tre livelli (probabilità clinica bassa, intermedia o alta) oppure uno schema a due livelli (EP improbabile o EP probabile). Quando viene impiegato un test dotato di moderata sensibilità, la determinazione del D-dimero deve essere limitata ai pazienti con bassa probabilità clinica o classificati nella categoria "EP improbabile", mentre i test dotati di elevata sensibilità devono essere utilizzati nei pazienti con probabilità clinica di EP bassa o intermedia. La misurazione dei livelli di D-dimero è di scarsa utilità nei pazienti ospedalizzati con sospetta EP.*
TC = tomografia computerizzata.
**trattamento anticoagulante per EP; †i risultati della TC vengono considerati probativi di EP se si riscontrano trombi prossimali almeno nei rami segmentari; ‡nel caso di TC a singolo detettore negativa, questa deve associarsi a riscontro negativo di trombosi venosa profonda prossimale all'ecografia venosa degli arti inferiori per escludere con sicurezza la presenza di EP; #nel caso di TC multidetettore negativa, nei pazienti con alta probabilità clinica occorre valutare la necessità di ulteriori test prima di decidere di non somministrare la terapia anticoagulante (vedi testo).*

Tabella 10. Criteri diagnostici convalidati per porre diagnosi di embolia polmonare (EP) nei pazienti senza shock od ipotensione (EP a rischio non elevato) sulla base della probabilità clinica.

Criterio diagnostico	Probabilità clinica di EP		
	Bassa	Intermedia	Alta
Esclusione di EP			
Normale angiografia polmonare	+	+	+
D-dimero			
Negativo, test altamente sensibile	+	+	–
Negativo, test moderatamente sensibile	+	–	–
Scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria			
Normale	+	+	+
Non diagnostica[a]	+	–	–
Non diagnostica[a] + CUS prossimale negativa	+	+	±
Angio-TC del torace			
TC a singolo detettore negativa + CUS prossimale negativa	+	+	±
Normale TC multidetettore da sola	+	+	±
Conferma di EP			
Angiografia polmonare con evidenza di EP	+	+	+
Scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria ad alta probabilità	±	+	+
CUS con evidenza di TVP prossimale	+	+	+
Angio-TC del torace			
TC spirale a singolo detettore o multidetettore con evidenza di EP (almeno a livello segmentario)	±	+	+
TC spirale a singolo detettore o multidetettore con evidenza di EP subsegmentaria	±	±	±

CUS = ecografia venosa compressiva; TC = tomografia computerizzata; TVP = trombosi venosa profonda.
+ = criterio valido (non richiede l'esecuzione di ulteriori test); – = criterio non valido (richiede l'esecuzione di ulteriori test); ± = criterio dibattuto (prendere in considerazione l'opportunità di eseguire ulteriori test).
[a]a probabilità bassa o intermedia secondo la classificazione PIOPED.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Raccomandazioni per la diagnosi	Classe della raccomandazione	Livello di evidenza
Sospetta EP a rischio elevato		
• Nell'EP a rischio elevato, cioè complicata da shock od ipotensione, a fini diagnostici è raccomandata la TC in emergenza o l'esame ecocardiografico al letto del paziente (in base alla disponibilità e alla situazione clinica)	I	C
Sospetta EP a rischio non elevato		
• Nell'EP a rischio non elevato, si raccomanda di basare la strategia diagnostica sulla valutazione empirica o su criteri predittivi convalidati	I	A
• La determinazione del D-dimero, preferibilmente da effettuarsi mediante test altamente sensibile, è raccomandata nei pazienti che giungono in Pronto Soccorso al fine di diminuire il ricorso a test di imaging e l'esposizione a radiazioni	I	A
• La CUS degli arti inferiori per la ricerca di una TVP può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con sospetta EP per ovviare alla necessità di ulteriori test di imaging qualora risulti positiva	IIb	B
• L'esecuzione sistematica dell'ecocardiografia a fini diagnostici in pazienti normotesi ed emodinamicamente stabili non è raccomandata	III	C
• L'angiografia polmonare deve essere presa in considerazione in caso di una discrepanza tra valutazione clinica e risultati dei test di imaging non invasivi	IIa	C
• Per porre diagnosi di EP si raccomanda l'uso di criteri convalidati. Quelli basati sulla probabilità clinica di EP (bassa, intermedia o alta) sono elencati sotto (vedi anche Tabella 10)	I	B
Sospetta EP a rischio non elevato		
Probabilità clinica bassa		
• Normali valori di D-dimero, misurati con test sia altamente che moderatamente sensibili, escludono la presenza di EP	I	A
• Una normale scintigrafia polmonare di perfusione esclude la presenza di EP	I	A
• Una scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria non diagnostica (a probabilità bassa o intermedia) può escludere la presenza di EP soprattutto quando associata a CUS prossimale negativa	IIa I	B A
• Una MDCT negativa esclude con sicurezza la presenza di EP	I	A
• Una SDCT negativa esclude la presenza di EP unicamente se associata a CUS prossimale negativa	I	A
• La scintigrafia ventilo-perfusoria ad alta probabilità può confermare la presenza di EP ma ...	IIa	B
in pazienti selezionati possono rendersi necessari ulteriori test per confermare la presenza di EP	IIb	B
• Una CUS con evidenza di TVP prossimale conferma la presenza di EP	I	B
• Se la CUS evidenzia solamente una TVP distale, devono essere presi in considerazione ulteriori test	IIa	B
• Una SDCT o una MDCT con evidenza di trombi prossimali o segmentari conferma la presenza di EP	I	A
• Se la SDCT o la MDCT evidenziano solamente trombi subsegmentari devono essere presi in considerazione ulteriori test per confermare la presenza di EP	IIa	B
Sospetta EP a rischio non elevato		
Probabilità clinica intermedia		
• Normali valori di D-dimero, misurati con test altamente sensibili, escludono la presenza di EP	I	A
• Se i valori di D-dimero risultano normali utilizzando test meno sensibili, devono essere presi in considerazione ulteriori test	IIa	B
• Una normale scintigrafia polmonare di perfusione esclude la presenza di EP	I	A
• Nel caso di una scintigrafia ventilo-perfusoria non diagnostica, si raccomanda l'esecuzione di ulteriori test per escludere o confermare la presenza di EP	I	B
• Una MDCT negativa esclude la presenza di EP	I	A
• Una SDCT negativa esclude la presenza di EP unicamente se associata a CUS prossimale negativa	I	A
• Una scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria ad alta probabilità conferma la presenza di EP	I	A
• Una CUS con evidenza di TVP prossimale conferma la presenza di EP	I	B
• Se la CUS evidenzia solamente una TVP distale, devono essere presi in considerazione ulteriori test	IIa	B
• Una SDCT o una MDCT con evidenza di trombi prossimali o segmentari conferma la presenza di EP	I	A
• Nel caso di emboli subsegmentari, devono essere presi in considerazione ulteriori test per confermare la presenza di EP	IIb	B
Sospetta EP a rischio non elevato		
Probabilità clinica alta		
• La determinazione del D-dimero non è raccomandata nei pazienti con alta probabilità clinica, giacché risultati nella norma non consentirebbero di escludere con sicurezza la presenza di EP anche quando venga utilizzato un test altamente sensibile	III	C
• Nei pazienti con TC negativa, in particolari casi devono essere presi in considerazione ulteriori test per escludere la presenza di EP	IIa	B
• Una scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria ad alta probabilità conferma la presenza di EP	I	A
• Una CUS con evidenza di TVP prossimale conferma la presenza di EP	I	B
• Se la CUS evidenzia solamente una TVP distale, devono essere presi in considerazione ulteriori test	IIb	B
• Una SDCT o una MDCT con evidenza di trombi prossimali o segmentari conferma la presenza di EP	I	A
• Nel caso di emboli subsegmentari, devono essere presi in considerazione ulteriori test per confermare la presenza di EP	IIb	B

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

permesso di escludere con sicurezza un'EP[67,77,167,168]. A causa del suo basso VPN, la SDCT deve essere associata all'ecografia venosa per escludere con certezza un'EP[61,78]. Nei soggetti con alta probabilità clinica di EP sono stati riportati risultati falsi negativi sia alla SDCT[61,78] che alla MDCT[94], anche se in questa categoria di pazienti ciò avviene di rado e il rischio tromboembolico a 3 mesi è basso[67], alimentando quindi la controversia circa la necessità di eseguire ulteriori esami diagnostici e la tipologia degli stessi.

Ruolo dell'ecografia compressiva degli arti inferiori. Il ruolo della CUS degli arti inferiori è ancora oggetto di dibattito. La CUS è obbligatoria quando venga utilizzata la SDCT, in quanto quest'ultima ha una bassa sensibilità[124,125], tanto che ha permesso di documentare in modo chiaro la presenza di TVP in numerosi pazienti con SDCT negativa[61,78]. Tuttavia, la maggior parte dei centri è oggi dotata di MDCT e alcuni ampi studi di risultato hanno dimostrato che una MDCT negativa consente di escludere con sicurezza un'EP, quanto meno nei pazienti con probabilità clinica non elevata[67,77]. Malgrado ciò, la CUS può ugualmente essere di ausilio in associazione alla MDCT, consentendo di identificare una TVP nel 30-50% dei pazienti con EP[89,90] e, in seguito al riscontro di TVP prossimale in pazienti con sospetta EP, legittimando la somministrazione del trattamento anticoagulante senza dover ricorrere ad ulteriori esami[91]. Di conseguenza, l'esecuzione della CUS prima dell'esame tomografico può essere sensibile nei pazienti con controindicazioni relative alla TC (insufficienza renale, allergia al mezzo di contrasto), che può così essere evitata nei pazienti con TVP prossimale (la specificità per EP del riscontro di TVP distale è nettamente inferiore)[92]. La CUS può anche esercitare un ruolo nella stratificazione del rischio, giacché è stato dimostrato che la presenza di TVP prossimale aumenta il rischio di recidive tromboemboliche nei pazienti con EP[169].

Ruolo della scintigrafia ventilo-perfusoria. Nei centri con immediata disponibilità, la scintigrafia ventilo-perfusoria continua a rappresentare una valida opzione nei pazienti con elevati livelli di D-dimero e controindicazioni alla TC, quali allergia al mezzo di contrasto o insufficienza renale. La scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria (sia ad alta che normale probabilità) consente di porre diagnosi di EP in circa il 30-50% dei pazienti che giungono in Pronto Soccorso con sospetta EP[52,60,62,107]. Il numero dei pazienti con risultati non conclusivi può essere ancora inferiore qualora venga presa in considerazione la probabilità clinica[60]. Infatti, in quelli con scintigrafia polmonare a bassa probabilità e con probabilità clinica bassa la prevalenza di EP è molto bassa[60,62,116] e il VPN di questa associazione risulta ancor più ridotto in assenza di TVP alla CUS degli arti inferiori. È stato dimostrato che questa combinazione di elementi ha permesso di escludere la presenza di EP in un ulteriore percentuale di pazienti pari al 24%[63] e il rischio tromboembolico a 3 mesi di quelli non sottoposti a trattamento era solo dell'1.7%[62]. In uno studio di risultato che ha valutato la combinazione di D-dimero, CUS, scintigrafia polmonare ed esame clinico, l'EP è stata confermata od esclusa in maniera definitiva nell'89% dei pazienti[63]. In un recente trial randomizzato che ha confrontato due differenti strategie diagnostiche, il 99% dei pazienti è stato trattato sulla base di una combinazione di scintigrafia ventilo-perfusoria, probabilità clinica e CUS (CUS iniziale in tutti i pazienti, ripetuta dopo 1 settimana in pazienti selezionati) senza necessità di ricorrere all'angiografia polmonare o alla TC[105]. Solamente 6 degli 11 pazienti (1.0%; IC 95% 0.5-2.1%) nei quali è stata esclusa la presenza di EP hanno sviluppato TEV durante il follow-up. La resa delle CUS ripetute nel tempo è stata molto bassa (una sola TVP su 78 esami eseguiti)[105].

Ruolo dell'ecocardiografia. L'ecocardiografia non riveste un ruolo rilevante nell'identificare una sospetta EP a rischio non elevato, in quanto è caratterizzata da una scarsa sensibilità (circa 60-70%)[116,143-145] e un esame negativo non permette di escludere la presenza di EP. Ha una specificità di circa il 90% e nei pazienti con probabilità clinica alta o intermedia il riscontro di segni di disfunzione ventricolare destra può in teoria generare una probabilità post-test sufficientemente elevata da poter confermare la diagnosi di EP[116,143-145]. Tuttavia, la maggior parte delle volte si tende a ricercare un'evidenza diretta della presenza di trombi negli arti inferiori o nelle arterie polmonari al fine di poter confermare la diagnosi prima di decidere di somministrare il trattamento anticoagulante per diversi mesi. Il ruolo principale dell'ecocardiografia, quindi, nel contesto di sospetta EP a rischio non elevato è quello della stratificazione prognostica nelle categorie a rischio basso o intermedio.

Aree di incertezza. Malgrado gli enormi progressi compiuti nella diagnosi di EP, permangono alcune aree di incertezza. Il valore diagnostico e il significato clinico di un singolo difetto subsegmentario alla MDCT permangono controversi[170] e, pertanto, la decisione tra eseguire indagini diagnostiche aggiuntive, instaurare il trattamento anticoagulante o astenersi dal somministrarlo deve essere presa caso per caso. Allo stesso modo non è chiaro se i pazienti con alta probabilità clinica e risultati falsamente negativi alla MDCT debbano essere sottoposti ad ulteriori test[94]. In particolare, l'angiografia polmonare non è più considerata all'unanimità come "gold standard" diagnostico dell'EP. Devono altresì essere chiariti meglio il ruolo e il rapporto costo-efficacia della CUS nell'evenienza di sospetta EP.

Valutazione prognostica

Valutazione clinica dello stato emodinamico

Ipotensione e shock

Recentemente è stata condotta una disamina delle evidenze disponibili sul significato prognostico dello shock e dell'ipotensione nel contesto dell'EP acuta, per lo più incentrata sui risultati di studi osservazionali come l'ICOPER e il registro Management and Prognosis in Pulmonary Embolism (MAPPET)[17,51]. In un'analisi *post hoc* dello studio ICOPER, i pazienti con pressione arteriosa sistolica <90 mmHg hanno mostrato una mortalità per tutte le cause a 90 giorni del 52.4% (IC 95% 43.3-62.1%) contro il 14.7% (IC 95% 13.3-16.2%) dei soggetti normotesi[171]. Nello studio MAPPET, la presenza di ipotensione sistemica, definita come una pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o un calo pressorio di ≥40 mmHg per almeno 15 min, ha comportato un rischio leggermente inferiore rispetto allo stato di shock (mortalità intraospedaliera per tutte le cause 15.2 vs 24.5%)[51]. Tuttavia, la mortalità attesa permane elevata e fa sì che i pazienti debbano essere classificati nella categoria di EP a rischio elevato e debbano essere sottoposti immediatamente a trattamento aggressivo[172].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

I pazienti con EP possono andare incontro a sincope e arresto cardiaco che, nella maggior parte dei casi, sono correlati all'ipotensione sistemica persistente e/o shock, ritenuti marker di rischio elevato. Nei pochi pazienti che riprendono subito conoscenza e raggiungono valori pressori stabili, la valutazione del rischio deve essere effettuata caso per caso, tenendo in considerazione la gravità della disfunzione ventricolare destra e l'eventualità di embolia imminente per la presenza di trombi flottanti nel cuore destro o a livello prossimale.

In sintesi, nei pazienti con EP acuta lo shock e l'ipotensione costituiscono i principali marker di elevato rischio di mortalità precoce.

Marker di disfunzione ventricolare destra

Ecocardiografia

È stato dimostrato che almeno il 25% dei pazienti con EP presenta disfunzione ventricolare destra all'esame ecocardiografico[173]. Una metanalisi ha evidenziato un rischio raddoppiato di mortalità correlata all'EP nei pazienti con segni ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra[174]. Due studi dei sette inclusi nella metanalisi hanno riportato la stima del rischio nei pazienti con EP normotesi[140,175], nei quali il riscontro di disfunzione ventricolare destra ha mostrato una sensibilità del 56-61% in relazione ad un aumento assoluto della mortalità precoce pari al 4-5%[174]. Ancor più degno di nota è il fatto che i pazienti con normali rilievi ecocardiografici hanno avuto un esito eccellente, con una mortalità intraospedaliera correlata all'EP <1% nella maggioranza delle casistiche[140-142] (Tabella 11).

Sfortunatamente, i criteri ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra sono diversi nei vari studi pubblicati e comprendono la dilatazione del VD, l'ipocinesia e un aumento del rapporto VD/ventricolo sinistro (VS) e della velocità del jet di rigurgito tricuspidale[173,176] (Tabella 11). Di conseguenza, non essendoci una definizione universale di disfunzione ventricolare destra all'ecocardiogramma, un'EP può essere definita a basso rischio solo nel caso di risultati assolutamente nella norma. Questo aspetto è particolarmente importante perché in alcuni trial i segni ecocardiografici di sovraccarico pressorio del VD (come un aumento del gradiente pressorio transtricuspidale e una riduzione del tempo di accelerazione del tratto di efflusso del VD) sono stati considerati di per sé sufficienti per classificare un paziente nel gruppo con disfunzione ventricolare destra[140]. Oltre alla disfunzione ventricolare destra, l'ecocardiografia è in grado di identificare due specifici marker, entrambi indicativi di un rischio 2 volte superiore di mortalità nell'EP: lo shunt destro-sinistro attraverso un forame ovale pervio e la presenza di trombi nel cuore destro[159,177].

Tomografia computerizzata

La TC spirale con mezzo di contrasto senza sincronizzazione elettrocardiografica utilizzata per l'angiografia polmonare se da un lato consente di valutare il rapporto tra i diametri dei due ventricoli, dall'altro non permette di ottenere alcuna informazione riguardo alla funzione del VD. Con la SDCT, la massima lunghezza dell'asse minore dei due ventricoli può essere individuata tramite scansione trasversale del torace. Un rapporto VD/VS >1.0 è stato riscontrato nel 58% di 120 pazienti con EP inizialmente stabili confermata a cui corrispondeva un VPP del 10% per la mortalità a 30 giorni correlata all'EP (IC 95% 2.9-17.4%). Un rapporto VD/VS >1.0 associato ad un grado di ostruzione vascolare >40% alla TC si traduceva in un aumento del VPP al 18.8% per la mortalità a 3 mesi. Il valore predittivo di un rapporto VD/VS ≤1.0 è risultato del 100% per il decorso privo di complicanze (IC 95% 94.3-100%)[178].

