

Aspetti diagnostici e terapeutici dell'embolia polmonare nel paziente anziano

Luca Masotti, Elena Ceccarelli*, Sandro Forconi*, Roberto Cappelli*

U.O. di Medicina Interna, Ospedale di Cecina, Azienda USL 6, Livorno, *Dipartimento di Medicina Interna, Cardiovascolare e Geriatrica, Università degli Studi, Siena

Key words:
Diagnosis; Pulmonary embolism; Therapy.

Background. Pulmonary embolism (PE) is often underdiagnosed in the elderly for nonspecificity and atypicality of presentation. The aim of this study was to evidence, retrospectively, the clinical, instrumental and laboratory aspects in the diagnosis of elderly patients with suspected PE and to observe the antithrombotic primary prophylaxis, acute antithrombotic treatment and its hemorrhagic side effects in patients with confirmed PE (CPE).

Methods. We conducted an observational, retrospective, study on 118 hospitalized patients ≥ 65 years (49 males and 69 females, mean age 77.76 ± 7.17 years) during a 5-year period who underwent a scintigraphic lung scan for suspected PE. Clinical, instrumental and laboratory findings of 75 patients with CPE were compared with 43 patients with unconfirmed PE (UCPE).

Results. Symptoms of dyspnea and chest pain and all the considered signs, except tachycardia, were significantly more frequent in the CPE group. Bed rest > 4 days, venous insufficiency, deep vein thrombosis, obesity and stroke were the risk factors significantly more frequent in the CPE group. Sinus tachycardia, incomplete right bundle branch block, ST-T alterations were significantly more present in the CPE group. Cardiomegaly was the only significant more frequent chest X-ray finding in the CPE group, while echocardiography showed a significant involvement of the right ventricle in the CPE group. Plasma D-dimer levels were significantly higher in the CPE group but the mean values were $> 500 \mu\text{g/l}$ in both groups. In arterial blood gas analysis we found more severe hypoxemia, arterial hyposaturation and higher alveolar-oxygen gradient in the CPE group, while we did not find a more frequent respiratory alkalosis in this group. Heart failure, ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease were the more frequent diagnoses in the UCPE group. None of the patients received thrombolysis. Seventy percent of the CPE patients received intravenous heparin; 9 hemorrhagic side effects occurred, 3 of them being major with one fatal in one patient treated with subcutaneous unfractionated heparin.

Conclusions. Our study shows the diagnostic difficulties of PE in the elderly because of nonspecificity of clinical, instrumental and laboratory aspects. Although many of these aspects are significantly more frequent in the CPE group, the same are often the main aspects also in the UCPE group. Moreover, our study reveals the low utilization of antithrombotic primary prophylaxis and high risk of hemorrhagic side effects of heparin in this subgroup of patients.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (9): 745-754)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 10 aprile 2003; nuova stesura il 27 agosto 2003; accettato il 28 agosto 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Luca Masotti

U.O. di Medicina Interna
Ospedale di Cecina
Via Montanara
Località Ladronaia
57023 Cecina (LI)
E-mail:
luca.masotti@tin.it

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) è una patologia frequente ma spesso non diagnosticata, soprattutto nel paziente anziano¹. Webster e Marquardt² definirono l'EP "il killer silenzioso dell'anziano", mentre più recentemente Goldhaber e Braunwald³ l'hanno definita "la grande simulatrice".

L'incidenza e la mortalità per le malattie tromboemboliche venose aumentano esponenzialmente con l'aumentare dell'età. Negli Stati Uniti, circa 100 persone ogni 100 000 abitanti/anno vengono colpite da un primo evento tromboembolico venoso; l'incidenza sale da meno di 5 casi/100 000 abitanti/anno nelle persone di età < 15 anni a circa 500 persone ogni

100 000 abitanti/anno di 80 anni di età. Un terzo dei casi è rappresentato da EP, i rimanenti due terzi da trombosi venosa profonda (TVP)⁴.