Due studi condotti dallo stesso gruppo hanno valutato l'utilizzo della TC a 16 detettori. Uno studio pilota ha dimostrato che un rapporto VD/VS >0.9, misurato in proiezione 4 camere su immagini riformattate e senza sincronizzazione elettrocardiografica, ha un potere diagnostico leggermente superiore, rispetto alle misurazioni ottenute in proiezione assiale nell'identificare, i pazienti con EP e prognosi più sfavorevole[179]. In uno studio di follow-up su 431 pazienti, un rapporto VD/VS >0.9 è stato rilevato nel 64% dei pazienti colpiti da EP con un VPN e un VPP rispettivamente del 92.3% e 15.6% per la mortalità a 30 giorni (Tabella A dell'Appendice). L'hazard ratio del rapporto VD/VS >0.9 è risultato pari a 5.17 per la mortalità a 30 giorni (IC 95% 1.63-16.35; p = 0.005) dopo aggiustamento per gli altri fattori di rischio quali polmonite, cancro, broncopneumopatia cronica ostruttiva ed età[180].

Se si considerano anche gli studi di dimensioni più ridotte, emerge che l'esame TC contribuisce alla stratificazione del rischio dei pazienti con EP confermata[181], in particolar modo può essere di ausilio nell'identificazione dei soggetti a basso rischio sulla base dell'assenza di dilatazione del VD (Tabella A dell'Appendice). Altri parametri derivati dall'indagine con TC, come l'aspetto del setto interventricolare o le dimensioni delle arterie polmonari, non si sono dimostrati rilevanti dal punto di vista prognostico, mentre l'evidenza disponibile per un

Tabella 11. Principali studi sulla definizione e significato prognostico della disfunzione ventricolare destra evidenziata all'ecocardiogramma nel contesto dell'embolia polmonare acuta.

Autore	N.	Caratteristiche dei pazienti	Criteri ecocardiografici	Mortalità precoce DVD(+) vs DVD(-)
Goldhaber et al.[175]	101	Normotesi	Ipocinesi e dilatazione del VD	4.3 vs 0%
Ribeiro et al.[141]	126	Normotesi ed ipotesi	DVD	12.8 vs 0%
Kasper et al.[142]	317	Normotesi ed ipotesi	VD >30 mm o IT >2.8 m/s	13 vs 0.9%
Grifoni et al.[140]	162	PA ≥100 mmHg	Almeno uno dei seguenti: - VD >30 mm o VD/VS >1 - movimento sistolico paradosso del setto interventricolare - AcT <90 ms o gradiente pressorio tricuspidale >30 mmHg	4.6 vs 0%
Kucher et al.[176]	1035	PA ≥90 mmHg	DVD	16.3 vs 9.4%[a]

I dati si riferiscono alla mortalità intraospedaliera correlata all'EP, ad eccezione della [a]mortalità a 30 giorni per tutte le cause.
AcT = tempo di accelerazione del tratto di efflusso del VD; DVD(+) = pazienti con disfunzione ventricolare destra; DVD(-) = pazienti con normale funzione ventricolare destra; IT = insufficienza tricuspidale; PA = pressione arteriosa; VD = ventricolo destro.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

parametro più complesso di ostruzione vascolare si è dimostrata non conclusiva[182-184].

Peptide natriuretico cerebrale

La disfunzione ventricolare si associa ad aumentata distensione delle fibre miocardiche, che determina il rilascio di peptide natriuretico cerebrale (BNP). Sono sempre più numerosi i dati a supporto del fatto che nell'EP acuta i livelli di BNP e della porzione N-terminale del proBNP (NT-proBNP) riflettono la gravità della disfunzione ventricolare destra e della compromissione emodinamica[185-188]. Alcuni recenti studi suggeriscono che il BNP e l'NT-proBNP, quali marker di disfunzione ventricolare destra, consentano di ottenere informazioni prognostiche aggiuntive rispetto a quanto desumibile dall'esame ecocardiografico[188,189].

Per quanto elevate concentrazioni di BNP e NT-proBNP siano associate ad un' evoluzione peggiore, il VPP è basso (12-26%) (Tabella B dell'Appendice). Di contro, bassi livelli di BNP e NT-proBNP possono essere considerati un indice attendibile per identificare i pazienti con prognosi favorevole relativamente alla mortalità a breve termine e al decorso clinico (VPN 94-100%)[186,190-194].

Altri marker di disfunzione ventricolare destra

La distensione delle vene giugulari, quando non secondaria a tamponamento cardiaco o tumore mediastinico, può essere ritenuta un segno attendibile di disfunzione ventricolare destra nei pazienti con EP. Altri segni clinici, come i soffi da insufficienza tricuspidale o un ritmo di galoppo ventricolare destro, sono molto più soggettivi e, pertanto, potenzialmente fuorvianti. Segni elettrocardiografici di sovraccarico ventricolare destro di nuova insorgenza (inversione dell'onda T in V_1-V_4, aspetto QR in V_1, morfologia S1Q3T3 e blocco di branca destra completo o incompleto) possono essere di aiuto ma hanno una scarsa sensibilità[59,195-197]. Il cateterismo cardiaco destro consente di effettuare una valutazione diretta delle pressioni di riempimento ventricolare destro e della gittata cardiaca, ma non se ne raccomanda l'utilizzo routinario nella stratificazione del rischio dei pazienti con EP acuta.

In sintesi, nei pazienti con EP acuta la disfunzione ventricolare destra è correlata ad un rischio intermedio di mortalità a breve termine. La valutazione prognostica basata sui segni di disfunzione ventricolare destra è limitata dalla mancanza di criteri universalmente accettati, che in alcuni studi hanno incluso segni isolati di ipertensione polmonare.

Marker di danno miocardico

Troponina cardiaca

Studi autoptici su pazienti deceduti per EP massiva hanno documentato un infarto transmurale del VD in condizioni di normale pervietà delle arterie coronarie[198,199]. Alcuni studi osservazionali hanno riportato elevati livelli di troponina cardiaca in presenza di EP[189,193,200-207] che, seppur non imputabili esclusivamente a disfunzione del VD, sono risultati spesso associati ad una prognosi peggiore nei pazienti con EP[208] (Tabella C dell'Appendice).

In un primo studio, la prevalenza di un test della troponina T positivo (>0.1 ng/ml) è risultata dello 0-35% nei pazienti con EP non massiva e del 50% in quelli con EP submassiva o clinicamente massiva[202]. La positività al test della troponina T era correlata ad una mortalità intraospedaliera del 44% rispetto al 3% nel caso di test negativo [odds ratio (OR) 15.2; IC 95% 1.2-190.4]. In un altro studio, i livelli di troponina T e I sono risultati correlati sia alla mortalità intraospedaliera che ad un peggiore decorso clinico[204]. Un'aumentata mortalità intraospedaliera è stata anche riportata in pazienti normotesi con EP, adottando valori soglia ("cut-off") per la troponina T molto bassi (0.01 ng/ml) (OR 21.0; IC 95% 1.2-389.0)[206]. È preferibile ripetere i prelievi di sangue 6-12h dopo il ricovero, in quanto risultati inizialmente negativi possono successivamente divenire positivi con ovvie implicazioni prognostiche[206]. Un ulteriore studio derivato da un ampio trial di trattamento ha analizzato i dati di 458 pazienti consecutivi con EP submassiva, evidenziando livelli di troponina I, misurati entro 24 h dalla presentazione clinica, >0.5 ng/ml nel 13.5% dei casi. L'elevazione della troponina era associata ad un rischio di mortalità per tutte le cause 3.5 volte superiore ad un follow-up di 3 mesi (IC 95% 1.0-11.9)[201]. La prevalenza di livelli di troponina I >2.3 mg/l, indicativi di infarto miocardico acuto, era del 3.5% (IC 95% 2.0-5.6). Nella maggior parte degli studi, il VPP e il VPN di elevati livelli di troponina per la mortalità precoce correlata all'EP variano dal 12% al 44%, con un VPN molto alto (99-100%) indipendentemente dal metodo e dai valori di cut-off adottati. Una recente metanalisi ha confermato che elevate concentrazioni di troponina sono associate ad un'aumentata mortalità nei pazienti emodinamicamente stabili (OR 5.9; IC 95% 2.7-12.9)[208].

Nuovi marker di danno miocardico

Esistono alcune segnalazioni sul valore prognostico di altri marker biochimici di danno miocardico nell'EP acuta (Tabella C dell'Appendice). Recentemente, l'isoforma cardiaca della proteina di legame degli acidi grassi (*heart-type fatty acid binding protein*, H-FABP), un marker precoce di danno miocardico, è stata dimostrata essere superiore alla misurazione della troponina o della mioglobina nella stratificazione del rischio di EP al momento del ricovero. Livelli di H-FABP >6 ng/ml hanno mostrato un VPP e un VPN rispettivamente del 23-37% e 96-100% per la mortalità precoce correlata all'EP[209,210].

Marker di danno miocardico associati a disfunzione ventricolare destra

È stato dimostrato che la determinazione combinata di troponina e NT-proBNP conduce ad una stratificazione più accurata dei pazienti con EP normotesi (Tabella D dell'Appendice). La mortalità a 40 giorni correlata all'EP nel gruppo con elevati livelli di entrambi i marker è risultata >30%. I pazienti con elevazione del solo NT-proBNP hanno mostrato un tasso intermedio di mortalità (3.7%), mentre il riscontro di bassi livelli di entrambi i marker era indicativo di una buona prognosi a breve termine[189].

Un approccio alternativo consiste nell'associare il test della troponina all'indagine ecocardiografica. In uno studio livelli di troponina cardiaca I >0.1 ng/l in concomitanza di un rapporto VD/VS >0.9 all'ecocardiogramma hanno permesso di identificare un gruppo di pazienti con una mortalità per tutte le cause a 30 giorni del 38%[211]. Una funzione ventricolare destra conservata senza segni laboratoristici di danno miocardico è risultata invece indicativa di una prognosi eccellente (Tabella E dell'Appendice)[193,211,212].

Allo stato attuale, i dati disponibili non consentono di suggerire un determinato cut-off per i diversi marker da utilizzare nel processo decisionale terapeutico nei pazienti con EP a rischio non elevato. È in corso uno studio multicentrico randomizzato sul potenziale beneficio della terapia trombo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

litica nei pazienti normotesi con segni ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra e livelli alterati di troponina.

In sintesi, nei pazienti con EP la presenza di danno miocardico può essere rilevata mediante il test della troponina T o I. Nell'EP acuta un test positivo è correlato ad un rischio intermedio di mortalità a breve termine. La valutazione prognostica basata sui segni di danno miocardico è limitata dalla mancanza di criteri universalmente accettati. I nuovi marker di danno miocardico e la valutazione contemporanea dei marker di disfunzione ventricolare destra possono essere di ausilio nell'ulteriore stratificazione dei pazienti con EP acuta.

Marker di rischio aggiuntivi

Test di laboratorio clinici e di routine

Alcuni parametri che vengono raccolti durante la valutazione clinica e di laboratorio di routine hanno un significato prognostico nell'EP. Molti di essi sono correlati alla condizione preesistente e alle comorbilità di ciascun paziente anziché alla gravità dell'episodio indice di EP. Ad esempio, nel registro ICOPER, un'età >70 anni, la presenza di cancro, scompenso cardiaco congestizio e broncopneumopatia cronica ostruttiva sono stati riconosciuti come fattori prognostici[17]. Sono state valutate numerose altre caratteristiche cliniche e di laboratorio e sono stati proposti[169,213] e convalidati[214,215] diversi punteggi di rischio per la stratificazione prognostica, che utilizzano variabili cliniche e/o marker laboratoristici. Alcuni di essi hanno lo scopo di individuare i pazienti a basso rischio[169,214-216] per i quali potrebbe essere pianificata una dimissione precoce e un trattamento ambulatoriale, altri invece mirano ad individuare i pazienti ad alto rischio[193,206] che possono trarre beneficio da un trattamento più intensivo.

Il Geneva score utilizza un sistema a punteggio che prevede una scala fino a 8 punti e stabilisce sei fattori predittivi di decorso sfavorevole: 2 punti ciascuno per cancro e ipotensione (<100 mmHg); 1 punto ciascuno per scompenso cardiaco, pregressa TVP, ipossiemia arteriosa (PaO_2 <8 kPa) e riscontro ecografico di TVP[169]. Il sesso maschile, la presenza di tachicardia, ipotermia e deficit mentale e una ridotta saturazione dell'ossigeno sono stati anch'essi identificati come marker prognostici ed utilizzati in un modello clinico di valutazione del rischio[213]. In questo modello, vengono usate 11 variabili cliniche per generare un punteggio che suddivide i pazienti in cinque classi di rischio di mortalità per tutte le cause a 30 giorni, che vanno da un rischio molto basso ad un rischio molto alto (Tabella 12).

Nei pazienti con EP acuta una rilevanza prognostica significativa è stata riportata anche per elevati livelli di creatinina sierica[17,189]. Uno studio ha dimostrato che livelli di D-dimero <1500 μg/l presentano un VPN del 99% per la mortalità da ogni causa a 3 mesi[217].

Tabella 12. Predittori clinici di mortalità per tutte le cause a 30 giorni nei pazienti con embolia polmonare acuta.

Variabile	Punteggio
Età	1/anno
Sesso maschile	10
Cancro	30
Scompenso cardiaco	10
Patologia polmonare cronica	10
Frequenza cardiaca >110/min	20
Pressione arteriosa sistolica <100 mmHg	30
Frequenza respiratoria ≥30/min	20
Temperatura corporea <36°C	20
Disorientamento, apatia, stupore, coma	60
Saturazione di ossigeno <90%	20

Categorie di rischio (mortalità per tutte le cause a 30 giorni): classe I, punteggio <65 (0%); classe II, punteggio 66-85 (1%); classe III, punteggio 86-105 (3.1%); classe IV, punteggio 106-125 (10.4%); classe V, punteggio >125 (24.4%). Basso rischio = classi I e II (0-1%).
Dati tratti da Aujesky et al.[214].

In sintesi, numerose variabili desunte dalla valutazione clinica e dai test laboratoristici di routine sono correlate alla prognosi nell'EP acuta. La disamina dei fattori preesistenti di ciascun paziente può essere di aiuto nella stratificazione definitiva del rischio.

Strategie di valutazione prognostica

Contemporaneamente alla diagnosi di EP, è necessaria una valutazione prognostica ai fini della stratificazione del rischio e del processo decisionale terapeutico. Nei pazienti con EP, la stratificazione del rischio avviene per tappe successive, dapprima attraverso la valutazione clinica dello stato emodinamico e in seguito mediante l'ausilio dei test di laboratorio (Tabelle 4 e 5).

La diagnosi di EP a rischio elevato viene formulata in presenza di shock od ipotensione sistemica (definita come una pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o un calo pressorio di ≥40 mmHg per più di 15 min non secondario ad aritmia di nuova insorgenza, ipovolemia o sepsi) e rappresenta un'emergenza pericolosa che richiede uno specifico approccio gestionale[33,171].

Nei pazienti normotesi con EP a rischio non elevato, la presenza di marker di disfunzione ventricolare destra[173] e/o di danno miocardico[208] consente di identificare l'EP a rischio intermedio. È probabile che quei pazienti con EP a rischio intermedio che mostrino positività ad entrambi i marker siano a rischio più elevato rispetto ai pazienti con risultati discordanti. Sebbene sia stata riportata una mortalità a breve ter-

Raccomandazioni per la valutazione prognostica	Classe della raccomandazione	Livello di evidenza
• Si raccomanda di eseguire una prima stratificazione del rischio nei casi di EP sospetta e/o confermata sulla base della presenza di shock e ipotensione al fine di differenziare i pazienti a rischio elevato di mortalità precoce correlata all'EP da quelli a rischio non elevato	I	B
• Nei pazienti con EP a rischio non elevato, deve essere valutata l'opportunità di eseguire un'ulteriore stratificazione dei pazienti nelle categorie con EP a rischio basso o intermedio sulla base della presenza di marker ecografici o biochimici di disfunzione ventricolare destra e di danno miocardico	IIa	B

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

mine al di sopra del 30%, i dati disponibili non sono conclusivi[189,211].

I pazienti emodinamicamente stabili senza evidenza di disfunzione ventricolare destra o di danno miocardico rientrano nella categoria di EP a basso rischio. Un paziente con EP a rischio non elevato può essere classificato nella categoria di EP a basso rischio quando sia stato valutato almeno un marker di disfunzione miocardica o di danno miocardico.

I dati clinici e di laboratorio raccolti di routine possono avere delle implicazioni prognostiche nell'EP acuta quando vengono integrati in un punteggio ponderato (Tabella 12). Tale punteggio, che deve tenere conto anche della condizione preesistente e delle comorbilità del singolo paziente, può essere di ausilio nella pianificazione di una dimissione precoce e di un trattamento ambulatoriale nei pazienti con EP a basso rischio.

La distribuzione anatomica e il grado di occlusione embolica del letto vascolare polmonare possono essere valutati mediante angiografia (score di Miller e Walsh)[134,136], TC spirale (indice di ostruzione)[178] o scintigrafia polmonare[218]. Tuttavia, ai fini della stratificazione del rischio, lo studio della distribuzione anatomica è di minor rilevanza rispetto alla valutazione basata sulle conseguenze funzionali (emodinamiche) dell'EP e non è, quindi, attualmente raccomandato per scopi prognostici.

In sintesi, la valutazione dello stato emodinamico, dei segni di disfunzione ventricolare destra e di danno miocardico unitamente all'analisi dei fattori aggiuntivi relativi al singolo paziente sono utili per un'ottimale stratificazione del rischio.

Trattamento

Supporto emodinamico e respiratorio

L'insufficienza acuta del VD, alla quale fa seguito una ridotta portata sistemica, rappresenta la principale causa di decesso nei pazienti con EP a rischio elevato. Pertanto, la terapia di supporto è di vitale importanza nei pazienti con EP ed insufficienza del VD.

Alcune osservazioni sperimentali indicano che una marcata espansione della volemia può determinare un deterioramento della funzione ventricolare destra attraverso meccanismi riflessi e di franca distensione del VD che alterano la contrattilità[219]. D'altro canto, uno studio clinico di piccole dimensioni ha riportato un aumento dell'indice cardiaco da 1.6 a 2.0 l/min/m^2 dopo infusione di 500 ml di destrano in pazienti normotesi con EP e basso indice cardiaco[220]. Questi risultati suggeriscono che un'espansione della volemia, anche modesta, può indurre un aumento dell'indice cardiaco nei pazienti con EP, basso indice cardiaco e normali valori di pressione arteriosa.

L'isoproterenolo è un farmaco inotropo che determina vasodilatazione del circolo polmonare, i cui effetti favorevoli sono tuttavia spesso sovvertiti dalla vasodilatazione periferica, con conseguente ipotensione che può causare ipoperfusione del VD ed ischemia[221]. La noradrenalina sembra migliorare la funzione ventricolare destra mediante un effetto inotropo positivo diretto, incrementando al contempo la perfusione coronarica del VD attraverso la stimolazione di recettori alfa vascolari periferici, nonché promuovendo un aumento della pressione arteriosa sistemica. Non sono disponibili dati clinici sugli effetti della noradrenalina in pazienti con EP e il suo uso dovrebbe essere limitato ai soggetti ipotesi[222]. In una piccola coorte di pazienti ricoverati per EP in unità di terapia intensiva, la dobutamina ha determinato un aumento della gittata cardiaca ed un miglioramento del trasporto e dell'apporto tissutale di ossigeno senza alcuna variazione della PO_2 arteriosa[223]. In un altro studio condotto su 10 pazienti con EP, basso indice cardiaco e normale pressione arteriosa è stato osservato un aumento del 35% della gittata cardiaca in seguito ad infusione endovenosa di dobutamina a moderati dosaggi, senza modificazioni significative della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistemica o polmonare media[224]. Ne consegue che la dobutamina e/o la dopamina possono essere utilizzate nei pazienti con EP che presentino un basso indice cardiaco e una normale pressione arteriosa. Tuttavia, un aumento dell'indice cardiaco al di sopra dei valori fisiologici può comportare un peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione a causa di una ridistribuzione del flusso dai vasi totalmente o parzialmente occlusi verso quelli non occlusi[221,223]. L'adrenalina presenta gli stessi vantaggi della noradrenalina e della dobutamina ma, a differenza di quest'ultima, non induce vasodilatazione sistemica[221]. Sono stati riportati effetti benefici dell'adrenalina nei pazienti con EP e shock[225].

I vasodilatatori diminuiscono la pressione arteriosa polmonare e le resistenze polmonari vascolari nell'animale e, in misura minore, nei pazienti con EP[40,42]. Il limite principale di questi farmaci riguarda la mancanza di specificità per il circolo polmonare dopo somministrazione (endovenosa) sistemica, motivo per il quale possono essere impiegati per via inalatoria[226]. Secondo i dati di studi clinici di piccole dimensioni, nei pazienti con EP l'inalazione di ossido nitrico può migliorare la condizione emodinamica e gli scambi gassosi[227-229]. Esistono alcuni dati sulla prostaciclina inalata attraverso nebulizzazione nel trattamento dell'ipertensione polmonare secondaria ad EP[226,230,231].

Alcuni dati sperimentali preliminari indicano che il levosimendan può contribuire al ripristino dell'interazione tra VD e circolo polmonare nei pazienti con EP acuta, in quanto provoca vasodilatazione polmonare ed aumenta la contrattilità del VD[232].

Vi è un interesse crescente per l'utilizzo degli antagonisti dell'endotelina e degli inibitori della fosfodiesterasi-5 nel contesto dell'EP. Alcuni studi sperimentali hanno documentato un'attenuazione della gravità dell'ipertensione polmonare causata dall'EP massiva con gli antagonisti recettoriali dell'endotelina[233,234]. L'infusione di sildenafil ha anche rallentato l'aumento della pressione arteriosa polmonare nell'EP sperimentale[235,236].

L'ipossiemia e l'ipocapnia sono frequenti nei pazienti con EP, anche se nella maggior parte dei casi sono di entità moderata. La presenza di un forame ovale pervio può aggravare l'ipossiemia per effetto dello shunt che si verifica quando la pressione atriale destra eccede quella sinistra[177,237]. L'ipossiemia viene generalmente corretta con ossigeno in maschera nasale e solo raramente è necessaria la ventilazione meccanica. Il consumo di ossigeno deve essere ridotto al minimo con azioni atte ad abbassare la febbre e il livello di agitazione e con l'impiego della ventilazione meccanica nel caso di un eccessivo aumento del lavoro respiratorio. In quest'ultimo caso, bisogna prestare particolare attenzione a limitarne gli effetti sfavorevoli sotto il profilo emodinamico. Nei pazienti con EP massiva, infatti, la pressione intratoracica positiva indotta dalla ventilazione meccanica riduce il ritorno venoso e peggiora

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

lo scompenso del VD. Di conseguenza, occorre cautela nell'applicare la pressione positiva di fine espirazione, ricorrendo a bassi volumi correnti (circa 6 ml/kg di peso corporeo) allo scopo di mantenere una pressione di "plateau" a fine inspirazione al di sotto di 30 cm H_2O[238].

In sintesi, nei pazienti con EP sospetta o confermata associata a shock od ipotensione è necessario il supporto emodinamico e respiratorio.

Terapia trombolitica

È stato ampiamente documentato in trial randomizzati che la terapia trombolitica determina una risoluzione più rapida dell'ostruzione tromboembolica ed esercita effetti benefici sui parametri emodinamici[175,218,239-244]. In uno dei primi studi è stato osservato un aumento dell'80% dell'indice cardiaco ed una riduzione del 40% della pressione arteriosa polmonare dopo 72h dalla somministrazione di streptochinasi[245]. Nello studio PAIMS 2 (Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2), sulla base dei controlli angiografici seriati, 100 mg di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA) hanno comportato, al termine delle 2h di infusione, una diminuzione dell'ostruzione vascolare del 12%, mentre nessuna riduzione era stata osservata nei soggetti che avevano ricevuto eparina[239]. Gli effetti dell'rtPA si traducevano in una riduzione del 30% della pressione arteriosa polmonare media e in un aumento del 15% dell'indice cardiaco. Uno degli studi più ampi sulla terapia trombolitica ha documentato una riduzione significativa dell'area telediastolica del VD all'indagine ecocardiografica 3h dopo la somministrazione di rtPA[175].

Per quanto riguarda il confronto fra diversi farmaci trombolitici, nello Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (USPET) l'urochinasi e la streptochinasi hanno mostrato una pari efficacia al termine di 12-24h di infusione[246]. In studi randomizzati più recenti[247,248], 100 mg di rtPA in 2h hanno determinato un miglioramento emodinamico ed angiografico più rapido rispetto ad una dose di urochinasi di 4400 UI/kg/h somministrata in 12-24h, anche se tale differenza non era più dimostrabile alla fine dell'infusione di urochinasi. Allo stesso modo, un'infusione di rtPA in 2h è risultata più efficace rispetto ad un'infusione di streptochinasi di 100 000 UI/h in 12h, ma nessuna differenza era riscontrabile quando la medesima dose di streptochinasi veniva somministrata in 2h[249,250]. Inoltre, due studi che hanno messo a confronto l'infusione di 100 mg di rtPA in 2h con un regime di infusione rapida (15 min) di 0.6 mg/kg di rtPA hanno riportato una tendenza non significativa per l'infusione in 2h in relazione sia ad un miglioramento più rapido che ad un'aumentata incidenza di emorragie maggiori[251,252]. L'infusione locale di rtPA (a dosaggio ridotto) mediante l'introduzione di un catetere nell'arteria polmonare non fornisce alcun vantaggio rispetto alla trombolisi sistemica per via endovenosa[253], e deve essere possibilmente evitata in quanto comporta un aumento del rischio emorragico nella sede di puntura venosa.

I regimi approvati di terapia trombolitica con streptochinasi, urochinasi e rtPA sono riportati nella Tabella 13. Risultati emodinamici soddisfacenti sono stati ottenuti con iniezioni di reteplase in doppio bolo di 10 U a 30 min di distanza l'una dall'altra[254]. Dati preliminari non controllati sembrano supportare l'efficacia e la sicurezza del tenecteplase nell'EP acuta[255]. L'eparina non deve essere somministrata in concomitanza con la streptochinasi o l'urochinasi, ma può essere associata all'alteplase.

Tabella 13. Schemi terapeutici raccomandati per il trattamento dell'embolia polmonare con farmaci trombolitici.

Streptochinasi	Dose di carico 250 000 UI in 30 min, seguita da 100 000 UI/h in 12-24h Regime accelerato: 1.5 milioni UI in 2h
Urochinasi	Dose di carico 4400 UI/kg in 10 min, seguita da 4400 UI/kg/h in 12-24h Regime accelerato: 3 milioni UI in 2h
rtPA	100 mg in 2h oppure 0.6 mg/kg in 15 min (dose massima 50 mg)

rtPA = attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante.

Nel complesso, sulla base dei reperti ecocardiografici e clinici che documentano un miglioramento entro le prime 36h, circa il 92% dei pazienti rispondono alla terapia trombolitica[256]. Il beneficio maggiore è riscontrato quando il trattamento viene iniziato entro 48h dall'insorgenza dei sintomi[243], ma la terapia trombolitica può rivelarsi ugualmente utile nei pazienti con sintomatologia insorta da 6-14 giorni[257].

Rispetto al trattamento con eparina, i benefici della terapia trombolitica in termini emodinamici, per quanto immediati, sembrano circoscritti ai primi giorni. Dopo 1 settimana, infatti, non sono state documentate differenze tra i pazienti trattati con il trombolitico e quelli trattati con eparina relativamente alla gravità dell'ostruzione vascolare[218,239] e alla risoluzione della disfunzione ventricolare destra[258].

La terapia trombolitica comporta un significativo rischio emorragico, specie in presenza di condizioni predisponenti e comorbilità. Una sintesi dei risultati derivati da studi randomizzati[218,239,241,247,248,252,253,259-261] ha evidenziato un'incidenza cumulativa di sanguinamento maggiore del 13% e un'incidenza di emorragie intracraniche/fatali dell'1.8%. Nella maggior parte dei trial più recenti, i casi di emorragia potenzialmente fatale sono stati meno numerosi, cosa che sembra concordare con l'osservazione secondo cui l'incidenza di emorragie correlate alla terapia trombolitica è più bassa quando vengano utilizzati test di imaging non invasivi per confermare la presenza di EP[262], un approccio questo che viene adottato sempre più spesso negli ultimi 10 anni.

È difficile fare una valutazione degli effetti complessivi della terapia trombolitica sull'outcome clinico dei pazienti con EP. Con l'eccezione di un caso[259], gli studi sulla trombolisi non avevano lo scopo di analizzare gli obiettivi clinici. Nel soppesare il rischio emorragico rispetto ai potenziali benefici clinici della terapia trombolitica, è importante tenere presente la storia naturale e la prognosi dell'EP a rischio elevato, intermedio e basso. A tal riguardo, le controindicazioni alla trombolisi ritenute assolute in caso di infarto miocardico acuto, ad esempio un intervento chirurgico nei 3 mesi precedenti o un'emorragia gastrointestinale nell'ultimo mese (Tabella 14), possono essere considerate relative in un paziente con EP minacciosa a rischio elevato.

In sintesi, fatte salve pochissime controindicazioni assolute, la terapia trombolitica è il trattamento di scelta nei pazienti con EP a rischio elevato che presentino shock cardiogeno e/o ipotensione persistente. L'uso routinario della trombolisi non è raccomandato nei pazienti con EP a rischio non elevato, ma può essere tenuto in considerazione in pazienti selezionati con EP a rischio intermedio e dopo aver valutato attentamente tutte quelle condizioni che possono comportare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella 14. Controindicazioni alla terapia trombolitica.

Controindicazioni assolute[a]
Ictus emorragico o di origine sconosciuta
Ictus ischemico nei 6 mesi precedenti
Tumore o danno al sistema nervoso centrale
Recente trauma maggiore/intervento chirurgico/danno cerebrale (nelle precedenti 3 settimane)
Emorragia gastrointestinale nell'ultimo mese
Emorragia nota
Controindicazioni relative
Attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti
Terapia anticoagulante orale
Gravidanza o entro 1 mese postpartum
Puntura di vasi non comprimibili
Rianimazione cardiopolmonare traumatica
Ipertensione refrattaria (pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg)
Epatopatia avanzata
Endocardite infettiva
Ulcera peptica attiva

[a]le controindicazioni alla trombolisi ritenute assolute, ad esempio in caso di infarto miocardico acuto, possono essere considerate relative in un paziente con EP minacciosa a rischio elevato.
Tratta da Van de Werf et al.[263].

un aumento del rischio emorragico. La terapia trombolitica non deve essere utilizzata nei pazienti con EP a basso rischio.

Embolectomia polmonare chirurgica

Alcuni decenni prima dell'introduzione della terapia medica per l'EP, il primo intervento riuscito di embolectomia polmonare chirurgica è stato eseguito nel 1924[264]. Per molto tempo l'embolectomia polmonare ha rappresentato una rara operazione di salvataggio e pochi erano i dati disponibili sulla sua efficacia e sicurezza. Di recente, tuttavia, in alcuni centri sono cominciati ad affiorare degli approcci terapeutici multidisciplinari all'EP che coinvolgono la figura del cardiochirurgo[265,266].

Abitualmente, l'embolectomia polmonare è stata riservata a quei pazienti con EP che richiedevano rianimazione cardiopolmonare, così come ai soggetti con controindicazioni o non rispondenti alla terapia trombolitica o che presentavano un forame ovale pervio e trombi intracardiaci[256,265]. In situazioni critiche possono essere utili i sistemi portatili di assistenza extracorporea con incannulazione percutanea dei vasi femorali, che stimolano la circolazione e l'ossigenazione e consentono, così, di guadagnare tempo per formulare una diagnosi conclusiva[267-269]. In una casistica, l'embolectomia polmonare è stata eseguita anche in pazienti con EP e disfunzione ventricolare destra non complicata da ipotensione o shock[270].

Nelle strutture con routinari programmi di cardiochirurgia, l'embolectomia polmonare è un intervento semplice. Dopo rapida induzione dell'anestesia, viene effettuata una sternotomia mediana ed istituito un bypass cardiopolmonare in normotermia. A meno che non siano presenti trombi intracardiaci o un forame ovale pervio, devono essere evitati il clampaggio aortico e l'arresto cardiaco mediante cardioplegia[266,270]. Gli emboli sono rimossi lungo un'incisione longitudinale del tronco dell'arteria polmonare o generalmente mediante arteriotomia dell'arteria polmonare destra, utilizzando strumenti di presa maneggevoli e non occludenti sotto visione diretta. Nel postoperatorio possono rendersi necessari periodi prolungati di bypass cardiopolmonare e svezzamento fino al ripristino della funzione del VD. Nei pazienti sottoposti a terapia trombolitica in fase preoperatoria l'evenienza di emorragia può essere problematica, anche se una pregressa trombolisi non costituisce una controindicazione all'embolectomia chirurgica[270]. Rimane dibattuto se l'intervento debba essere eseguito in combinazione con il posizionamento di un filtro all'interno della vena cava inferiore.

In passato i risultati ottenuti con l'embolectomia polmonare si erano rivelati deludenti per l'elevata incidenza di mortalità precoce[271-273]. In seguito all'ampliamento dello spettro delle indicazioni all'embolectomia nei pazienti con disfunzione ventricolare destra non complicata da shock grave, è stata riportata un'incidenza di mortalità precoce del 6-8%[256,266,270].

I pazienti con pregressa dispnea di lunga durata e grave ipertensione polmonare che manifestano un episodio di EP acuta è probabile che siano affetti da CTEPH. Questa tipologia di pazienti non deve essere sottoposta ad embolectomia, ma necessita di un intervento di endarterectomia polmonare da eseguirsi presso centri specializzati[274].

In sintesi, grazie alle attuali tecniche chirurgiche, l'embolectomia polmonare è divenuta una valida alternativa terapeutica per i pazienti con EP a rischio elevato, nei quali la terapia trombolitica è assolutamente controindicata o non ha avuto successo.

Embolectomia e frammentazione con catetere per via percutanea

In alcuni pazienti critici con EP a rischio elevato, le tecniche percutanee impiegate per riaprire il tronco polmonare parzialmente occluso o le arterie polmonari principali possono essere un'opzione salvavita[275,276]. Per quanto le evidenze disponibili derivino solo da casi clinici o piccole casistiche, queste procedure possono essere eseguite in alternativa alla trombolisi quando questa sia assolutamente controindicata o come terapia aggiuntiva nel caso la trombolisi non abbia portato ad un miglioramento delle condizioni emodinamiche o ancora in alternativa all'intervento chirurgico quando non sia possibile istituire nell'immediato un bypass cardiopolmonare.

Il filtro di Greenfield per l'embolectomia chirurgica fu introdotto nel 1969[277] ed è l'unico dispositivo approvato dalla Food and Drug Administration. A partire dalla fine degli anni '80 sono stati compiuti molteplici progressi nella tecnica di frammentazione e dissoluzione dei trombi mediante cateteri cardiaci tradizionali[275] o cateteri specifici per l'arteria polmonare dotati di meccanismi di rotazione e frantumazione[278]. Con gli attuali dispositivi sono stati riportati risultati più o meno soddisfacenti, ma nessuna sperimentazione ne ha mai valutato in maniera rigorosa l'utilizzo.

Il posizionamento di alcuni di questi dispositivi all'interno delle arterie polmonari (introdotti mediante cateteri guida da 6-11F) richiede una certa abilità, soprattutto nel caso di un'ostruzione dell'arteria polmonare destra. Le procedure con catetere devono essere eseguite solo nelle arterie principali, in quanto la frammentazione all'interno dei rami secondari risulta di scarsa utilità e, al contrario, potrebbe danneggiare strutture più delicate con il rischio di perforarle[279].

In caso di successo della frammentazione del trombo, il miglioramento delle condizioni emodinamiche può essere sorprendente. È fondamentale che la procedura sia terminata non appena si riscontri un miglioramento emodinamico,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

indipendentemente dal risultato angiografico, poiché ad una variazione anche di lieve entità all'esame angiografico può corrispondere invece un sostanziale incremento del flusso sanguigno polmonare.

Le complicanze correlate alla procedura percutanea sono costituite da danno locale nella sede di puntura, generalmente a livello della vena femorale, da perforazione delle strutture cardiache, da tamponamento cardiaco e da reazione al mezzo di contrasto; il flusso sanguigno nel distretto iliaco-cavale può essere valutato mediante angiografia, ma l'occlusione determinata da trombi residui rappresenta raramente un problema.

In sintesi, l'embolectomia o la frammentazione con catetere di trombi polmonari prossimali può essere ritenuta un'alternativa all'intervento chirurgico nei pazienti con EP a rischio elevato nel caso in cui la terapia trombolitica sia assolutamente controindicata o non abbia avuto successo.

Terapia anticoagulante iniziale

La terapia anticoagulante riveste un ruolo centrale nella gestione dei pazienti con EP. La necessità di un'anticoagulazione immediata in questi pazienti è stata sancita da un classico studio clinico che risale agli anni '60, nel quale è stato dimostrato il beneficio della somministrazione di eparina non frazionata rispetto all'assenza di trattamento[280]. La terapia anticoagulante iniziale ha lo scopo di prevenire i casi di decesso e le recidive a fronte di un tasso accettabile di complicanze emorragiche.

Una rapida anticoagulazione può essere ottenuta unicamente tramite somministrazione per via parenterale, ad esempio con eparina non frazionata per via endovenosa ed eparina a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux per via sottocutanea[281]. In considerazione dell'incidenza elevata di mortalità nei pazienti non trattati, occorre valutare l'opportunità di istituire la terapia anticoagulante nei pazienti con sospetta EP che sono in attesa della conferma definitiva della diagnosi.

La terapia con anticoagulanti per via parenterale viene solitamente accompagnata dalla somministrazione orale di antagonisti della vitamina K (AVK). La necessità di un ciclo iniziale di eparina in aggiunta agli AVK, rispetto ad un trattamento iniziale con soli AVK, trova fondamento in uno studio randomizzato controllato che ha evidenziato un'incidenza di recidive tromboemboliche 3 volte superiore nei pazienti che avevano ricevuto solo gli AVK[282]. Qualora venga somministrata eparina non frazionata, sono preferibili dosaggi adeguati al peso corporeo, anziché dosaggi fissi, con un bolo di 80 U/kg seguito da un'infusione di 18 U/kg/h[283]. I successivi adeguamenti posologici devono far riferimento ai nomogrammi basati sul tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) al fine di conseguire e mantenere un allungamento dell'aPTT (1.5 e 2.5 volte rispetto ai valori di controllo) a livelli terapeutici di eparina (Tabella 15). La misurazione dell'aPTT deve essere eseguita 4-6h dopo il bolo e 3h dopo ogni aggiustamento posologico oppure 1 volta al giorno dopo il raggiungimento dei valori terapeutici.