L'EP determina 200 000 ospedalizzazioni/anno e 50 000 morti/anno negli Stati Uniti, essendo responsabile del 5% di tutte le morti nella popolazione americana e del 10% della mortalità ospedaliera⁵⁻⁷. L'età > 70 anni rappresenta un fattore prognostico negativo, sia sulla sopravvivenza a breve termine che a lungo termine⁸⁻¹¹. Siddique et al.¹² hanno mostrato una più bassa mortalità nei pazienti anziani con EP, in cui tale patologia rappresentava la diagnosi primaria (mortalità $> 10\%$ nei pazienti del gruppo 65-69 anni, mortalità $> 20\%$ negli anziani > 85 anni) rispetto ai casi in cui l'EP

rappresentava una diagnosi secondaria a scompenso cardiaco, infarto del miocardio, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), stroke, frattura di femore e cancro (mortalità > 25% nel gruppo 65-69 anni, > 40% negli ultraottantacinquenni). In un precedente studio relativo a pazienti > 65 anni non selezionati per patologia, evidenziammo una mortalità entro 30 giorni dalla diagnosi di EP del 29.5%¹³.

L'EP è, tuttavia, la patologia acuta potenzialmente fatale meno sospettata e diagnosticata, soprattutto in ambito geriatrico. Studi necroscopici evidenziano che solo il 40% dei casi di EP riscontrati all'autopsia negli anziani era stato diagnosticato correttamente prima della morte e che l'EP è la causa di morte maggiormente non riconosciuta in vita^{14,15}.

La diagnosi di EP è difficoltosa per l'aspecificità del quadro clinico, degli esami strumentali e di laboratorio.

In letteratura esistono pochi studi relativi agli aspetti diagnostici dell'EP nel paziente anziano. Quelli presenti si riferiscono generalmente ad anziani che non hanno avuto in passato importanti patologie cardiorespiratorie.

Gli obiettivi del nostro studio sono stati pertanto quelli di valutare gli aspetti diagnostici dell'EP nel paziente anziano con polipatologia e di analizzare l'applicazione della profilassi antitrombotica primaria, la terapia eparinica e le sue complicazioni emorragiche.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, sugli aspetti clinici, strumentali e laboratoristici dei pazienti ultrasessantacinquenni ricoverati nel Dipartimento di Medicina Interna, Cardiovascolare e Geriatrica dell'Università degli Studi di Siena in un periodo di 5 anni (dal 1996 al 2000), provenienti dal Pronto Soccorso dopo una prima valutazione, eventualmente associata ad un trattamento di stabilizzazione ma senza diagnosi già effettuata di EP, e sottoposti a scintigrafia polmonare perfusionale per sospetto clinico di EP, sospetto basato su raccolta anamnestica, rilievi clinici semeiologici ed esami strumentali e di laboratorio basali effettuati al Pronto Soccorso o all'ingresso in Reparto. Nel periodo sopra menzionato 166 pazienti ultrasessantacinquenni (71 maschi e 95 femmine, età media 75.89 ± 6.43 anni) sono stati sottoposti a scintigrafia polmonare perfusionale.

Per la refertazione dell'esame scintigrafico sono stati utilizzati i criteri dello studio PISA-PED¹⁶. Il presente studio è stato condotto confrontando i pazienti in cui l'EP è stata confermata con alta probabilità alla scintigrafia polmonare perfusionale (EP confermata-EPC) con i pazienti in cui l'EP è stata esclusa alla scintigrafia polmonare perfusionale mediante un referto di normalità e quindi negativo per EP (EP non confermata-EPNC). Sono stati esclusi dallo studio 48 pazienti (22 maschi e 26 femmine), con un risultato scintigrafico

co non probativo per escludere o confermare la diagnosi di EP.

Gli aspetti clinici esaminati sono stati la sintomatologia di esordio, riferita all'ingresso in Reparto, l'obiettività clinica riscontrata ed i fattori di rischio per malattia tromboembolica venosa.

Sono stati definiti: la tachicardia (frequenza cardiaca > 100 b/min), la tachipnea (frequenza respiratoria > 30 atti/min), la presenza di febbre (temperatura corporea > 37.5°C), lo stato di shock, l'associazione di pressione arteriosa (< 90 mmHg) e la tachicardia. Per la definizione della modalità di presentazione sono state utilizzate le recenti direttive della Commissione ANMCO-SIC per le linee guida sulla tromboembolia polmonare¹⁷; pertanto sono stati definiti critici con instabilità emodinamica i pazienti presentatisi alla nostra osservazione in arresto cardiocircolatorio, shock o ipotensione arteriosa assoluta o relativa; critici senza instabilità emodinamica i pazienti presentatisi con dispnea intensa persistente o recidivante e/o sincope; non critici i pazienti stabili da un punto di vista emodinamico presentatisi con dispnea moderata e/o dolore toracico. Questi ultimi sono stati suddivisi in pazienti con o senza disfunzione ventricolare destra sulla base della presenza contemporanea di almeno due dei rilievi ecocardiografici indicativi di interessamento delle sezioni cardiache destre, ritenuti compatibili con EP, sotto specificati.