Bisogna sottolineare che l'aPTT non è un indicatore fedele dell'intensità dell'effetto anticoagulante dell'eparina. Pertanto, anche se il rapporto di aPTT è al di sotto del range terapeutico, non occorre aumentare la velocità di infusione al di sopra di 1667 U/h (pari a 40 000 U/die) quando i livelli plasmatici di eparina, misurati come attività anti-fattore Xa, sono pari a 0.35 UI/ml[284].

Nei pazienti con insufficienza renale l'EBPM deve essere somministrata con cautela e richiede l'aggiustamento del dosaggio in base ai livelli di attività anti-Xa. L'eparina non frazionata per via endovenosa costituisce il trattamento anticoagulante di scelta sia nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), in quanto viene eliminata per via extrarenale, sia nei pazienti ad alto rischio emorragico, in quanto il suo effetto anticoagulante può essere rapidamente neutralizzato. In tutti gli altri casi di EP acuta, l'eparina non frazionata può essere sostituita con l'EBPM per via sottocutanea a dosaggi aggiustati per il peso corporeo senza necessità di monitoraggio.

Alcuni studi hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza delle EPBM rispetto a quelle dell'eparina non frazionata. Una metanalisi[294], che ha incluso gli studi più ampi per un totale di 1951 pazienti con EP sintomatica a rischio non elevato o con EP silente associata a TVP sintomatica[285-293], ha evidenziato che alla fine del trattamento (5-14 giorni) le EBPM hanno dimostrato la stessa efficacia in termini di recidive tromboemboliche (OR 0.63; IC 95% 0.33-1.18) e la stessa sicurezza in termini di sanguinamento maggiore (OR 0.67; IC 95% 0.36-1.27) dell'eparina non frazionata. La mortalità per tutte le cause è risultata simile nei due gruppi (OR 1.20; IC 95% 0.59-2.45).

Le EBPM attualmente raccomandate per il trattamento dell'EP acuta sono elencate nella Tabella 16. Altre EBPM, approvate per il trattamento della TVP, sono talvolta utilizzate anche per l'EP. L'uso delle EBPM non può essere raccomandato nei pazienti con EP a rischio elevato ed emodinamicamente instabili, in quanto questa categoria è stata esclusa da tutti gli studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci nell'EP. Il dosaggio routinario dell'attività anti-Xa non è necessario nei pazienti che ricevono EBPM, ma deve essere tenuto in considerazione in presenza di insufficienza renale grave o durante la gravidanza[295]. I prelievi per la determinazione dell'attività anti-Xa vanno generalmente eseguiti 4h dopo l'iniezione del mattino, quando vengono raggiunti i livelli di picco. Per quanto non esistano

Tabella 15. Aggiustamento posologico dell'eparina non frazionata per via endovenosa in base al tempo di tromboplastina parziale attivato.

Tempo di tromboplastina parziale attivato	Aggiustamento posologico
<35 s (<1.2 volte i valori di controllo)	Bolo di 80 U/kg, quindi aumentare la velocità di infusione di 4 U/kg/h
35-45 s (1.2-1.5 volte i valori di controllo)	Bolo di 40 U/kg, quindi aumentare la velocità di infusione di 2 U/kg/h
46-70 s (1.5-2.3 volte i valori di controllo)	Nessuno
71-90 s (2.3-3.0 volte i valori di controllo)	Diminuire la velocità di infusione di 2 U/kg/h
>90 s (>3.0 volte i valori di controllo)	Sospendere l'infusione per 1h, quindi diminuire la velocità di infusione di 3 U/kg/h

Dati tratti da Raschke et al.[283].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella 16. Regimi di somministrazione per via sottocutanea dell'eparina a basso peso molecolare e del fondaparinux attualmente approvati per il trattamento dell'embolia polmonare.

	Dosaggio	Intervallo
Enoxaparina	1.0 mg/kg o 1.5 mg/kg[a]	Ogni 12h 1 volta al giorno[a]
Tinzaparina	175 U/kg	1 volta al giorno
Fondaparinux	5 mg (<50 kg di peso corporeo) 7.5 mg (50-100 kg di peso corporeo) 10 mg (>100 kg di peso corporeo)	1 volta al giorno

Nei pazienti neoplastici è approvato l'uso della dalteparina per il trattamento protratto del tromboembolismo venoso sintomatico (trombosi venosa profonda prossimale e/o embolia polmonare) ad una dose giornaliera iniziale di 200 U/kg per via sottocutanea (per maggiori dettagli vedi la scheda del farmaco).
[a]per il trattamento intraospedaliero dei pazienti con embolia polmonare, negli Stati Uniti e in alcuni paesi europei è approvato l'uso dell'enoxaparina per via sottocutanea alla dose giornaliera di 1.5 mg/kg.

ferme raccomandazioni, i valori ottimali suggeriti di anti-Xa sono 0.6-1.0 UI/ml in caso di due somministrazioni giornaliere e 1.0-2.0 UI/ml in caso di somministrazione unica[295].

A causa del rischio di trombocitopenia da eparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT), durante il trattamento con eparina non frazionata o EBPM è necessario il monitoraggio della conta piastrinica (vedi il paragrafo "Condizioni particolari").

La somministrazione sottocutanea di fondaparinux, un inibitore selettivo del fattore Xa, a dosi aggiustate senza monitoraggio di laboratorio costituisce una valida alternativa alle EBPM. L'emivita plasmatica del fondaparinux è di 15-20h e questo rende possibile la monosomministrazione giornaliera. Uno studio in aperto, che ha arruolato 2213 pazienti con EP acuta e nessuna indicazione alla terapia trombolitica, ha riportato che il fondaparinux a dosi fisse o aggiustate per il peso corporeo era associato ad un'incidenza di recidive tromboemboliche (3.8 vs 5.0% a 3 mesi) simile a quella riscontrata con l'eparina non frazionata per via endovenosa[296]. Non essendo stato documentato alcun caso di HIT correlato al fondaparinux, quando viene utilizzato questo farmaco non è necessario il monitoraggio della conta piastrinica. Il fondaparinux è controindicato in presenza di grave insufficienza renale con clearance della creatinina <20 ml/min.

Il trattamento anticoagulante con eparina non frazionata, EBPM o fondaparinux deve essere proseguito per almeno 5 giorni. Due trial clinici randomizzati, che hanno incluso pazienti con TVP prossimale, hanno dimostrato che l'eparina non frazionata somministrata per 5-7 giorni ha la stessa efficacia di una somministrazione protratta per 10-14 giorni, purché sia seguita da adeguata terapia anticoagulante a lungo termine[297,298]. Il trattamento concomitante con gli AVK deve essere iniziato quanto prima possibile, preferibilmente lo stesso giorno in cui viene istituita la terapia eparinica. La somministrazione di anticoagulanti per via parenterale deve essere interrotta al raggiungimento di un *international normalized ratio* (INR) tra 2.0 e 3.0 per almeno 2 giorni consecutivi. Nel caso del warfarin, è preferibile una dose iniziale di 5 o 7.5 mg rispetto a dosaggi più elevati. Due studi condotti su pazienti ospedalizzati hanno mostrato che una dose iniziale di warfarin di 5 mg si associa ad un grado meno spiccato di anticoagulazione rispetto ad una dose di 10 mg. Nel complesso, questi dati indicano che il warfarin può essere generalmente somministrato ad una dose iniziale di 10 mg nei pazienti più giovani (<60 anni) o comunque ambulatoriali e ad una dose iniziale di 5 mg in quelli più anziani od ospedalizzati. Le dosi successive devono essere aggiustate per mantenere l'INR ad un valore "target" di 2.5 (range compreso tra 2.0 e 3.0).

Non esistono dati a supporto di un effetto positivo dell'immobilizzazione sull'evoluzione clinica dei pazienti con EP. In effetti, la maggior parte delle evidenze riguardano pazienti con TVP, nei quali recenti studi hanno riportato un'incidenza analoga di nuovi casi di EP alla scintigrafia polmonare di controllo con la deambulazione precoce e la compressione degli arti inferiori da una parte e con l'immobilizzazione dall'altra[299-301]. Una rassegna Cochrane, che ha riunito i risultati degli studi più recenti, ha rilevato che l'uso della calza elastica riduce notevolmente l'incidenza cumulativa della sindrome post-trombotica nei pazienti con TVP prossimale a 2 anni dall'evento indice (OR 0.3; IC 95% 0.2-0.5)[302].

Alcune recenti indagini hanno esplorato la possibilità del trattamento ambulatoriale (domiciliare) dei pazienti con EP, ma nessuna di esse ha specificamente randomizzato i pazienti con EP acuta al trattamento intraospedaliero o a quello domiciliare. È presumibile che tale approccio possa essere riservato a pazienti selezionati con EP a basso rischio.

Per il trattamento iniziale del TEV, gli anticoagulanti ad azione rapida possono essere sostituiti dai farmaci parenterali. Attualmente sono in via di valutazione diversi nuovi anticoagulanti orali, in particolare gli inibitori del fattore Xa e IIa, che non richiedono il monitoraggio di laboratorio.

In sintesi, la terapia anticoagulante con eparina non frazionata, EBPM o fondaparinux deve essere iniziata senza indugio nei pazienti con EP confermata e in quelli con probabilità clinica elevata o intermedia di EP anche se è ancora in corso il procedimento diagnostico. Ad eccezione dei pazienti ad elevato rischio emorragico o con insufficienza renale grave, per il trattamento iniziale devono essere privilegiate le EBPM o il fondaparinux per via sottocutanea rispetto all'eparina non frazionata per via endovenosa.

Strategie terapeutiche

Embolia polmonare a rischio elevato

I pazienti con EP complicata da shock od ipotensione (in precedenza classificati come affetti da EP "clinicamente massiva") presentano un elevato rischio di mortalità intraospedaliera, specie nelle prime ore successive al ricovero[303]. In questa categoria di pazienti la terapia anticoagulante iniziale da prediligere è l'eparina non frazionata per via endovenosa, in quanto le EBPM e il fondaparinux non sono stati convalidati nel contesto di stati ipotensivi e di shock. Ad oggi, solamente uno studio randomizzato di piccole dimensioni ha valutato nello specifico i benefici della trombolisi (streptochinasi) rispetto a quelli dell'eparina nell'EP a rischio elevato[199]. Un insieme di dati derivati da cinque trial che hanno arruolato pazienti con EP a rischio elevato sembra indicare una riduzione significativa della mortalità e delle recidive di EP dopo terapia trombolitica (Tabella 17)[139]. Pertanto, in assenza di controindicazioni assolute, i pazienti con EP a rischio elevato devono essere sottoposti a terapia trombolitica. I risultati di studi non controllati suggeriscono anche che la trombolisi può rappre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella 17. Metanalisi di studi sulla terapia trombolitica nei pazienti con embolia polmonare.

	Studi che hanno incluso i pazienti con EP massiva			Studi che hanno escluso i pazienti con EP massiva		
	Trombolisi (n/N)	Eparina (n/N)	Odds ratio (IC 95%)	Trombolisi (n/N)	Eparina (n/N)	Odds ratio (IC 95%)
EP recidivante o morte	12/128 (9.4%)	24/126 (19.0%)	0.45 (0.22-0.92)	13/246 (5.3%)	12/248 (4.8%)	1.07 (0.50-2.30)
EP recidivante	5/128 (3.9%)	9/126 (7.1%)	0.61 (0.23-1.62)	5/246 (2.0%)	7/248 (2.8%)	0.76 (0.28-2.08)
Morte	8/128 (6.2%)	16/126 (12.7%)	0.47 (0.20-1.10)	8/246 (3.3%)	6/248 (2.4%)	1.16 (0.44-3.05)
Sanguinamento maggiore	28/128 (21.9%)	15/126 (11.9%)	1.98 (1.00-3.92)	6/246 (2.4%)	8/248 (3.2%)	0.67 (0.24-1.86)

EP = embolia polmonare; IC = intervallo di confidenza; n = numero dei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint dello studio; N = numero totale dei pazienti.
Adattata da Wan et al.[139].

sentare un'efficace e sicura alternativa all'intervento chirurgico nei pazienti con EP che presentano trombi flottanti nel cuore destro[304,305].

Nei pazienti con controindicazioni assolute alla trombolisi o nei quali non si assista ad un miglioramento emodinamico mediante terapia trombolitica, il trattamento di scelta è costituito dall'embolectomia chirurgica. Qualora questa non fosse immediatamente disponibile, possono essere prese in considerazione l'embolectomia o la frammentazione del trombo con catetere, anche se l'efficacia e la sicurezza di queste procedure non sono state documentate in maniera adeguata.

Embolia polmonare a rischio non elevato

Solitamente, i pazienti normotesi con EP a rischio non elevato hanno una prognosi a breve termine favorevole. Nella maggior parte dei casi di EP acuta a rischio non elevato non complicata da insufficienza renale grave, il trattamento di scelta è costituito dalle EBPM o dal fondaparinux per via sottocutanea a dosaggi adattati per il peso corporeo, che non richiedono monitoraggio di laboratorio. Un insieme di dati derivati da sei studi non ha evidenziato alcun beneficio clinico della terapia trombolitica in questa categoria di pazienti (Tabella 17)[139].

Raccomandazioni per il trattamento acuto	Classe della raccomandazione	Livello di evidenza
EP a rischio elevato		
• La terapia anticoagulante con eparina non frazionata deve essere iniziata immediatamente nei pazienti con EP a rischio elevato	I	A
• L'ipotensione sistemica deve essere corretta al fine di prevenire la progressione verso l'insufficienza del ventricolo destro o il decesso a causa della presenza di EP	I	C
• I farmaci vasocostrittori sono raccomandati nei pazienti ipotesi con EP	I	C
• La dobutamina e la dopamina possono essere utilizzate nei pazienti con EP, bassa gittata cardiaca e normale pressione arteriosa	IIa	B
• Non è raccomandato un eccessivo carico idrico	III	B
• Nei pazienti con ipossiemia deve essere somministrato l'ossigeno	I	C
• La terapia trombolitica deve essere somministrata nei pazienti con EP a rischio elevato che presentano shock cardiogeno e/o ipotensione arteriosa persistente	I	A
• L'embolectomia polmonare chirurgica rappresenta un'alternativa terapeutica raccomandata nei pazienti con EP a rischio elevato con controindicazioni assolute alla trombolisi o nei quali la terapia trombolitica non ha avuto successo	I	C
• L'embolectomia e la frammentazione con catetere possono essere considerate in alternativa all'intervento chirurgico nei pazienti ad alto rischio con controindicazioni assolute alla trombolisi o nei quali la terapia trombolitica non ha avuto successo	IIb	C
EP a rischio non elevato		
• La terapia anticoagulante deve essere iniziata immediatamente nei pazienti con probabilità clinica alta o intermedia di EP anche se è ancora in corso il procedimento diagnostico	I	C
• Le EBPM e il fondaparinux rappresentano il trattamento iniziale raccomandato nella maggioranza dei pazienti con EP a rischio non elevato	I	A
• Nei pazienti ad elevato rischio emorragico e in quelli con insufficienza renale grave, come terapia iniziale è raccomandata l'eparina non frazionata con lo scopo di raggiungere un aPTT compreso tra 1.5 e 2.5 volte i valori di controllo	I	C
• Il trattamento iniziale con eparina non frazionata, EBPM o fondaparinux deve essere proseguito per almeno 5 giorni e	I	A
può essere sostituito con gli antagonisti della vitamina K solo dopo il conseguimento di valori di INR tra 2 e 3 per almeno 2 giorni consecutivi	I	C
• Non è raccomandato l'impiego routinario della terapia trombolitica nei pazienti con EP a rischio non elevato, ma può essere tenuto in considerazione in determinati pazienti con EP a rischio intermedio	IIb	B
• La terapia trombolitica non deve essere somministrata nei pazienti con EP a basso rischio	III	B

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

L'*EP a rischio intermedio* definisce una categoria di pazienti in apparenti condizioni di stabilità emodinamica al momento del ricovero, ma con segni di disfunzione ventricolare destra e/o danno miocardico. Un recente trial ha randomizzato 256 pazienti con EP a rischio intermedio, senza controindicazioni relative alla trombolisi (Tabella 14), al trattamento con eparina o rtPA[259]. L'obiettivo primario composito, costituito da mortalità intraospedaliera e aggravamento del quadro clinico con conseguente intensificazione della terapia, è risultato significativamente ridotto nel gruppo sottoposto a trombolisi rispetto al gruppo trattato con eparina. Tale differenza era attribuibile al fatto che, durante l'ospedalizzazione, il gruppo assegnato ad eparina ha richiesto più frequentemente il ricorso alla terapia trombolitica di prevenzione secondaria (in emergenza). L'uso della trombolisi, invece, non ha esercitato alcuna influenza sull'incidenza complessiva della mortalità. Ne deriva che, in determinati pazienti con EP a rischio intermedio, il rapporto rischio-beneficio della trombolisi può essere favorevole, specie in quelli che non presentano un elevato rischio emorragico (Tabella 14). È stato avviato un ampio studio multinazionale europeo volto a risolvere la controversia esistente su quale sia il trattamento più appropriato in questo gruppo di pazienti.

L'*EP a basso rischio* definisce una categoria di pazienti che non presentano fattori di rischio primari correlati all'EP e per i quali può essere pianificata una dimissione precoce a condizione di poter fornire un'assistenza ambulatoriale e una terapia anticoagulante adeguate. Dovranno essere sempre presi in considerazione sia i fattori di rischio preesistenti ed aspecifici del singolo paziente sia il rischio emorragico.

Terapia anticoagulante a lungo termine e profilassi secondaria

Nei pazienti con EP la terapia anticoagulante a lungo termine ha lo scopo di prevenire le recidive fatali e non fatali di TEV. Nella maggioranza dei casi vengono utilizzati gli AVK, mentre le EBPM rappresentano un'alternativa efficace e sicura agli AVK per i pazienti neoplastici[306,307]. Gli AVK devono essere somministrati a dosi atte a mantenere un INR "target" di 2.5 (range 2.0-3.0).

Quasi tutti gli studi sulla terapia anticoagulante a lungo termine per il TEV hanno incluso pazienti colpiti da TVP, e solamente uno studio ha valutato specificamente i pazienti con EP[308]. Ciononostante, le implicazioni terapeutiche della TVP e dell'EP sono molto simili, differenziandosi principalmente per il fatto che gli eventi recidivanti hanno una probabilità 3 volte superiore di essere costituiti da EP dopo un episodio iniziale di EP che non dopo un episodio iniziale di TVP[10].