Gli esami strumentali considerati sono stati l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni effettuato all'ingresso in Reparto, la radiografia del torace, l'ecocardiogramma bidimensionale e l'eco color Doppler venoso degli arti inferiori per la diagnosi di insufficienza venosa e TVP, quest'ultima utilizzando il criterio dell'incomprimibilità dei vasi venosi. Sono stati considerati criteri ecocardiografici compatibili con EP: la dilatazione delle cavità destre (rapporto diametro ventricolare destro/diametro ventricolare sinistro in diastole > 0.6), il movimento paradossale in diastole del setto interventricolare, l'ipocinesia del ventricolo destro, la presenza di pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) stimata > 30 mmHg e la dilatazione con compromissione della dinamica respiratoria della vena cava inferiore.

Sono stati considerati criteri radiografici compatibili con EP la presenza di uno o più dei seguenti reperti: improvvisa interruzione dell'ombra di un ramo arterioso con iperdiafania della relativa zona polmonare (segno di Westermark), la dilatazione del tronco dell'arteria polmonare con possibile ingrossamento ilare e/o brusco restringimento a valle, la presenza di atelectasia, opacità rotondeggianti o triangolari sospetti per infarto, elevazione di un emidiaframma.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio sono stati valutati, all'ingresso in Reparto, il D-dimero con metodica di agglutinazione al lattice (il test D-dimer quantitative method, ACL Futura, Instrumentation Laboratory, Biokit, Barcellona, Spagna) cut-off 500 µg/l ed i seguenti parametri emogasanalitici (BGA/Elec-

trolytes, IL Instrumentation Laboratory, Milano, Italia): pressione arteriosa parziale di ossigeno (PaO_2), pressione arteriosa parziale di anidride carbonica (PaCO_2), pH, bicarbonati, saturazione arteriosa di ossigeno, gradiente alveolo-arterioso di ossigeno $[\text{D(A-a)}\text{O}_2 = 150 - (1.25 \text{ PaCO}_2 + \text{PaO}_2)]$.

Abbiamo infine valutato, nei pazienti del gruppo EPC, la profilassi antitrombotica primaria con eparina calcica sottocute o eparina a basso peso molecolare o con dicumarolici eseguita prima del ricovero, la terapia anticoagulante effettuata in fase acuta al momento della diagnosi ed i suoi effetti collaterali emorragici, definendo sanguinamenti maggiori tutti gli eventi emorragici che hanno richiesto la trasfusione di almeno 600 ml di globuli rossi concentrati, tutti gli eventi che hanno comportato un calo di 2 g/dl dei valori di emoglobina, tutti i sanguinamenti cerebrali e retroperitoneali e tutti gli eventi che hanno messo a rischio la vita dei pazienti. Tutti gli altri eventi emorragici sono stati definiti sanguinamenti minori (macroematuria, epistassi, sangue occulto fecale positivo, ecc.).

Per questo studio è stato utilizzato un nuovo, ma ben testato, approccio statistico basato sulla combinazione di test dipendenti non parametrici; infatti non era possibile utilizzare una tecnica standard multivariata poiché erano presenti dati misti (categorie, dati dicotomici e dati non normali) ed inoltre erano presenti differenti alternative direzionali per testare le ipotesi. Questo metodo presuppone che un problema da testare sia suddiviso in subproblemi più semplici, ciascuno provvisto di proprie soluzioni di permutazione e che questi subproblemi possano essere analizzati al fine di mantenere relazioni di dipendenza. Dal momento che il test si basa su procedure di permutazione, la grandezza dei campioni non ha effetto sull'inferenza. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo¹⁸⁻²⁰.

Risultati

Sono risultati eleggibili per lo studio 118 pazienti (49 maschi e 69 femmine, età media 77.76 ± 7.17 anni,

range 65-95 anni). Il gruppo EPC è risultato costituito da 75 pazienti, il gruppo EPNC da 43 pazienti. Nel gruppo EPC l'età media è risultata più elevata in maniera non statisticamente significativa. Del gruppo EPC 23 pazienti sono stati definiti critici; di essi 12 presentavano instabilità emodinamica, 11 non presentavano instabilità emodinamica. Cinquantadue pazienti sono stati definiti non critici, 24 con disfunzione ventricolare destra, 28 senza disfunzione ventricolare destra. Il gruppo EPC ha presentato una mortalità significativamente superiore rispetto al gruppo EPNC (28.3 vs 7%, $p < 0.05$). L'età media dei pazienti del gruppo EPC deceduti è risultata significativamente superiore a quella dei pazienti EPC non deceduti (80.33 ± 6.96 vs 77.90 ± 7.75 anni, $p < 0.05$; 2 pazienti con età ≥ 65 e ≤ 74 anni, 12 pazienti con età compresa tra 75 e 84 anni, 6 pazienti con età ≥ 85 anni). La mortalità nei pazienti critici è risultata significativamente superiore ai pazienti non critici (11/23 vs 13/52, $p < 0.05$). Sono deceduti 6 pazienti critici su 12 con instabilità emodinamica (82.50 ± 5.00 anni), 5 pazienti critici su 11 senza instabilità emodinamica (76.80 ± 5.96 anni), 6 pazienti su 24 non critici con disfunzione ventricolare destra (79.00 ± 3.53 anni) e 7 pazienti su 28 non critici senza disfunzione ventricolare destra (84.28 ± 5.61 anni). Le principali cause di morte dei 21 pazienti EPC deceduti sono risultate: shock cardiogeno 44%, arresto respiratorio 29%, arresto cardiaco 24%, emorragia cerebrale 3%. Sei pazienti deceduti su 21 presentavano in anamnesi una neoplasia attiva; 7 su 21 presentavano BPCO; 6 su 21 presentavano uno stato di importante deficit cognitivo. Tredici su 21 presentavano almeno tre patologie associate tra le seguenti: insufficienza cardiaca cronica, BPCO, esiti di ischemia cerebrale, esiti di recente frattura di femore o intervento chirurgico, cardiopatia ischemica cronica, neoplasie. Quindici su 21 avevano presentato un'immobilizzazione prolungata (> 4 giorni). Data la retrospettività dello studio non è stato possibile calcolare in maniera precisa l'intervallo di tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'ammissione nel nostro Reparto. Dai dati in nostro possesso è possibile solamente stimare che tale intervallo sia compreso tra 1 e 2 giorni. La tabella I riassume le caratteristiche generali dei pazienti studiati.

Tabella I. Caratteristiche generali dei pazienti.

	EPC	EPNC	Totale
N. pazienti	75	43	118
Sesso (M/F)	26/49	23/20	49/69
Età (anni)	78.59 ± 7.57	76.32 ± 6.25	77.76 ± 7.17
Mortalità (%)	28,3	7	
Critici	23		
Con instabilità emodinamica	12		
Senza instabilità emodinamica	11		
Non critici	52		
Con disfunzione ventricolare destra	24		
Senza disfunzione ventricolare destra	28		

EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata.

Dispnea, dolore toracico, tosse e sincope sono risultati i sintomi prevalenti in entrambi i gruppi, mentre i segni clinici prevalenti sono risultati la presenza di tachicardia, tachipnea, cianosi e febbre. Il gruppo EPC ha mostrato una maggiore frequenza, statisticamente significativa dei sintomi dispnea, dolore toracico, nausea/vomito ed astenia e di tutti i segni clinici analizzati, eccetto il rilievo di tachicardia, che, seppur segno clinico più frequente in entrambi i gruppi, non è risultato, appunto, differente tra i due gruppi in maniera significativa (Tab. II).

I fattori di rischio per tromboembolismo venoso più frequenti nel gruppo EPC sono risultati l'immobilità (allettamento > 4 giorni), la presenza di insufficienza venosa e TVP, la presenza di obesità e scompenso cardiaco congestizio. Tra i due gruppi sono risultati significativamente differenti l'immobilità, l'insufficienza venosa, la TVP, l'obesità e lo stroke, più frequenti nel gruppo EPC, e la presenza di cardiopatia ischemica, più frequente nel gruppo EPNC (Tab. III).

La tabella IV mostra le principali diagnosi emerse nel gruppo EPNC. Scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica ed insufficienza respiratoria acuta in pazienti con BPCO riacutizzata sono risultate le patologie più frequenti.

La tabella V evidenzia i risultati degli esami strumentali. Come è possibile notare i reperti elettrocardiografici più frequenti nel gruppo EPC sono risultati la tachicardia sinusale, le alterazioni del tratto ST-T sulle derivazioni precordiali (dalle alterazioni aspecifiche fino alla presenza di onde T invertite), il blocco di branca destro (BBD) incompleto e la presenza di onde T invertite in D3 (T3). La sindrome di McGinn (S1Q3T3) è risultata presente nel 12% dei pazienti EPC. Queste alterazioni, insieme con il BBD completo ed i battiti extrasistolici sopraventricolari, sono risultate anche significativamente più frequenti nel gruppo EPC rispetto al gruppo EPNC.