La necessità di una terapia anticoagulante a lungo termine in caso di TEV è supportata da tre ordini di evidenze che derivano da trial randomizzati. Uno di questi studi ha riportato un'incidenza del 20% di estensione e/o recidiva a 3 mesi nei pazienti sintomatici con trombosi venosa del polpaccio che non erano stati sottoposti a trattamento anticoagulante a lungo termine[309]. Un altro studio ha dimostrato che l'eparina non frazionata somministrata a basse dosi in alternativa agli AVK non è efficace nei pazienti con TVP prossimale[310]. In altri studi, un trattamento di breve durata di 4-6 settimane ha comportato un aumento dell'incidenza di recidive rispetto ad una classica terapia della durata di 3-6 mesi[311,312].

Gli studi clinici che hanno preso in esame durate diverse della terapia anticoagulante possono essere suddivisi in tre gruppi a seconda della durata della terapia messa a confronto: 1) breve vs intermedia, 2) differenti durate intermedie, e 3) indefinita vs intermedia. I risultati principali di questi studi evidenziano che 1) nei pazienti con TEV di natura idiopatica la durata della terapia anticoagulante non può essere limitata a 4-6 settimane; 2) un rischio analogo di recidiva è prevedibile quando la somministrazione degli anticoagulanti viene interrotta dopo 6-12 mesi anziché dopo 3 mesi; 3) il trattamento a tempo indefinito riduce il rischio di recidiva di TEV di circa il 90%, anche se questo beneficio è in parte compromesso dal rischio di sanguinamento maggiore[38,311,313,314]. Generalmente, gli AVK sono estremamente efficaci nel prevenire le recidive di TEV durante il trattamento, ma non eliminano il rischio di recidive successive dopo l'interruzione della terapia[38,314]. Pertanto, la durata del trattamento anticoagulante in un determinato paziente rappresenta un bilanciamento tra il rischio stimato di recidiva dopo interruzione della terapia e il rischio di complicanze emorragiche in corso di trattamento. C'è poi da segnalare che nei pazienti con INR 2-3 il trattamento con AVK non è opportuno, giacché richiede un costante monitoraggio di laboratorio.

La presenza di neoplasia attiva costituisce un fattore di rischio maggiore per le recidive di TEV, ben più rilevante di qualsiasi altro fattore di rischio individuale: la sua incidenza è di circa il 20% durante i primi 12 mesi dall'evento indice[315,316]. Pertanto, a seguito di un primo episodio embolico, i pazienti neoplastici sono candidati al trattamento anticoagulante a tempo indeterminato. In uno studio randomizzato condotto su pazienti neoplastici con TVP, l'EBPM dalteparina alla dose di 200 U/kg/die per 4-6 settimane seguita da una somministrazione giornaliera pari al 75% della dose iniziale per altri 6 mesi è risultata più efficace del warfarin nella prevenzione delle recidive di TEV[317]. Sulla base di questi risultati, nei pazienti neoplastici con TEV viene raccomandato un trattamento con EBPM per almeno 6 mesi, da proseguire o sostituire con gli AVK fin tanto che la malattia sia in fase attiva[306].

Ad eccezione dei pazienti con neoplasie, negli altri casi il rischio di recidive di TEV successivo all'interruzione della terapia è correlato alle caratteristiche dell'evento tromboembolico iniziale. Uno studio condotto su pazienti con un primo episodio di EP acuta ha riportato, dopo sospensione del trattamento, un'incidenza annua di recidiva del 2.5% circa dopo EP associata a fattori di rischio reversibili e del 4.5% dopo EP idiopatica[308]. Risultati analoghi sono stati descritti in altri studi prospettici su pazienti con TVP[311]. I fattori di rischio reversibili per TEV sono rappresentati da intervento chirurgico, trauma, patologia medica, terapia estrogenica e gravidanza. Nei pazienti con EP dovuta a fattori di rischio temporanei (reversibili), è preferibile un trattamento prolungato di 3 mesi con AVK, o di durata inferiore solo nei casi di TVP distale associata a fattori di rischio reversibili. Un trattamento di durata superiore a 3 mesi non è generalmente raccomandato, fermo restando che siano stati corretti tutti i fattori di rischio temporanei all'origine dell'evento.

La stratificazione del rischio dei pazienti con EP idiopatica è più complessa e rimane una questione aperta. I fattori di rischio che possono contribuire ad identificare i pazienti ad aumentato rischio di TEV a lungo termine (rischio relativo 1.5-2.0) sono i seguenti: 1) uno o più pregressi episodi di TEV; 2) sindrome da anticorpi antifosfolipidi; 3) trombofilia eredita-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Raccomandazioni per il trattamento a lungo termine	Classe della raccomandazione	Livello di evidenza
• Nei pazienti con EP causata da un fattore di rischio temporaneo (reversibile), è raccomandato il trattamento con AVK per 3 mesi	I	A
• Nei pazienti con EP idiopatica, è raccomandato il trattamento con AVK per almeno 3 mesi	I	A
• Nei pazienti con un primo episodio di EP idiopatica associato ad un basso rischio emorragico e nei quali sia possibile raggiungere un livello di anticoagulazione stabile, si può considerare l'opportunità di un trattamento anticoagulante orale a lungo termine	IIb	B
• Nei pazienti con recidiva di EP idiopatica, è raccomandato il trattamento a lungo termine	I	A
• Nei pazienti sottoposti a trattamento anticoagulante a lungo termine, la prosecuzione della terapia deve essere soggetta a periodica valutazione del rapporto rischio-beneficio	I	C
• Nei pazienti neoplastici con EP, per i primi 3-6 mesi deve essere preso in considerazione il trattamento con EBPM ...	IIa	B
successivamente, la terapia anticoagulante con AVK o EBPM deve essere mantenuta a tempo indeterminato o fino a quando la neoplasia non sia stata debellata	I	C
• Nei pazienti con EP, gli AVK devono essere somministrati a dosi aggiustate per mantenere l'obiettivo di un INR di 2.5 (range 2.0-3.0), indipendentemente dalla durata del trattamento	I	A

ria; 4) sesso maschile vs femminile; e 5) trombosi residua delle vene prossimali. Un ulteriore fattore di rischio per recidiva di TEV nei pazienti con EP sembra essere il riscontro ecocardiografico di disfunzione ventricolare destra persistente al momento della dimissione[318]. Di contro, un test del D-dimero negativo eseguito 1 mese dopo la sospensione del trattamento con AVK sembra costituire un elemento protettivo nei confronti della recidiva di TEV (rischio relativo 0.4)[319].

Tra i portatori di trombofilia molecolare, i pazienti con anticoagulante lupico, quelli con deficit documentato di proteina C o S e con omozigosi per il fattore V Leiden o per la mutazione G20210A della protrombina sono tutti possibili candidati al trattamento anticoagulante a tempo indeterminato dopo un primo evento di TEV idiopatico. Allo stato attuale, non ci sono evidenze a supporto del beneficio clinico di un trattamento anticoagulante prolungato nei pazienti eterozigoti per il fattore V Leiden o per la mutazione G20210A della protrombina.

Al momento di definire la durata del trattamento, oltre al rischio di recidiva occorre tenere presente il rischio emorragico. Tra i fattori di rischio che possono determinare sanguinamento maggiore in corso di terapia anticoagulante, quelli di rilevanza clinica sono i seguenti: 1) l'età avanzata, in particolare >75 anni; 2) una pregressa emorragia gastrointestinale, specie se non secondaria a cause reversibili; 3) un pregresso ictus non cardioembolico o la presenza di patologia renale od epatica cronica; 4) una concomitante terapia antipiastrinica (possibilmente da evitare); 5) altre gravi patologie croniche od acute; 6) un inadeguato controllo dell'effetto anticoagulante; e 7) un monitoraggio subottimale della terapia anticoagulante.

Sulla base di queste considerazioni, i pazienti con EP di natura idiopatica devono essere sottoposti a terapia con AVK per almeno 3 mesi, valutando in seguito il rapporto rischio-beneficio di un trattamento a tempo indeterminato. La terapia anticoagulante permanente, compatibilmente con le volontà del paziente, è raccomandata dopo un primo episodio di TVP od EP di origine idiopatica associato ad un basso rischio emorragico. Il trattamento continuativo è invece raccomandato nella maggior parte dei pazienti con recidiva di TVP od EP idiopatica.

Ridotti dosaggi di AVK nei pazienti con TEV idiopatico sottoposti a trattamento prolungato si sono dimostrati efficaci e sicuri rispetto al placebo[320], ma meno efficaci e privi di sicurezza rispetto alla terapia anticoagulante a dosaggio standard[321]. Questo approccio non deve essere quindi generalizzato, ma può essere valutato in casi selezionati.

L'efficacia di un trattamento anticoagulante cronico di durate diverse nella prevenzione della CTEPH resta ancora da definire.

Per il trattamento a lungo termine dell'EP deve essere utilizzato un anticoagulante orale che non richieda il monitoraggio di laboratorio, né l'aggiustamento posologico. Attualmente, sono in corso di valutazione due tipologie di composti orali per il trattamento a lungo termine dell'EP: il dabigatran, un inibitore selettivo diretto della trombina, e il rivaroxaban e l'apixaban, due inibitori del fattore Xa.

Filtri venosi

L'interruzione della vena cava inferiore per prevenire l'EP è stata proposta inizialmente da Trousseau nel 1868. I filtri venosi sono stati introdotti alla fine degli anni '60 e il posizionamento percutaneo viene ormai eseguito da circa 30 anni[322]. Solitamente, i filtri vengono posizionati nel tratto infrarenale della vena cava inferiore, ma quando un trombo è situato a livello sottorenale può essere opportuno posizionarli nei distretti superiori.

I filtri cavali permanenti possono fornire una protezione duratura contro l'EP; tuttavia sono associati a complicanze e sequele tardive, inclusi gli episodi recidivanti di TVP e la sindrome post-trombotica.

Anche se raramente fatali, le complicanze correlate ai filtri cavali permanenti sono ricorrenti[323]. Le complicanze precoci, come la trombosi in sede di inserzione, si sviluppano nel 10% dei pazienti, mentre quelle tardive sono più frequenti, in particolare le recidive di TVP si verificano nel 20% circa dei casi e la sindrome post-trombotica nel 40%. L'occlusione della vena cava colpisce circa il 22% dei pazienti a 5 anni e il 33% a 9 anni, indipendentemente dall'impiego e dalla durata della terapia anticoagulante[324-326]. Al termine del periodo di utilizzo, alcuni filtri cavali sono destinati ad essere rimossi. A tal riguardo, si raccomanda di procedere alla rimozione dei dispo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Raccomandazioni per l'impiego dei filtri venosi	Classe della raccomandazione	Livello di evidenza
• I filtri cavali possono essere utilizzati in presenza di controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante o di elevato rischio di recidiva di TEV	IIb	B
• L'impiego routinario dei filtri cavali non è raccomandato nei pazienti con EP	III	B

sitivi temporanei entro 2 settimane dall'impianto, anche se, in base alle evidenze disponibili, emerge che questi vengono spesso lasciati *in situ* per periodi più lunghi, con un'incidenza di complicanze tardive fino al 10%, come la migrazione del coagulo e la trombosi del filtro[327]. È difficile stabilire con esattezza il rapporto rischio-beneficio dei filtri cavali in quanto nella maggior parte delle casistiche il follow-up è incompleto e le recidive riportate non hanno previsto esami oggettivi per l'EP. Nell'unico studio randomizzato, 400 pazienti con TVP (con o senza EP) sono stati trattati con soli anticoagulanti (eparina non frazionata vs EBPM più anticoagulante orale) o con anticoagulanti associati al posizionamento di filtro cavale. Dopo i primi 12 giorni, l'incidenza di EP è stata dell'1.1% nel gruppo con posizionamento del filtro cavale rispetto al 4.8% del gruppo trattato con soli anticoagulanti ($p = 0.03$). Tuttavia, durante i 2 anni successivi di follow-up, la differenza è divenuta non significativa. Sebbene non vi siano state differenze in termini di mortalità totale nei primi 12 giorni (2.5% in entrambi i gruppi), quattro dei cinque decessi occorsi nel gruppo senza filtro cavale erano dovuti ad EP, contro nessuno dei cinque decessi nel gruppo trattato con filtro cavale[291]. Nel complesso questo studio, che dispone oggi dei dati relativi ad 8 anni di follow-up, mostra una riduzione del rischio di recidiva embolica a fronte di un aumento del rischio di TVP recidivante senza nessun effetto sulla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a posizionamento permanente di filtro cavale.

Allo stato attuale, l'inserimento sistematico di un filtro cavale non è raccomandato nella popolazione generale con TEV. Di contro, i filtri venosi possono essere usati nei pazienti con controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante o ad elevato rischio di recidiva di TEV, come ad esempio nel periodo immediatamente successivo ad un intervento neurochirurgico o di chirurgia maggiore. Possono inoltre essere presi in considerazione nelle donne in gravidanza che sviluppano trombosi diffusa durante le settimane che precedono il parto. Non appena sia possibile somministrare con sicurezza gli anticoagulanti, i filtri temporanei devono essere rimossi; tuttavia, non esistono dati di studi randomizzati prospettici che definiscano il tempo di utilizzo ottimale dei filtri cavali.

Non sono disponibili dati a supporto dell'impiego routinario dei filtri venosi nei pazienti con trombi flottanti prossimali. In uno studio, l'incidenza di recidiva di EP in pazienti con queste caratteristiche, sottoposti ad adeguato trattamento anticoagulante, è risultata bassa (3.3%)[328]. Analogamente, allorché venga pianificata una terapia trombolitica, questa non costituisce un'indicazione all'impiego profilattico dei filtri venosi.

Condizioni particolari

Gravidanza

L'incidenza di EP durante la gravidanza varia tra 0.3 e 1 per 1000 parti[329]. Nei paesi sviluppati, l'EP rappresenta la causa primaria di mortalità materna correlata alla gravidanza[330]. Il rischio di EP è più elevato nel periodo *postpartum*, soprattutto dopo un parto cesareo. Le caratteristiche cliniche dell'EP non differiscono nella donna gravida rispetto alla non gravida[331]. Le donne gravide, tuttavia, riferiscono spesso una mancanza di fiato e tale sintomo deve essere interpretato con attenzione, specialmente quando isolato e quando l'insorgenza non è grave, né acuta. La PaO_2 è normale in gravidanza, ma il sangue arterioso deve essere prelevato in posizione eretta, giacché la PaO_2 può essere più bassa nella posizione supina durante il terzo trimestre[332].

Diagnosi di embolia polmonare in gravidanza

L'esposizione del feto alle radiazioni ionizzanti costituisce motivo di preoccupazione ogniqualvolta si debba indagare una sospetta EP in gravidanza. Tuttavia, tale preoccupazione viene meno di fronte ai rischi che possono derivare dal trascurare una diagnosi potenzialmente fatale. Inoltre, la formulazione errata di una diagnosi di EP in una donna gravida è altrettanto pericolosa, in quanto espone il feto e la madre ai rischi connessi con la terapia anticoagulante. Pertanto, le indagini devono mirare al raggiungimento di una certezza diagnostica.

La concentrazione plasmatica di D-dimero aumenta fisiologicamente durante la gravidanza. Ciononostante, in uno studio prospettico, circa il 50% delle donne ha mostrato normali valori di D-dimero alla ventesima settimana di gestazione[85]. Così come in tutti i pazienti con sospetta EP, anche nelle donne gravide il riscontro di normali livelli di D-dimero esclude la presenza di EP. Al fine quindi di evitare una inutile esposizione del feto alle radiazioni, occorre eseguire la determinazione del D-dimero, anche se la probabilità di un risultato negativo è più bassa rispetto alle altre tipologie di pazienti. In caso di valori alterati di D-dimero, deve essere eseguita una CUS degli arti inferiori che, se positiva, è sufficiente per istituire una terapia anticoagulante senza dover ricorrere all'imaging toracico; se negativa, bisogna continuare a perseguire la diagnosi.

La quantità di radiazioni assorbite dal feto nei diversi esami diagnostici è riportata nella Tabella 18. Il limite superiore considerato pericoloso per il feto è di 50 mSv (50 000 μGy)[333] e gli esami radiologici sono tutti al di sotto di questa soglia. Recenti dati sulla TC del torace indicano che la dose di radiazioni assorbita dal feto è inferiore rispetto a quella della scintigrafia polmonare perfusionale nel secondo e terzo trimestre[334] e che, quindi, può essere eseguita con sicurezza. Tuttavia, la scintigrafia polmonare perfusionale può rappresentare anch'essa un'alternativa accettabile; la sua resa diagnostica è infatti elevata nella donna gravida e uno studio retrospettivo ha riportato un decorso eccellente nelle donne gravide che non sono state sottoposte a trattamento sulla base di un esame scintigrafico risultato normale[331]. Per quanto attiene alla dose di radiazioni dirette al torace, la scintigrafia perfusiona-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella 18. Stima delle radiazioni assorbite dal feto nelle indagini diagnostiche per l'embolia polmonare.

Test	Stima delle radiazioni	
	μGy	mSv
Radiografia del torace	<10	0.01
Scintigrafia polmonare perfusionale con macroaggregati di albumina marcata con tecnezio-99m (1-2 mCi)	60-120	0.06-0.12
Scintigrafia polmonare ventilatoria	200	0.2
Angiotomografia		
Primo trimestre	3-20	0.003-0.02
Secondo trimestre	8-77	0.008-0.08
Terzo trimestre	51-130	0.051-0.13
Angiografia polmonare per via femorale	2210-3740	2.2-3.7
Angiografia polmonare per via brachiale	<500	<0.5

Dati tratti da Ginsberg et al.[333] e Winer-Muram et al.[334].

le è paragonabile alla TC. La scintigrafia ventilatoria non sembra aggiungere informazioni tali da giustificare l'erogazione di radiazioni aggiuntive. Le donne con scintigrafia polmonare perfusionale non probativa è preferibile che siano successivamente sottoposte a TC piuttosto che ad angiografia polmonare, in quanto quest'ultima comporta un'esposizione del feto alle radiazioni significativamente più elevata (2.2-3.7 mSv)[333].

Trattamento dell'embolia polmonare in gravidanza

Il trattamento dell'EP in gravidanza si basa principalmente sull'eparina – sia non frazionata sia EBPM – dal momento che entrambe non attraversano la barriera placentare e non vengono rinvenute in quantità significative nel latte materno. Osservazioni sempre più numerose suggeriscono che le EBPM sono sicure in gravidanza[335,336] ed il loro impiego è supportato dall'evidenza di alcune segnalazioni[337,338]. In considerazione del fatto che non esistono dati specifici nel contesto della gravidanza, il trattamento deve essere costituito da EBPM a dosaggio aggiustato per il peso corporeo. L'adeguamento posologico sulla base del monitoraggio dell'attività anti-Xa può essere preso in considerazione nelle donne ai limiti del peso corporeo o affette da patologia renale, od ogniqualvolta sia ritenuto necessario. La terapia eparinica deve essere somministrata durante tutta la gravidanza. Il fondaparinux non può essere utilizzato, poiché non esistono dati disponibili sul suo impiego in gravidanza. Gli AVK attraversano la placenta e possono provocare nel primo trimestre una caratteristica embriopatia[339]. La somministrazione degli AVK nel terzo trimestre può dare luogo ad emorragie fetali e neonatali, nonché alla rottura della placenta e, in qualsiasi trimestre della gravidanza, il warfarin può causare disturbi del sistema nervoso centrale. Sebbene alcuni esperti raccomandino di usare con cautela il warfarin durante il secondo trimestre della gravidanza, analogamente a quanto spesso avviene per le donne gravide con protesi valvolari cardiache meccaniche[340], questo approccio terapeutico deve essere evitato quanto più possibile. La gestione del travaglio e del parto richiede particolare attenzione. L'anestesia epidurale non può essere praticata a meno che il trattamento con EBPM non venga sospeso almeno 12h prima; successivamente può essere ripreso 12-24h dopo la rimozione del catetere epidurale. In ogni caso, è richiesta la stretta collaborazione tra l'ostetrica, l'anestesista e il medico curante.