L'ecocardiografia bidimensionale ha mostrato nel gruppo EPC reperti compatibili con una disfunzione acuta delle sezioni destre del cuore, tutti significativamente più frequenti rispetto al gruppo EPNC. Il 56% dei pazienti EPC ha presentato valori di PAPs stimata > 30 mmHg (44.02 ± 20.34 mmHg, range 15-90 mmHg) contro il 32% dei pazienti del gruppo EPNC (25.75 ± 13.81 mmHg, range 10-55 mmHg). Tutti i pazienti del gruppo EPC affetti da BPCO hanno presentato valori di PAPs > 30 mmHg (51.67 ± 18.34 mmHg). Quattro pazienti su 10 del gruppo EPNC affetti da BPCO hanno presentato valori di PAPs > 30 mmHg (37.69 ± 6.42 mmHg).

La radiografia del torace è risultata alterata in più dell'80% dei casi in entrambi i gruppi; non sono emerse tuttavia differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la presenza di un referto compatibile con EP. La presenza di cardiomegalia, più frequente nel gruppo EPNC, e la presenza di addensamento polmonare, più frequente nel gruppo EPC, sono risultati i re-

Tabella II. Sintomi e segni clinici.

	EPC (%)	EPNC (%)	p
Sintomi			
Dispnea	88	74	< 0.05
Dolore toracico	40	26	< 0.05
Tosse	22	26	NS
Sincope	13.5	19	NS
Vomito	13.5	4	< 0.05
Astenia	12	4	< 0.05
Segni			
Tachicardia (> 100 b/min)	76	74	NS
Tachipnea (> 20 atti/min)	50	40	< 0.05
Cianosi	47	33	< 0.05
Febbre (> 37.5°C)	47	38	< 0.05
Epatomegalia	22	2	< 0.05
Shock (< 90 mmHg, > 100 b/min)	16.5	10	< 0.05

EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata.

Tabella III. Fattori di rischio per malattia tromboembolica venosa.

	EPC (%)	EPNC (%)	p
Allettamento (> 4 giorni)	65	35	< 0.05
Insufficienza venosa	43	31	< 0.05
TVP	35	12	< 0.05
Obesità (IMC > 30 kg/m ²)	31	16	< 0.05
Scompenso cardiaco	25	43	< 0.05
Pregressa TVP/EP	24	28.5	NS
Fumo	24	45	< 0.05
Neoplasie	16.5	14	NS
Stroke	13.5	7	< 0.05
BPCO	13.5	24	NS
Ipertensione	13.5	16	NS
Diabete	12	14	NS
Fratture	7.5	10	NS
Interventi chirurgici	7.5	10	NS
Cardiopatia ischemica	3	10	< 0.05

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; EP = embolia polmonare; EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata; IMC = indice di massa corporea; TVP = trombosi venosa profonda.

Tabella IV. Principali diagnosi di dimissione nei pazienti con embolia polmonare non confermata.

Scompenso cardiaco	40%
Cardiopatia ischemica	26%
BPCO/insufficienza respiratoria	24%
Aritmie	14%
Polmoniti	10%
Sincope	10%

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva.

perti radiografici significativamente differenti tra i due gruppi.

I valori medi di D-dimero sono risultati significativamente più elevati nel gruppo EPC rispetto al gruppo

Tabella V. Esami diagnostici strumentali.

	EPC (%)	EPNC (%)	P
Elettrocardiogramma			
Tachicardia sinusale	60	40	< 0.05
Ritmo sinusale	19.5	28.5	NS
Fibrillazione atriale	20	28.5	NS
BBD			
Completo	10	14	NS
Incompleto	27	7	< 0.05
Alterazioni tratto ST-T	34	10	< 0.05
S1Q3T3	12	2	< 0.05
T3	24	10	< 0.05
BEV	5	7	NS
BESV	10	5	< 0.05
Ecocardiogramma			
Dilatazione sezioni destre	58	35	< 0.05
PAPs (> 30 mmHg)	56	32	< 0.05
VCI dilatata	32	8	< 0.05
SIV paradossale	32	3	< 0.05
Ipcinesia ventricolo destro	10	3	< 0.05
Radiografia del torace			
Normale	19.5	16	NS
Compatibile con EP	10	10	NS
Cardiomegalia	58	66	< 0.05
Segni di sovraccarico	24	24	NS
Versamento pleurico	18	16	NS
Addensamento	15	7	< 0.05

BBD = blocco di branca destro; BESV = battiti extrasistolici sopraventricolari; BEV = battiti extrasistolici ventricolari; EP = embolia polmonare; EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata; PAPs = pressione arteriosa polmonare sistolica; SIV = setto interventricolare; T3 = onda T negativa nella derivazione D3; VCI = vena cava inferiore.

EPNC (1720, 71 vs 787.88 $\mu\text{g/l}$, $p < 0.05$). Il D-dimero è risultato $< 500 \mu\text{g/l}$ nel 40% dei pazienti EPNC. Tutti i pazienti del gruppo EPC hanno presentato valori di D-dimero $> 500 \mu\text{g/l}$.

Nella tabella VI sono riportate le medie dei parametri emogasanalitici. È possibile evidenziare in entrambi i gruppi la presenza di severa ipossiemia, iposaturazione arteriosa ed incremento dei valori del D(A-a)O_2 , significativamente più severi nel gruppo EPC. I valori della PaCO_2 e del pH sono risultati, in media, nei limiti di normalità in entrambi i gruppi, senza differenze significative. L'alcalosi respiratoria è risultata presente in entrambi i gruppi in circa un terzo dei casi; nel 20% circa dei casi, in entrambi i gruppi, è risultato presente un quadro di acidosi respiratoria. Entrambi i reperti non sono risultati differenti in maniera significativa tra i due gruppi. La presenza di alcalosi metabolica è risultata significativamente più frequente nel gruppo EPNC.

Nel gruppo EPC è stata utilizzata nel 70% circa dei pazienti una terapia con eparina sodica e.v. ad un dosaggio tale da mantenere il tempo di tromboplastina parziale attivato tra 60 e 85 s. Nei restanti casi è stata utilizzata terapia sottocutanea con eparina calcica (25 000 UI/die) o eparina a basso peso molecolare (enoxaparina) al dosaggio di 100 UI/kg bid. La presenza di un'età > 85

anni, la presenza di stroke o neoplasia sono stati i motivi principali che hanno indotto all'uso della terapia sottocutanea. Nessun paziente critico, potenzialmente suscettibile di terapia trombolitica, è stato sottoposto a tale regime terapeutico. In 3 pazienti critici è stata utilizzata terapia con eparina a basso peso molecolare: 2 pazienti sono deceduti (1 paziente affetto da neoplasia gastrica ulcerata, 1 paziente affetto da recente ictus cerebrale; il paziente sopravvissuto presentava un'età molto avanzata, 92 anni, e condizioni generali molto scadenti). Nei rimanenti 7 pazienti critici è stata effettuata eparina sodica e.v.: 3 pazienti recentemente sottoposti ad intervento chirurgico, 1 affetto da recente ictus cerebrale, 1 con trauma toraco-addominale conseguente ad episodio sincopale, 2 pazienti molto anziani (90 ed 89 anni rispettivamente). La tabella VII riassume il trattamento eseguito, evidenziando in particolare il numero di pazienti trattati per ogni modalità di somministrazione dell'eparina, il numero di complicanze emorragiche ed il numero di pazienti deceduti. Si sono verificati 9 sanguinamenti, di cui 6 minori e 3 maggiori, che hanno comportato la sospensione della terapia eparinica. Di questi ultimi, uno, per emorragia cerebrale, è risultato fatale. Nove pazienti EPC (12%) eseguivano una profilassi primaria; 2 pazienti eseguivano dicumarolici per pregressi episodi di TVP/EP, 5 eseguivano eparina calcica sottocute ad un dosaggio di 10 000 UI/die per immobilizzazione prolungata (3 di essi affetti da insufficienza cardiaca congestizia, 2 affetti da neoplasie), 2 pazienti eseguivano eparina a basso peso molecolare (enoxaparina 4000 UI/die), in 1 caso per allettamento conseguente ad ictus cerebrale, nell'altro per pregressa TVP.

Tabella VI. Dati emogasanalitici.

Parametri	EPC	EPNC	p
PaO_2	54.58	66.46	< 0.05
PaCO_2	41.14	42.03	NS
pH	7.40	7.40	NS
HCO_3	24.75	26.82	NS
SaO_2	84.20	90.52	< 0.05
D(A-a)O_2	44.67	32.53	< 0.05

D(A-a)O_2 = gradiente alveolo-arterioso di ossigeno; EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata; HCO_3 = bicarbonato; PaCO_2 = pressione arteriosa parziale di anidride carbonica; PaO_2 = pressione arteriosa parziale di ossigeno; SaO_2 = saturazione arteriosa di ossigeno.