Dopo il parto, la terapia eparinica può essere sostituita con gli AVK. Il trattamento anticoagulante deve essere somministrato per almeno 3 mesi *postpartum*. Gli AVK possono essere assunti anche durante l'allattamento.

Sono state pubblicate delle segnalazioni relative a 36 donne gravide trattate con agenti trombolitici, un terzo delle quali con indicazione alla terapia per EP massiva[341]. Il farmaco più frequentemente utilizzato era la streptochinasi che (al pari probabilmente degli altri trombolitici) non attraversa la barriera placentare. Nelle madri, tuttavia, l'incidenza totale di sanguinamento è risultata dell'8%, riferita per lo più al tratto genitale. Questo rischio non sembra irragionevole se confrontato con quello di un'EP massiva trattata solo con eparina. Al momento del parto, il trombolitico non deve essere utilizzato a meno che non vi sia un evidente pericolo di vita e non sia possibile ricorrere subito all'embolectomia chirurgica. Le indicazioni per l'impianto di filtri cavali in gravidanza sono simili a quelle che valgono per le altre categorie di pazienti con EP.

In sintesi, in gravidanza si impone un'accurata diagnosi nelle donne con sospetta EP, dal momento che questa richiede un trattamento prolungato con eparina. Tutti i presidi diagnostici, compresa la TC, possono essere usati senza un rischio significativo per il feto. Le EBPM sono raccomandate nel caso di EP confermata; gli AVK non sono raccomandati durante il primo e il terzo trimestre, ma possono essere presi in considerazione con cautela nel secondo trimestre della gravidanza.

Dopo il parto, il trattamento anticoagulante deve essere somministrato per almeno 3 mesi.

Neoplasia maligna

Il rapporto tra EP e cancro è ampiamente dimostrato; diversi studi clinici e di coorte indicano infatti che il 10% dei pazienti con EP idiopatica successivamente manifestano una neoplasia maligna nell'arco di 5-10 anni di follow-up[342-344].

Nei pazienti neoplastici il rischio di trombosi è circa 4 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale ed aumenta fino a 6.7 volte nei pazienti sottoposti a chemioterapia[345]. Numerosi agenti antitumorali, nonché i farmaci utilizzati per la terapia di supporto, sono risultati associati ad un aumentato rischio di trombosi venosa. La combinazione di terapia ormonale e chemioterapia sembra giocare un ruolo sinergistico favorente la trombosi[346] e anche i composti antiangiogenici, come la talidomide, possono spesso causare una trombosi[347,348].

I pazienti neoplastici colpiti da TEV hanno più frequentemente complicanze tromboemboliche e sanguinamento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

maggiore durante il trattamento anticoagulante rispetto ai pazienti senza neoplasia[315,316] e il rischio è correlato con l'estensione del tumore.

Malgrado le numerose ricerche effettuate, l'impiego di tecniche di imaging più o meno sofisticate, come l'ecografia intravascolare, l'endoscopia gastrointestinale, la TC, la risonanza magnetica ed altri esami di medicina nucleare per lo screening di routine dei pazienti neoplastici con EP cosiddetta idiopatica, rimane controverso[76,82,349,350]. La maggior parte degli autori concorda sul fatto che un approfondimento diagnostico debba essere eseguito unicamente in presenza di un forte sospetto di neoplasia, dopo che siano stati comunque effettuati un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo, gli esami ematochimici di routine e la radiografia del torace[351-353].

Il rapporto che lega il cancro con l'attivazione della coagulazione del sangue è noto fin dai tempi di Trousseau. Lo stato di ipercoagulabilità, tipico di molti pazienti neoplastici, non solo costituisce un importante fattore di rischio per la trombosi, ma può anche facilitare la progressione neoplastica e le metastasi. L'eparina, così come altri anticoagulanti, hanno dimostrato di possedere un certo effetto antitumorale[354,355]. I risultati di uno studio randomizzato[307], tesi ad evidenziare gli effetti positivi delle EBPM sulla biologia del cancro, offrono un ulteriore supporto a questa teoria tuttora in corso di valutazione.

Sono stati pubblicati alcuni lavori sulla superiorità in termini di efficacia delle EBPM rispetto ai derivati della cumarina. Nello studio CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent VTE in Patients With Cancer)[306], la dalteparina in confronto agli anticoagulanti orali è risultata associata ad una migliore sopravvivenza nei pazienti con tumori solidi che non presentavano metastasi durante la fase acuta del TEV. Nello studio FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study)[307], l'effetto favorevole sulla sopravvivenza è stato riscontrato solamente nel gruppo di pazienti che mostravano una prognosi migliore, ma non nei pazienti con tumore in stadio avanzato. Tutti questi studi sembrano deporre per un buon profilo di sicurezza delle EBPM nei pazienti neoplastici, il che implica che tali composti sono più sicuri degli AVK in questo contesto. Nei pazienti neoplastici con EP, la somministrazione di EBPM deve essere contemplata per i primi 3-6 mesi, dopo i quali la terapia anticoagulante con AVK o EBPM deve essere proseguita indefinitamente o fino a quando la neoplasia non sia stata debellata.

In sintesi, la presenza di neoplasia maligna costituisce un importante fattore predisponente lo sviluppo e la recidiva di TEV. Tuttavia, nei pazienti che manifestano un primo episodio di EP di natura non idiopatica non è raccomandata l'esecuzione dello screening estensivo di routine per il cancro. Nei pazienti neoplastici con EP confermata, la somministrazione di EBPM deve essere prevista per i primi 3-6 mesi, dopo i quali la terapia anticoagulante deve essere proseguita indefinitamente o fino a quando la neoplasia non sia stata debellata.

Trombi nel cuore destro

Il riscontro all'ecocardiogramma di trombi nel cuore destro non è inusuale nei pazienti con EP, i quali rispetto a tutti gli altri pazienti colpiti da EP mostrano anche una pressione arteriosa sistemica più bassa, una maggiore prevalenza di ipotensione, una frequenza cardiaca più elevata e molto più spesso ipocinesia del VD[157,159]. Questa associazione sfavorevole rende ragione della prevalenza relativamente elevata di trombi nelle cavità destre (7-18%) nei pazienti con EP ricoverati in unità di terapia intensiva[156,305,356]. La prevalenza di trombi nel cuore destro nei pazienti non selezionati è <4%, e verosimilmente non si configura la necessità dello screening ecocardiografico di routine nei pazienti clinicamente stabili[159].

Nei pazienti con EP, la presenza di trombi nel cuore destro, soprattutto quelli mobili, in transito tra il distretto venoso periferico e il circolo polmonare, è associata ad un'aumentata mortalità precoce[159,304,305,357], ma resta da definire se tale riscontro costituisca un fattore di rischio indipendente di mortalità. Le evidenze disponibili indicano che la presenza di trombi mobili nelle cavità destre deve essere considerata una situazione potenzialmente pericolosa che comporta un elevato rischio di recidiva di EP. Nei pazienti con trombi mobili è stata riportata un'incidenza di mortalità persino dell'80-100% in assenza di trattamento[304,358]. In questi pazienti, l'approccio terapeutico ottimale è controverso. Nel registro ICOPER, il trattamento di scelta era costituito dalla terapia trombolitica, ma la mortalità a 14 giorni è stata di oltre il 20%[159]. Al contrario, con la stessa terapia sono stati riportati risultati eccellenti in una recente casistica di 16 pazienti, dove il 50%, 75% e 100% dei coaguli sono scomparsi dal cuore destro, rispettivamente, entro le prime 2, 12 e 24h dalla somministrazione del trombolitico[157]. Tutti i pazienti erano vivi al follow-up a 30 giorni, anche se la scomparsa delle formazioni trombotiche era più plausibilmente dovuta all'embolizzazione nel circolo polmonare piuttosto che alla lisi locale. Occorre tuttavia tenere presente l'eventuale "bias" di pubblicazione e i dati ad oggi disponibili non consentono una valutazione comparativa nei singoli pazienti del tasso di sopravvivenza dopo terapia trombolitica e dopo intervento chirurgico.

L'eparina da sola appare insufficiente persino in quei pazienti la cui condizione clinica in altre circostanze sarebbe stata ritenuta non grave[159,304,357]. L'embolectomia chirurgica o con catetere può rappresentare un'alternativa, ma i dati a riguardo sono scarsi. L'embolectomia chirurgica sembra il trattamento di scelta nei casi di trombi nel cuore destro che si estendono nel setto interatriale attraverso un forame ovale pervio[359]. Esiti positivi sono stati riportati anche con la terapia medica[359,360].

A prescindere dal tipo di terapia adottata, questa deve essere istituita immediatamente: l'inequivocabile visualizzazione all'ecocardiogramma di un trombo mobile nel cuore destro non richiede l'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche.

In sintesi, i trombi nel cuore destro, specie se mobili, cioè in transito dal circolo sistemico, sono associati ad un aumento significativo del rischio di mortalità precoce nei pazienti con EP acuta. La terapia deve essere istituita immediatamente, ma a causa della mancanza di dati da studi controllati il trattamento ottimale rimane controverso. La terapia trombolitica e l'embolectomia sembrerebbero entrambe opzioni valide, mentre la terapia anticoagulante da sola sembra meno efficace.

Trombocitopenia da eparina (HIT)

La HIT rappresenta una grave complicanza della terapia eparinica. La forma immunomediata viene definita di tipo II per distinguerla da quella dovuta a meccanismi non immunologici e con evoluzione più benigna. È provocata da immunoglo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

buline G dirette contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4[361,362]. Generalmente la HIT di tipo II insorge dopo 5-14 giorni di trattamento o ancora prima se il paziente è stato già sottoposto a terapia eparinica. Paradossalmente, malgrado si assista ad una riduzione della conta piastrinica di grado moderato-grave, i pazienti con HIT sono ad alto rischio di eventi tromboembolici venosi e arteriosi.

Diversi fattori possono contribuire allo sviluppo di HIT: il tipo di eparina (non frazionata vs EBPM vs fondaparinux), la tipologia di paziente (chirurgico vs medico) e il sesso (femminile vs maschile). L'incidenza di HIT varia dall'1% al 3% nei pazienti sottoposti a terapia con eparina non frazionata, mentre è dell'1% circa in quelli che ricevono EBPM, anche se quest'ultimo dato non è stato confermato da una recente metanalisi che ha incluso pazienti con TEV trattati con EBPM vs eparina non frazionata[363]. La HIT di tipo II si verifica nel 2% circa dei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca o toracica con utilizzo di bypass cardiopolmonare[361,364].

Il sospetto clinico di HIT di tipo II deve essere posto in tutti quei pazienti che manifestano un calo della conta piastrinica al di sotto di 100 000/mm^3 o del 50% rispetto ai valori basali. La diagnosi di HIT di tipo II deve essere sempre confermata, escludendo altre possibili cause ed eseguendo specifici test immunologici[362].

Di fronte ad un sospetto clinico di HIT di tipo II, la terapia eparinica deve essere sospesa e, qualora sia necessario continuare l'anticoagulazione, devono essere somministrati farmaci alternativi fino a quando non sia ripristinata una conta piastrinica >100 000/mm^3. Gli inibitori diretti della trombina, come la lepirudina e l'argatroban, sono efficaci nel trattamento delle complicanze associate alla HIT[365]. Gli anticoagulanti orali da soli sono controindicati nella fase acuta della malattia, ma possono essere tenuti in considerazione per il trattamento a lungo termine degli eventi tromboembolici.

Non è stato formalmente documentato alcun caso di HIT correlato al fondaparinux[366], anche se resoconti aneddotici ne hanno riportato l'uso nel trattamento della HIT di tipo II.

In sintesi, la HIT rappresenta una complicanza potenzialmente grave legata alla somministrazione di eparina. Per una sua precoce identificazione, nei pazienti in terapia eparinica è importante il monitoraggio della conta piastrinica. Il trattamento consiste nella sospensione della terapia eparinica e nella somministrazione di farmaci alternativi qualora sia necessario continuare l'anticoagulazione.

Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH)

La CTEPH è una complicanza relativamente rara dell'EP[367]. Nei pazienti con CTEPH, nell'arco di mesi o anni, il materiale embolico originario si trasforma in tessuto fibroso che si incorpora nello strato intima-media delle arterie polmonari, estendendosi talvolta fino ai rami segmentari e subsegmentari. Si può verificare un'occlusione totale o una ricanalizzazione parziale del distretto polmonare coinvolto.

L'ostruzione completa del letto vascolare polmonare è seguita da un graduale incremento delle resistenze in arteria polmonare, che in ultimo determina insufficienza cardiaca destra[274]. La fase iniziale della malattia è generalmente asintomatica, con sviluppo successivo di progressiva dispnea ed ipossiemia. Nella fase più tardiva, invece, i pazienti possono mostrare tutti i segni tipici di insufficienza cardiaca destra avanzata. La CTEPH deve essere sospettata in tutti i pazienti con ipertensione polmonare[368]. La strategia diagnostica è basata sull'ecocardiografia, la scintigrafia polmonare perfusionale, la TC, il cateterismo cardiaco destro e l'angiografia polmonare[369]. La terapia medica ha lo scopo di trattare l'insufficienza cardiaca destra e di ridurre le resistenze arteriolari polmonari. Dati preliminari hanno riportato un miglioramento emodinamico e/o funzionale in seguito all'utilizzo di analoghi della prostaciclina, antagonisti recettoriali dell'endotelina ed inibitori della fosfodiesterasi-5. L'efficacia di ogni terapia medica è tuttavia influenzata dal substrato morfologico dell'ostruzione polmonare e, quindi, i potenziali candidati a terapia medica cronica nella CTEPH sono i pazienti non operabili o quelli nei quali l'intervento chirurgico non è riuscito a normalizzare lo stato emodinamico.

La tromboendarterectomia (endarterectomia) polmonare è stata introdotta per la prima volta nel 1957 e si è evoluta a tal punto da divenire un trattamento relativamente comune per la CTEPH. I criteri di selezione per la tromboendarterectomia polmonare sono stati definiti dalle linee guida dell'American College of Chest Physicians[370] e comprendono: 1) sintomi di classe NYHA III-IV; 2) resistenze vascolari polmonari preoperatorie >300 dyne $\times$ s $\times$ cm^{-5} nella fase preoperatoria; 3) trombi accessibili chirurgicamente nelle arterie polmonari principali, lobari e segmentarie; e 4) assenza di gravi comorbilità.

La rimozione chirurgica dei trombi occlusivi richiede una vera e propria endarterectomia piuttosto che una semplice embolectomia[371] e, di conseguenza, si rende necessario il bypass cardiopolmonare che viene eseguito in ipotermia profonda ed arresto cardiocircolatorio completo al fine di garantire un'adeguata visibilità. La tecnica chirurgica consiste in una incisione delle arterie polmonari principali fino alla definizione di un piano di clivaggio nello spessore della parete vasale. Successivamente, il piano viene esteso alle diramazioni segmentarie e talvolta subsegmentarie di ciascuna arteria lobare, procedura questa che viene eseguita con l'ausilio di speciali dissettori-aspiratori[372].

Attualmente non esiste alcun sistema di classificazione preoperatoria per la CTEPH ed i pazienti sono quindi classificati postoperativamente in quattro categorie a seconda della sede e del tipo di lesione osservati durante l'intervento[373]. Il tipo 1 è caratterizzato da trombi freschi nell'arteria polmonare principale a livello lobare, il tipo 2 da ispessimento e fibrosi dell'intima nella porzione prossimale dei rami segmentari, il tipo 3 dal coinvolgimento dei soli rami segmentari distali e il tipo 4 dal coinvolgimento delle arteriole distali senza evidente malattia tromboembolica.

La mortalità perioperatoria è correlata alla gravità della malattia, con un'incidenza del 4% nei pazienti con resistenze vascolari polmonari <900 dyne $\times$ s $\times$ cm^{-5} e del 20% nei pazienti con resistenze vascolari polmonari >1200 dyne $\times$ s $\times$ cm^{-5} alla valutazione preoperatoria. I risultati in termini di funzionalità dopo un intervento riuscito di tromboendarterectomia polmonare sono eccellenti e generalmente si mantengono nel tempo[374,375], con un tasso di sopravvivenza dell'80% circa a 3 anni[376]. Malgrado alcune recenti osservazioni abbiano dimostrato un'incidenza cumulativa di CTEPH del 3.8% a 2 anni dopo EP sintomatica[377], non possono ancora essere formulate raccomandazioni relative allo screening per CTEPH nei pazienti sopravvissuti con EP.

In sintesi, la CTEPH è una conseguenza grave, anche se rara, dell'EP. L'endarterectomia polmonare fornisce risultati eccellenti e, quando possibile, deve essere considerata il trattamento di scelta. Per i pazienti inoperabili o nei quali l'inter-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

vento non sia riuscito, sono attualmente in corso di valutazione in alcuni trial clinici i farmaci che agiscono direttamente sul circolo polmonare.

Embolia polmonare non trombotica

Embolia settica

L'embolia settica polmonare è un evento clinico relativamente raro. Gli emboli settici che colpiscono il polmone sono per lo più associati ad endocardite della valvola tricuspide, che si riscontra principalmente nei tossicodipendenti[378] ma anche nei pazienti con infezione da catetere o del pacemaker[379] e in quelli con tromboflebite settica o trapiantati[380]. I pazienti presentano tipicamente febbre, tosse ed emottisi. Il trattamento antibiotico è generalmente efficace; tuttavia in alcuni casi la causa dell'embolo va rimossa chirurgicamente[381].

Embolia da corpo estraneo

Diversi tipi di corpi estranei intravascolari possono embolizzare nel circolo polmonare. Questi comprendono i cateteri rotti, i fili guida ed i filtri cavali[382-384] e, più recentemente, le spirali per l'embolizzazione ed i componenti degli stent endovascolari. La maggior parte dei corpi estranei intravascolari vengono rilevati nelle arterie polmonari, mentre i restanti sono localizzati nel cuore destro o nella vena cava[385]. La rimozione intravascolare mediante sistema a laccio è spesso coronata da successo[386,387].

Embolia adiposa

La sindrome da embolia adiposa è costituita da una combinazione di sintomi respiratori, ematologici, neurologici e cutanei e segni associati a trauma e a diverse condizioni chirurgiche e mediche. L'incidenza di questa sindrome clinica è bassa (<1%), laddove l'embolizzazione del grasso midollare sembra derivare immancabilmente da una frattura delle ossa lunghe[388]. La presentazione può essere fulminante ed è accompagnata da embolizzazione sistemica e polmonare del grasso, insufficienza ventricolare destra e collasso cardiocircolatorio[389]. Solitamente, l'insorgenza è graduale ed è caratterizzata da ipossiemia, deficit neurologico, febbre e rash petecchiale che si sviluppano generalmente entro 12-36h dal trauma[390]. L'embolia adiposa si riscontra in numerose altre condizioni[388], ad esempio durante liposuzione[391] o infusione di lipidi e propofol[392], e in pazienti con necrosi o steatosi epatica[393].

La patogenesi della sindrome da embolia adiposa non è del tutto chiarita[394]. Il trattamento è non specifico e di supporto[388].

Embolia gassosa venosa

L'embolia gassosa venosa consiste nell'intrappolamento d'aria (o di gas esogeno) nel circolo venoso o arterioso durante un intervento chirurgico o in seguito ad un contatto con l'ambiente, con conseguenti effetti sistemici[395]. L'incidenza di morbilità e mortalità è direttamente correlata al volume d'aria penetrato e alla velocità di entrata in circolo. Sulla base di alcune segnalazioni di casi accidentali d'aria intravascolare, la quantità d'aria letale per un adulto è tra 200 e 300 ml, o di 3-5 ml/kg[396] introdotti ad una velocità di 100 ml/s[397].

Il principale effetto dell'embolia gassosa è l'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro o delle arteriole polmonari susseguente ad un insieme di bolle d'aria e di coaguli di fibrina presenti nel cuore. Entrambe queste situazioni determinano disfunzione e insufficienza cardiocircolatoria. L'obiettivo primario del trattamento è quello di prevenire l'ulteriore introduzione d'aria, di ridurre se possibile la quantità d'aria intrappolata e di fornire un supporto emodinamico[395].

Nel caso di sospetta embolia gassosa, occorre posizionare il paziente in decubito laterale sinistro con abbassamento della testa. Talvolta viene eseguita l'aspirazione intraoperatoria con ago al fine di eliminare le bolle d'aria più grandi[394,395].

Molteplici casi clinici e studi osservazionali hanno descritto i potenziali benefici dell'ossigenoterapia iperbarica, soprattutto in presenza di embolia gassosa cerebrale[395].

Embolia da liquido amniotico

L'embolia da liquido amniotico è una rara, ma fatale, complicanza della gravidanza, con un'incidenza variabile da 1/8000 a 1/80 000. Tuttavia, la presenza di emboli amniotici comporta un elevato tasso di mortalità materna e fetale (rispettivamente 80% e 40%). Si tratta di un fenomeno complesso, che varia da una lieve insufficienza d'organo fino alla coagulopatia, al collasso cardiocircolatorio e al decesso.

Questa condizione si verifica per il passaggio di liquido amniotico dai vasi uterini alla circolazione materna durante il parto. La classica presentazione clinica prevede l'insorgenza improvvisa di dispnea, cianosi e shock che evolvono rapidamente verso il collasso cardiopolmonare e grave edema polmonare. La fisiopatologia dell'embolia da liquido amniotico è multifattoriale e poco conosciuta. La diagnosi è di esclusione e il trattamento consiste nella terapia di supporto[398].

Emboli di talco

Molte sostanze, quali il magnesio trisilicato (talco), l'amido e la cellulosa, sono impiegate come eccipienti nella produzione dei farmaci. Alcuni di essi (preparati per la somministrazione orale), come le anfetamine, il metilfenidato, l'idromorfone e il destropropoxifene, vengono polverizzati dai consumatori di droga e diluiti per essere poi iniettati per via endovenosa. Queste particelle riempitive sono sequestrate principalmente dal circolo polmonare e possono provocare una trombosi e la formazione di granulomi intravascolari.

Embolia tumorale

Gli emboli tumorali intravascolari sono riscontrati fino al 26% degli esami autoptici, ma la loro identificazione prima del decesso è assai meno frequente[399]. All'indagine radiologica, l'embolia tumorale può simulare una polmonite, una tubercolosi o una patologia dell'interstizio polmonare. L'origine intracardiaca di questa affezione può essere diagnosticata mediante metodiche di imaging. In una rassegna sul riscontro autoptico di emboli tumorali associati a segni di dispnea, Kane et al.[400] hanno osservato che il carcinoma della prostata e della mammella rappresentavano la causa più frequente, seguito da carcinoma epatocellulare, gastrico e pancreatico. Il trattamento di questa condizione non è stato oggetto di ampi studi, in quanto la diagnosi viene generalmente posta *postmortem*. Alcune segnalazioni tuttavia, hanno evidenziato un moderato beneficio della chemioterapia.

Cause rare

Sono state descritte alcune cause rare di EP non trombotica, correlate a cotone, forme cistiche, olio iodato, mercurio e cemento (polimetilmetacrilato), che possono essere responsabili di forme più o meno gravi di EP, caratterizzate da una sintomatologia estremamente variabile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

In sintesi, l'EP non trombotica non costituisce una sindrome clinica a sé stante, ma può essere causata da una moltitudine di materiali embolici che determinano una vasta gamma di manifestazioni cliniche, rendendone difficile la diagnosi. Ad eccezione delle forme gravi di embolia gassosa e adiposa, le conseguenze emodinamiche degli emboli non trombotici sono generalmente di lieve entità. Il trattamento consiste per lo più nella terapia di supporto, ma può differire in base al tipo di materiale embolico e alla severità clinica.

Materiale integrativo

Il materiale integrativo è riportato in Appendice.

Bibliografia

1. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006; 144: 157-64.
2. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 Suppl 1): I9-I16.
3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 Suppl 1): I22-I30.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 Suppl 1): I4-I8.
5. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002; 122: 1440-56.
6. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism - a critical review. Clin Radiol 2001; 56: 838-42.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1301-36.
8. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994; 271: 223-5.
9. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 Suppl 1): I22-I30.
10. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb Haemost 2002; 88: 407-14.
11. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. Am J Cardiol 2004; 93: 1197-9.
12. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. Am J Cardiol 2005; 95: 1525-6.
13. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259-70.
14. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population - the city of Malmo, Sweden. APMIS 1998; 106: 378-84.
15. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000; 83: 657-60.
16. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 1989; 42: 135-9.
17. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353: 1386-9.
18. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol 2004; 57: 1254-7.
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1245-8.
20. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The Study of Men Born in 1913". Arch Intern Med 1997; 157: 1665-70.
21. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-94.
22. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26: 77-83.
23. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. Lancet 2007; 370: 1773-9.
24. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. Lancet 1969; 2: 230-2.
25. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326: 1240-5.
26. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458-62.
27. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. JAMA 1992; 268: 1727-33.
28. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982; 73: 822-6.
29. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. Chest 1986; 89 (5 Suppl): 374S-383S.
30. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81: 151-8.
31. Hume M, TD, Sevitt S, Thomas DP. Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Cambridge, MA: Harvard Medical Press, 1970: 206-7.
32. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002; 121: 877-905.
33. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. Curr Opin Cardiol 2005; 20: 496-501.
34. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006; 129: 192-7.
35. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008; 117: 1711-6.
36. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350: 2257-64.
37. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. Chest 2006; 130: 172-5.
38. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

ing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2007; 147: 766-74.
39. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol 1971; 28: 288-94.
40. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. Anesthesiology 1990; 72: 77-84.
41. Harris P, Heath D. Pulmonary embolism. In: Harris P, Haeth D, eds. Pulmonary Circulation. London: Churchill Livingstone, 1996: 552-4.
42. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 114-7.
43. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res 2000; 48: 23-33.
44. Morpurgo M, Marzagalli M. Death in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. Pulmonary Embolism. New York: Marcel Dekker, 1994: 107-14.
45. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. Chest 1997; 111: 209-17.
46. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 870-4.
47. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1986; 315: 1109-14.
48. Wiedemann HP, Matthay RA. Acute right heart failure. Crit Care Clin 1985; 1: 631-61.
49. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. Pulmonary Embolism. New York: Marcel Dekker, 1994: 89-96.
50. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. Lancet 1992; 340: 561-4.
51. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1165-71.
52. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 997-1005.
53. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 864-71.
54. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest 1997; 112: 974-9.
55. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1991; 68: 1723-4.
56. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Chest 2000; 118: 33-8.
57. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest 1996; 109: 78-81.
58. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. Am J Cardiol 2000; 86: 807-9, A10.
59. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J 2005; 25: 843-8.
60. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. JAMA 1990; 263: 2753-9.
61. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. Lancet 2002; 360: 1914-20.
62. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? Arch Intern Med 2000; 160: 512-6.
63. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999; 353: 190-5.
64. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144: 165-71.
65. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416-20.
66. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001; 161: 92-7.
67. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006; 295: 172-9.
68. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135: 98-107.
69. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. J Emerg Med 2005; 29: 399-404.
70. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Buller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. Thromb Haemost 2005; 94: 206-10.
71. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144: 812-21.
72. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Res 2005; 116: 101-7.
73. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2004; 44: 503-10.
74. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. Acad Emerg Med 2005; 12: 587-93.
75. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, GhaliWA, Brant R et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140: 589-602.
76. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost 2007; 5: 296-304.
77. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2005; 352: 1760-8.
78. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. Am J Med 2004; 116: 291-9.
79. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der HC, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. Arch Intern Med 2002; 162: 1631-5.
80. Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk KM, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. Thromb Haemost 2003; 89: 97-103.
81. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000; 109: 357-61.
82. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2005; 3: 1239-42.
83. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 2006; 95: 715-9.
84. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. Eur Respir J 1999; 13: 1365-70.
85. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. Br J Haematol 2001; 115: 150-2.
86. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E et al. D-dimer in intra-uterine growth retardation and gestational hypertension. Thromb Res 1995; 80: 89-92.
87. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. Br J Surg 1961; 48: 475-89.
88. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Ann Intern Med 1983; 98: 891-9.
89. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 1044-9.
90. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 128: 243-5.
91. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thromb Haemost 2006; 95: 963-6.
92. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. Thromb Haemost 2004; 91: 187-95.
93. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. AJR Am J Roentgenol 2007; 189: 1071-6.
94. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006; 354: 2317-27.
95. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007; 357: 2277-84.
96. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. Eur J Nucl Med 1987; 13 (Suppl): S6-S10.
97. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. Eur J Nucl Med 1992; 19: 355-68.
98. Howarth DM, Lan L, Thomas PA, Allen LW. 99mTc technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolus. J Nucl Med 1999; 40: 579-84.
99. Trujillo NP, Pratt JP, Talusani S, Quaife RA, Kumpe D, Lear JL. DTPA aerosol in ventilation/perfusion scintigraphy for diagnosing pulmonary embolism. J Nucl Med 1997; 38: 1781-3.
100. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). Ann ICRP 1998; 28: 69.
101. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. J Nucl Med 1993; 34: 1119-26.
102. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. Radiology 1994; 193: 103-7.
103. Kruip MJ, Leclercq MG, van der HC, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med 2003; 138: 941-51.
104. Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study. J Thromb Haemost 2004; 2: 1110-7.
105. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 2743-53.
106. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moran F. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. Q J Med 1990; 77: 1135-50.
107. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1985; 88: 819-28.
108. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Gill GJ, Sackett DL et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. Arch Intern Med 1988; 148: 838-44.
109. McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? Arch Surg 1986; 121: 754-7.
110. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, Vogelzang RL, Spies SM. Ventilationperfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation. Radiology 1986; 159: 383-90.
111. Alderson PO, Biello DR, Sachariah KG, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. Radiology 1981; 138: 661-6.
112. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, Delany DJ, Bustad L, Wynia VH et al. The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Med 1981; 70: 17-22.
113. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. Radiology 2008; 246: 941-6.
114. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1992; 69: 1239-41.
115. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A et al.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 1450-6.
116. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Br Med J 2005; 331: 259.
117. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED).Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1387-93.
118. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? Nucl Med Commun 2002; 23: 1107-13.
119. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. Nucl Med Commun 1997; 18: 897-906.
120. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. J Nucl Med 2004; 45: 1501-8.
121. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. J Nucl Med 2006; 47: 968-73.
122. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2000; 160: 293-8.
123. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2000; 132: 227-32.
124. Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2001; 135: 88-97.
125. van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, Pattynama PM, Prins MH, Huisman MV. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. J Thromb Haemost 2005; 3: 17-25.
126. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? Radiology 2001; 219: 629-36.
127. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique - comparison with pulmonary angiography. Radiology 1992; 185: 381-7.
128. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. Radiology 2003; 227: 455-60.
129. Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. Radiology 2004; 233: 806-15.
130. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008; 371: 1343-52.
131. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. J Thorac Imaging 2001; 16: 297-99.
132. Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. Eur Radiol 2005; 15: 2057-63.
133. Eyer BA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 623-8.
134. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. Br Med J 1971; 2: 681-4.
135. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. Curr Probl Cardiol 1993; 18: 587-633.
136. Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, Cole CM. An angiographic severity index for pulmonary embolism. Circulation 1973; 47 (Suppl II): 101-8.
137. Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism: diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. Pulmonary Circulation. London: Arnold, 2004: 414-28.
138. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. Arch Intern Med 2002; 162: 2537-41.
139. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation 2004; 110: 744-9.
140. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation 2000; 101: 2817-22.
141. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. Am Heart J 1997; 134: 479-87.
142. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart 1997; 77: 346-9.
143. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. Am J Med 2001; 110: 528-35.
144. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. J Emerg Med 1998; 16: 5-8.
145. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. Int J Cardiol 1998; 65: 101-9.
146. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. Am J Emerg Med 2003; 21: 180-3.
147. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1996; 78: 469-73.
148. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2002; 90: 507-11.
149. Casazza F, Bongarzoni A, Capozi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. Eur J Echocardiogr 2005; 6: 11-4.
150. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. Am J Cardiol 2006; 98: 685-90.
151. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. Eur Heart J 2003; 24: 366-76.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

152. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998; 82: 1230-5.
153. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. Chest 1997; 112: 1310-6.
154. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart 2001; 85: 628-34.
155. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszynski B et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. Chest 1997; 112: 722-8.
156. Casazza F, Bongarzoni A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. Am J Cardiol 1997; 79: 1433-5.
157. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. Chest 2005; 127: 1051-3.
158. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. Int J Cardiol 2005; 99: 381-8.
159. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2245-51.
160. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. Ann Emerg Med 2004; 44: 490-502.
161. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992; 85: 462-8.
162. Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, Cohen AM, Bellon EM. Generation of parametric images during routine Tc-99 m PYP inhalation/Tc-99 m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. Clin Nucl Med 1991; 16: 501-5.
163. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubieres Y, Jardin F et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. Intensive Care Med 1998; 24: 429-33.
164. Schoepf UJ, Savino G, Lake DR, Ravenel JG, Costello P. The age of CT pulmonary angiography. J Thorac Imaging 2005; 20: 273-9.
165. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003; 58: 470-83.
166. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 2004; 164: 2483-7.
167. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dorje C, Nielssen BE, Holmen LO et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. J Thromb Haemost 2005; 3: 1926-32.
168. Elias A, Cazanave A, Elias M, Chabbert V, Juchet H, Paradis H et al. Diagnostic management of pulmonary embolism using clinical assessment, plasma D-dimer assay, complete lower limb venous ultrasound and helical computed tomography of pulmonary arteries. A multicentre clinical outcome study. Thromb Haemost 2005; 93: 982-8.
169. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost 2000; 84: 548-52.
170. Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2006; 4: 724-31.
171. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation 2006; 113: 577-82.
172. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation 2005; 112: e28-e32.
173. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. Chest 2004; 125: 1539-45.
174. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med 2004; 164: 1685-9.
175. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993; 341: 507-11.
176. 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: 1777-81.
177. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998; 97: 1946-51.
178. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. Radiology 2005; 235: 798-803.
179. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmueller F, Solomon SD, Costello P et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. Circulation 2004; 109: 2401-4.
180. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller 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: 3276-80.
181. 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 the radiologist needs to know. Radiographics 2006; 26: 23-39.
182. 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.
183. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. J Thorac Imaging 2003; 18: 207-16.
184. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. Thorax 2005; 60: 956-61.
185. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 108: e94-e95.
186. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J 2003; 22: 649-53.
187. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001; 86: 1193-6.
188. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G et al.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

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.
189. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26: 2166-72.
190. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 107: 1576-8.
191. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 107: 2545-7.
192. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. Circulation 2003; 107: 2082-4.
193. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. Circulation 2005; 112: 1573-9.
194. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. Clin Chim Acta 2007; 382: 124-8.
195. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1 - an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. Eur Heart J 2003; 24: 1113-9.
196. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? J Electrocardiol 2004; 37: 219-25.
197. Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2005; 96: 450-2.
198. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. Eur Heart J 1988; 9: 534-40.
199. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. J Thromb Thrombolysis 1995; 2: 227-9.
200. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. Arch Intern Med 2002; 162: 79-81.
201. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2005; 3: 508-13.
202. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000; 102: 211-7.
203. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. Br Med J 2003; 326: 312-3.
204. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation 2002; 106: 1263-8.
205. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1632-6.
206. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003; 123: 1947-52.
207. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. Am Heart J 2003; 145: 821-5.
208. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation 2007; 116: 427-33.
209. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. Clin Chim Acta 2006; 371: 117-23.
210. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. Eur Heart J 2007; 28: 224-9.
211. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2005; 96: 303-5.
212. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2003; 24: 1651-6.
213. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1041-6.
214. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. Eur Heart J 2006; 27: 476-81.
215. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameaux H et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. Thromb Haemost 2004; 91: 1232-6.
216. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med 2006; 166: 169-75.
217. 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.
218. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. Circulation 1973; 47 (2 Suppl II): 1-108.
219. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. Anesthesiology 1984; 60: 132-5.
220. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med 1999; 27: 540-4.
221. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. Chest 1997; 111: 218-24.
222. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. Crit Care Med 1990; 18 (1 Pt 2): S61-S69.
223. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 130-6.
224. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. Crit Care Med 1985; 13: 1009-12.
225. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. Chest 1993; 104: 300-2.
226. Webb SA, Stott S, van Heerden PV. The use of inhaled aerosolized prostacyclin (IAP) in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. Intensive Care Med 1996; 22: 353-5.
227. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

nitric oxide in patients with pulmonary embolism. Intensive Care Med 1997; 23: 1089-92.
228. Moreno H Jr, Tanus-Santos JE. Nitric oxide inhalation during massive pulmonary embolism. Anesth Analg 1999; 88: 1188.
229. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. Lung 2006; 184: 1-5.
230. Zwissler B, Welte M, Habler O, Kleen M, Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide in a canine model of pulmonary microembolism and oleic acid edema. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9: 634-40.
231. Demling RH. Role of prostaglandins in acute pulmonary microvascular injury. Ann N Y Acad Sci 1982; 384: 517-34.
232. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. Crit Care Med 2007; 35: 1948-54.
233. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr. Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. Chest 2000; 118: 175-9.
234. Lee JH, Chun YG, Lee IC, Tuder RM, Hong SB, Shim TS et al. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1282-7.
235. Dias-Junior CA. The use of sildenafil in the therapy of massive pulmonary embolism. Intensive Care Med 2006; 32: 1284.
236. Souza-Silva AR, Dias-Junior CA, Uzuelli JA, Moreno H Jr, Evora PR, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of combined sildenafil and L-arginine during acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. Eur J Pharmacol 2005; 524: 126-31.
237. Estagnasie P, Djedaini K, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. Chest 1996; 110: 846-8.
238. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (11 Suppl): S548-S553.
239. Dalla Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 520-6.
240. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. Chest 1990; 97: 528-33.
241. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. Chest 1990; 98: 1473-9.
242. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. Respiration 1988; 54: 162-73.
243. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. Acta Med Scand 1978; 203: 465-70.
244. Tibbutt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. Drugs 1976; 11: 161-92.
245. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. Br Med J 1974; 1: 343-7.
246. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. JAMA 1974; 229: 1606-13.
247. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 239-45.
248. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet 1988; 2: 293-8.
249. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuillemenot A et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1057-63.
250. Meneveau N, Schiele F, Vuillemenot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. Eur Heart J 1997; 18: 1141-8.
251. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. Chest 1994; 106: 718-24.
252. Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Simonneau G. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. Chest 1994; 106: 712-7.
253. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. Circulation 1988; 77: 353-60.
254. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. Am Heart J 1999; 138: 39-44.
255. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. J Thromb Thrombolysis 2007; 23: 101-5.
256. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest 2006; 129: 1043-50.
257. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Am J Cardiol 1997; 80: 184-8.
258. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998; 82: 966-70.
259. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002; 347: 1143-50.
260. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. Chest 1997; 111: 1241-5.
261. Goldhabert SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 24-30.
262. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. Ann Intern Med 1994; 121: 313-7.
263. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