Tabella VII. Terapia eparinica: complicanze e mortalità.

Farmaco	N. pazienti trattati	Sanguinamenti	Decessi
Eparina calcica s.c.	10	3*	5
EBPM s.c.	13	0	3
Eparina sodica e.v.	52	6	13

EBPM = eparina a basso peso molecolare. * uno fatale.

Discussione

La diagnosi di EP è difficoltosa per l'aspecificità e l'atipicità del quadro clinico, strumentale e laboratoristico. Il *gold standard* diagnostico è ancora oggi l'angiografia polmonare che, essendo invasiva e non priva di rischi, dovrebbe essere attentamente valutata in base al reale sospetto clinico di EP ed eventualmente riservata ai casi risultati ad intermedia probabilità per EP alla scintigrafia polmonare perfusionale²¹. Nell'anziano l'angio-pneumografia spesso non viene eseguita, anche se non presenta particolari svantaggi rispetto al giovane adulto, tranne una maggiore incidenza di insufficienza renale dopo la sua esecuzione²². Negli ultimi anni, soprattutto in centri non dotati di Unità o Servizi di Medicina Nucleare, sono sempre più utilizzate per la diagnosi di EP la tomografia computerizzata (TC) con tecnica spirale o la risonanza magnetica (RM) polmonari. Sensibilità e specificità della TC spirale nella diagnosi di EP sono elevate nelle forme di EP centrali (94%); la sensibilità si riduce nelle forme di EP periferica (72%)²². La maggiore disponibilità della TC spirale rispetto alla scintigrafia polmonare, la scarsa invasività, il relativo basso costo, la rapidità della procedura, la possibilità di effettuare diagnosi alternative all'EP e la possibilità di valutare il circolo venoso subdiaframmatico, fanno sì che molti, attuali, protocolli diagnostici dell'EP utilizzano in prima istanza la TC spirale, eventualmente associata a criteri clinici e/o laboratoristici (D-dimero)¹⁷. Minori sono le evidenze riportate in letteratura sull'utilizzo dell'angio-RM polmonare nella diagnosi di EP; ciò è dovuto soprattutto alla minore diffusione della RM, in particolare nei piccoli centri, dati gli elevati costi. Tale procedura è comunque di indubbia validità per l'elevata sensibilità, specificità e la minore invasività rispetto all'angiografia polmonare tradizionale²³. In letteratura non esistono dati riguardanti aspetti specifici della diagnosi di EP mediante TC spirale o angio-RM nel paziente anziano; pertanto non è noto se nell'anziano sensibilità e specificità di tali procedure siano ridotte.

La mortalità nel nostro campione (28.3%) è risultata compatibile con quella attesa dai dati della letteratura, considerato che i pazienti non erano stati selezionati e quindi erano stati inclusi pazienti con precedenti anamnestici di patologie cardiorespiratorie e neoplastiche⁵. L'età più avanzata, la presenza all'ingresso in Reparto di uno stato di criticità e la presenza di comorbidità nel gruppo di pazienti affetti da EP, è risultata associata ad una mortalità più elevata.

Il quadro clinico di esordio dell'EP riscontrato nei pazienti da noi studiati risulta in accordo con i dati della letteratura²⁴⁻²⁶. Tuttavia molti dei sintomi e dei segni clinici da noi riscontrati nel gruppo EPC, seppur significativamente superiori in termini percentuali in questo gruppo di pazienti, sono risultati molto frequenti, in alcuni addirittura i sintomi ed i segni clinici più frequenti, anche nel gruppo EPNC a riprova dell'elevata aspe-

cificità di tali reperti. Recentemente sono stati proposti algoritmi diagnostici nei pazienti con sospetta EP che si basano sulla sintomatologia e l'obiettività clinica, associata ad alcuni reperti strumentali e di laboratorio considerati tipici di EP^{17,27,28}. Questi algoritmi non sono stati validati su una popolazione di anziani; è probabile, a nostro avviso, che la loro sensibilità e specificità sia ridotta in tale fascia di età.