264. Kirschner M. Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Embolie der Arteria pulmonalis. Arch Klin Chir 1924; 312.
265. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2004; 77: 819-23.
266. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 1018-23.
267. Hsieh PC, Wang SS, Ko WJ, Han YY, Chu SH. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. Ann Thorac Surg 2001; 72: 266-7.
268. Misawa Y, Fuse K, Yamaguchi T, Saito T, Konishi H. Mechanical circulatory assist for pulmonary embolism. Perfusion 2000; 15: 527-9.
269. Davies MJ, Arsiwala SS, Moore HM, Kerr S, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1801-3.
270. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. Circulation 2002; 105: 1416-9.
271. Doerge H, Schoendube FA, Voss M, Seipelt R, Messmer BJ. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 9-13.
272. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. Ann Thorac Surg 1991; 51: 232-6.
273. Gray HH, Miller GA, Paneth M. Pulmonary embolectomy: its place in the management of pulmonary embolism. Lancet 1988; 1: 1441-5.
274. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2006; 113: 2011-20.
275. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. Lancet 1991; 338: 1186-9.
276. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. Chest 1991; 100: 655-8.
277. Greenfield LJ, Kimmell GO, McCurdy WC III. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. J Surg Res 1969; 9: 347-52.
278. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. Radiology 2005; 236: 852-8.
279. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 147-64.
280. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. Lancet 1960; 1: 1309-12.
281. Buller 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 (3 Suppl): 401S-428S.
282. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 327: 1485-9.
283. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. Arch Intern Med 1996; 156: 1645-9.
284. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M,Weitz J et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. Arch Intern Med 1994; 154: 49-56.
285. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. Thromb Haemost 1991; 65: 251-6.
286. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 326: 975-82.
287. Perez de Llano LA, Baloira VA, Veres RA, Veiga F, Golpe GR, Pajuelo FF. Multicenter, prospective study comparing enoxaparin with unfractionated heparin in the treatment of submassive pulmonary thromboembolism. Arch Bronconeumol 2003; 39: 341-5.
288. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. Circulation 1992; 85: 1380-9.
289. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet JK, Charbonnier B et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. Thromb Haemost 1995; 74: 1432-5.
290. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. N Engl J Med 1997; 337: 663-9.
291. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 409-15.
292. Kirchmaier CM, Wolf H, Schafer H, Ehlers B, Breddin HK. Efficacy of a low molecular weight heparin administered intravenously or subcutaneously in comparison with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis. Certoparin-Study Group. Int Angiol 1998; 17: 135-45.
293. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med 2001; 134: 191-202.
294. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2004; 140: 175-83.
295. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. Clin Lab Med 1995; 15: 119-23.
296. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003; 349: 1695-702.
297. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. Lancet 1986; 2: 1293-6.
298. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Engl J Med 1990; 322: 1260-4.
299. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. Curr Med Res Opin 2006; 22: 593-602.
300. Partsch H, Kaulich M, MayerW. Immediate mobilisation in acute

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. Int Angiol 2004; 23: 206-12.
301. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. Chest 2005; 127: 1631-6.
302. Kolbach DN, Sandbrink MW, Hamulyak K, Neumann HA, Prins MH. Nonpharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD004174.
303. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995; 108: 978-81.
304. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. Chest 2002; 121: 806-14.
305. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. Circulation 1999; 99: 2779-83.
306. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. J Clin Oncol 2005; 23: 2123-9.
307. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). J Clin Oncol 2004; 22: 1944-8.
308. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2003; 139: 19-25.
309. Lagerstedt CI Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. Lancet 1985; 2: 515-8.
310. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. N Engl J Med 1979; 301: 855-8.
311. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1997; 336: 393-8.
312. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis, pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. Lancet 1992; 340: 873-6.
313. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 1661-5.
314. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. Wien Med Wochenschr 1999; 149: 66-9.
315. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. N Z Med J 2002; 115: 257-60.
316. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2000; 18: 3078-83.
317. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146-53.
318. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. Arch Intern Med 2006; 166: 2151-6.
319. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006; 355: 1780-9.
320. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 348: 1425-34.
321. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349: 631-9.
322. Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP, Elkins RC. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. Surgery 1973; 73: 599-606.
323. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. Blood Rev 2005; 19: 179-202.
324. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation 2005; 112: 416-22.
325. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. Am J Med Sci 2005; 330: 82-7.
326. Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients. Radiology 1993; 188: 851-6.
327. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. J Trauma 2007; 62: 17-24.
328. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. Arch Intern Med 1997; 157: 305-8.
329. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1991; 18: 345-70.
330. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44: 452-7.
331. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. Arch Intern Med 2002; 162: 1170-5.
332. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. Br Med J 1969; 4: 201-3.
333. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. Thromb Haemost 1989; 61: 189-96.
334. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. Radiology 2002; 224: 487-92.
335. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. BJOG 2001; 108: 1134-40.
336. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. BJOG 2002; 109: 1020-4.
337. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 627S-644S.
338. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Manage-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

ment of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 2007; 146: 211-22.
339. Shaul WL, Hall JG. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. Am J Obstet Gynecol 1977; 127: 191-8.
340. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. N Engl J Med 1996; 335: 108-14.
341. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1995; 50: 534-41.
342. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. Cancer 1998; 83: 180-5.
343. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. Thromb Haemost 1997; 78: 1316-8.
344. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. N Engl J Med 2000; 342: 1953-8.
345. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 809-15.
346. Rivkin SE, Green S, Metch B, Cruz AB, Abeloff MD, Jewell WR et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1994; 12: 2078-85.
347. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, Ansari R, Krauss S, Stadler WM. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2002; 95: 1629-36.
348. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 2001; 98: 1614-5.
349. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. Haemostasis 2001; 31 (Suppl 1): 37-9.
350. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. J Thromb Haemost 2004; 2: 884-9.
351. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125: 785-93.
352. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? Thromb Haemost 1997; 78: 121-5.
353. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2004; 2: 876-81.
354. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. Cancer 1984; 53: 2046-52.
355. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. Thromb Haemost 1999; 82: 947-52.
356. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, Maes D, Maillier B, Jennesseaux C et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. Cardiology 1996; 87: 169-74.
357. The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. European Working Group on Echocardiography. Eur Heart J 1989; 10: 1046-59.
358. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. Am Heart J 1989; 118: 569-73.
359. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxic embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. Am Heart J 1995; 129: 826-7.
360. Zerio C, Canterin FA, Pavan D, Nicolosi GL. Spontaneous closure of a patent foramen ovale and disappearance of impending paradoxical embolism after fibrinolytic therapy in the course of massive pulmonary embolism. Am J Cardiol 1995; 76: 422-4.
361. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Circulation 2004; 110: e454-e458.
362. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. Circulation 1997; 95: 1242-6.
363. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. Chest 2007; 132: 1131-9.
364. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. Arch Intern Med 2004; 164: 361-9.
365. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. Circulation 1999; 99: 73-80.
366. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med 2007; 356: 2653-5.
367. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81: 1735-43.
368. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 601-7.
369. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 577-83.
370. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126 (1 Suppl): 63S-71S.
371. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (12 Suppl S): 73S-80S.
372. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1500 cases. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1457-62.
373. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 1203-11.
374. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1788-92.
375. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 523-8.
376. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1122-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

377. Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ital Heart J 2005; 6: 830-3.
378. Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. Radiology 1990; 174: 211-3.
379. Huang RM, Naidich DP, Lubat E, Schinella R, Garay SM, McCauley DI. Septic pulmonary emboli: CT-radiographic correlation. AJR Am J Roentgenol 1989; 153: 41-5.
380. Bach MC, Roediger JH, Rinder HM. Septic anaerobic jugular phlebitis with pulmonary embolism: problems in management. Rev Infect Dis 1988; 10: 424-7.
381. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 267-76.
382. Uflacker R, Lima S, Melichar AC. Intravascular foreign bodies: percutaneous retrieval. Radiology 1986; 160: 731-5.
383. Egglin TK, Dickey KW, Rosenblatt M, Pollak JS. Retrieval of intravascular foreign bodies: experience in 32 cases. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 1259-64.
384. Dotter CT, Rosch J, Bilbao MK. Transluminal extraction of catheter and guide fragments from the heart and great vessels;29 collected cases. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971; 111: 467-72.
385. Propp DA, Cline D, Hennenfent BR. Catheter embolism. J Emerg Med 1988; 6: 17-21.
386. Steiner S, Schwalen A, Heintzen MP, Strauer BE. Catheter embolization into the pulmonary artery. Interventional therapy of a rare form of pulmonary embolism. Pneumologie 2003; 57: 19-21.
387. Gabelmann A, Kramer S, Gorich J. Percutaneous retrieval of lost or misplaced intravascular objects. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 1509-13.
388. Mellor A, Soni N. Fat embolism. Anaesthesia 2001; 56: 145-54.
389. Pell AC, Hughes D, Keating J, Christie J, Busuttil A, Sutherland GR. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. N Engl J Med 1993; 329: 926-9.
390. Sevitt S. The significance and pathology of fat embolism. Ann Clin Res 1977; 9: 173-80.
391. Laub DR Jr, Laub DR. Fat embolism syndrome after liposuction: a case report and review of the literature. Ann Plast Surg 1990; 25: 48-52.
392. El Ebiary M, Torres A, Ramirez J, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol. Crit Care Med 1995; 23: 1928-30.
393. Schulz F, Trubner K, Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver. Am J Forensic Med Pathol 1996; 17: 264-8.
394. Rossi SE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 1499-508.
395. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJ. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. Anesthesiology 2007; 106: 164-77.
396. Toung TJ, Rossberg MI, Hutchins GM. Volume of air in a lethal venous air embolism. Anesthesiology 2001; 94: 360-1.
397. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. Crit Care Med 1992; 20: 1169-77.
398. O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. Int Anesthesiol Clin 2007; 45: 17-28.
399. Schriner RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. Mayo Clin Proc 1991; 66: 143-8.
400. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. Cancer 1975; 36: 1473-82.

Appendice

Tabella A. Principali trial che hanno riportato il rapporto tra i diametri dei due ventricoli valutato con tomografia computerizzata quale marker di rischio di mortalità per tutte le cause a 30 giorni nell'embolia polmonare acuta.

Autore	N. pazienti	Tipo di TC	Valore soglia	Positivo (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPN (%)	VPP (%)
van der Meer et al.[1]	120	SDCT	VD/VS >1	57.5	ND	ND	100	10
Schoepf et al.[2]	431	4-16 MDCT	VD/VS >0.9	64	78.2	38	92.3	15.6

MDCT = tomografia computerizzata multidetettore; ND = non disponibile; SDCT = tomografia computerizzata a singolo detettore; VD = ventricolo destro; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo; VS = ventricolo sinistro.

Tabella B. Principali trial sul valore prognostico del BNP/NT-proBNP nell'embolia polmonare acuta.

Autore	N. pazienti	Tipo di marker biochimico e test utilizzati	Valore soglia	Positivo (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPN (%)	VPP[a] (%)
Ten Wolde et al.[3]	110	BNP[b]	21.7 pmol/l	33	86	73	99	18
Kucher et al.[4]	73	NT-proBNP[c]	500 pg/ml	58	ND	ND	100	12
Kucher et al.[5]	73	Triage BNP[d]	50 pg/ml	58	ND	ND	100	12
Pruszczyk et al.[6]	79	NT-proBNP[c]	600 pg/ml	27	100	33	100	26
Binder et al.[7]	124	NT-proBNP[c]	1000 pg/ml	54	100	49	100	10
Kostrubiec et al.[8]	113	NT-proBNP[c]	NT-proBNP >7500 pg/ml[a]	16	65	93	94	61

BNP = peptide natriuretico cerebrale; ND = non disponibile; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.
[a]se non si dimezza entro 24h; [b-d]test utilizzati: [B]Shionoria, CIS Bio International; [C]Elecsys, Roche Diagnostics; [d]Triage, Biosite Technologies.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Tabella C. Principali studi sul valore prognostico dei marker biochimici di danno miocardico nell'embolia polmonare.

Autore	N. pazienti	Tipo di marker biochimico e test utilizzati	Valore soglia (ng/ml)	Positivo (%)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPN (%)	VPP (%)
Troponine								
Giannitsis et al.[9]	56	cTnT[a]	0.10	32	89	79	97	44
Konstantinides et al.[10]	106	cTnI[b]	0.07	41	86	63	98	14
Konstantinides et al.[10]	106	cTnT[a]	0.04	37	71	66	97	12
Janata et al.[11]	106	cTnT[a]	0.09	11	80	92	99	34
Pruszczyk et al.[12]	64	cTnT[a]	0.01	50	100	57	100	25
Douketis et al.[13]	458	cTnI[c]	0.5	13.5	Mortalità per tutte le cause a 90 giorni: odds ratio 3.5, IC 95% 1.0-11.9			
Altri marker di danno miocardico								
Pruszczyk et al.[14]	46	Mioglobina[a]	58 (donne) 72 (uomini)	46	100	64	100	33
Kaczynska et al.[15]	77	H-FABP[a]	6	39	Hazard risk 1.03, IC 95% 1.01-1.05, p <0.0001			
					78	66	96	23
Puls et al.[16]	107	H-FABP[d]	6	27	100	83	100	37

I dati si riferiscono alla mortalità intraospedaliera, salvo diversamente indicato.
cTnI = troponina cardiaca I; cTnT = troponina cardiaca T; H-FABP = isoforma cardiaca della proteina di legame degli acidi grassi; IC = intervallo di confidenza; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.
[a-d]test utilizzati: [a]Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germania; [b]Centaur, Bayer, Monaco, Germania; [c]AxSYM, Abbott, Abbott Park, IL, USA; [d]HyCult Biotechnology, Uden, Olanda.

Tabella D. Valore prognostico della valutazione contemporanea di NT-proBNP e troponina nell'embolia polmonare acuta.

Autore	N. pazienti	Tipo di marker biochimico e test utilizzato	Valore soglia	Positivo (%)	Endpoint	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPN (%)	VPP (%)
Kostrubiec et al.[17]	100 con PAS >90 mmHg	NT-proBNP[a], cTnT[a]	NT-proBNP <600 pg/ml e cTnT <0.07 μ/l	28	Mortalità a 40 giorni correlata all'EP	0[b]	70	89	0
			NT-proBNP >600 pg/ml e cTnT <0.07 μ/l	54	Mortalità a 40 giorni correlata all'EP	25	44	87	4
			NT-proBNP >600 pg/ml e cTnT >0.07 μ/l	18	Mortalità a 40 giorni correlata all'EP	75	87	98	33

BNP = peptide natriuretico cerebrale; cTnT = troponina cardiaca T; EP = embolia polmonare; NT-proBNP = porzione N-terminale del proBNP; PAS = pressione arteriosa sistolica; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.
[a]test utilizzato: Elecsys, Roche Diagnostics, Mannhein, Germania; [b]nessun decesso in questo gruppo.

Tabella E. Valore prognostico della valutazione contemporanea dell'ecocardiografia e della determinazione della troponina nell'embolia polmonare.

Autore	N. pazienti	Tipo di test per la troponina	Valore soglia (ng/ml)	Ecocardiografia	Endpoint	Entrambi i test positivi (% pazienti)	Parametro
Kucher et al.[18]	91	cTnI[a]	>0.06	Almeno moderata disfunzione VD	Mortalità intraospedaliera, catecolamine e.v., trombolisi, RCP, intubazione, embolectomia	26.3	Sensibilità 86% Specificità 91% VPN 96%, VPP 75%
Binder et al.[7]	124	cTnT[b]	≥0.04	VD >30 mm in proiezione parasternale	Mortalità intraospedaliera, catecolamine e.v., trombolisi, RCP, intubazione	12.9	OR 10.00 (IC 95% 2.1-46.8)
Scridon et al.[19]	141	cTnI[c]	≥0.1	VD/VS >0.9	Mortalità per tutte le cause a 30 giorni	32	OR 7.17 (IC 95% 1.6-31.9)

cTnI = troponina cardiaca I; cTnT = troponina cardiaca T; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; RCP = rianimazione cardiopolmonare; VD = ventricolo destro; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo; VS = ventricolo sinistro.
[a-c]test utilizzati: [a]AxSYM, Abbott, Abbott Park, IL, USA; [b]Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germania; [c]Baxter, Miami, FL, USA.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:15:26

Bibliografia

1. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. Radiology 2005; 235: 798-803.
2. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller 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: 3276-80.
3. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. Circulation 2003; 107: 2082-4.
4. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 107: 1576-8.
5. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 107: 2545-7.
6. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J 2003; 22: 649-53.
7. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. Circulation 2005; 112: 1573-9.
8. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. Clin Chim Acta 2007; 382; 124-8.
9. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000; 102: 211-7.
10. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation 2002; 106: 1263-8.
11. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. Br Med J 2003; 326: 312-3.
12. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003; 123: 1947-52.
13. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. Arch Intern Med 2002; 162; 79-81.
14. Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Torbicki A, Szulc M, Gurba H et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. Clin Chim Acta 2003; 338: 53-6.
15. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. Clin Chim Acta 2006; 371: 117-23.
16. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. Eur Heart J 2007; 28: 224-9.
17. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2005; 26: 2166-72.
18. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiographic in patients with acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2003; 24: 1651-6.
19. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and riht ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2005; 96: 303-5.