I risultati degli esami strumentali confermano lo scarso ausilio della radiografia del torace, che, seppur alterata in più dell'80% dei pazienti di entrambi i gruppi, analogamente ad altri studi sull'argomento, appare compatibile con EP solo nel 10% dei pazienti EPC, senza differenza significativa rispetto al gruppo EPNC²⁵⁻²⁷. Nella nostra analisi solo due reperti radiografici sono risultati significativamente differenti tra i due gruppi: la cardiomegalia, che è risultata più frequente nei pazienti in cui l'EP non è stata confermata, e la presenza di un addensamento polmonare, più frequente nel gruppo EPC. È da sottolineare che spesso l'addensamento viene in realtà riferito al processo flogistico, in alcuni casi potendo ritardare la diagnosi o mascherare il sospetto di EP. Stein et al.²⁹ riportano una percentuale di radiografie del torace alterate del 96% nel paziente ultrasettantenne con EP.

I tradizionali dati elettrocardiografici di presenza di S1Q3T3, P polmonare e segni di sovraccarico ventricolare destro³⁰ sono stati riscontrati in pochi casi nella nostra analisi nei pazienti EPC, che invece, in accordo con i dati della letteratura, hanno presentato la tachicardia sinusale, le alterazioni del tratto ST-T nelle derivazioni precordiali destre e il BBD incompleto come principali aspetti elettrocardiografici²⁵⁻²⁷, al contrario di altri studi relativi al paziente geriatrico in cui sono state evidenziate come principali anomalie, oltre alle alterazioni del tratto ST-T, la deviazione assiale sinistra, segni di ipertrofia ventricolare sinistra e segni di infarto del miocardio²⁹. In tale studio il 20% dei pazienti presentava un elettrocardiogramma normale²⁹. I reperti elettrocardiografici più frequenti sopramenzionati (alterazioni del tratto ST-T, BBD incompleto, T3, BBD completo e S1Q3T3) sono anche risultati significativamente più frequenti nel gruppo EPC rispetto al gruppo EPNC.

L'effettuazione dell'ecocardiogramma nei pazienti con sospetta EP non è raccomandata di routine; dovrebbe essere riservata ai pazienti con compromissione emodinamica³¹. Studi recenti indicano che reperti ecocardiografici indicativi di moderata o severa ipocinesia ventricolare destra, persistente ipertensione polmonare, presenza di forame ovale pervio e trombo flottante nelle sezioni destre, sono correlati a prognosi negativa ed a ricorrenti episodi tromboembolici³². Nel nostro studio è stata evidenziata una significativa differenza tra i due gruppi di pazienti analizzati; il gruppo EPC, infatti, ha mostrato reperti di disfunzione delle sezioni destre in maniera nettamente più frequente. Questi reperti ecocardiografici hanno contribuito a supportare, in molti casi, il sospetto di EP. È comunque da sottolineare che

l'utilità di alcuni dei reperti di sovraccarico acuto delle sezioni cardiache destre, quali ad esempio la stima della pressione arteriosa polmonare, viene ridotta dalla presenza di patologie concomitanti, come, per esempio la presenza di BPCO in anamnesi. Nel nostro studio tutti i pazienti affetti da EP con anamnesi positiva per BPCO hanno presentato una PAPs > 30 mmHg, riducendo oltremodo la sensibilità di tale misurazione e le sue implicazioni diagnostiche.

I valori medi del D-dimero sono risultati significativamente superiori nel gruppo EPC rispetto al gruppo EPNC. In entrambi i gruppi i valori medi sono risultati superiori al cut-off di 500 µg/l considerato in letteratura il valore al di sotto del quale è ragionevole escludere un processo tromboembolico in atto. Analizzando in particolare i singoli pazienti è stato possibile evidenziare che nel 40% dei pazienti EPNC il D-dimero è risultato < 500 µg/l. Questi dati confermano un nostro precedente studio che aveva evidenziato l'inferiore specificità del D-dimero nella diagnosi di EP nel paziente anziano³³. Altri studi hanno evidenziato che la valutazione del D-dimero con metodica ELISA in pazienti anziani con sospetta EP è sì un buon marker per escluderla, ma, vista l'alta percentuale di anziani affetti da polipatologia, soltanto pochissimi pazienti anziani si presentano con valori < 500 µg/l^{34,35}. Occorre altresì sottolineare che nell'anziano molte evidenze indicano che il D-dimero è "fisiologicamente" più elevato rispetto al giovane e quindi trovare valori modestamente elevati potrebbe non essere considerato patologico ed aumentare la percentuale dei risultati normali³⁶. Recentemente è stato proposto da alcuni autori di elevare, nel paziente anziano, il cut-off del D-dimero a 700 µg/l per aumentarne la specificità nella malattia tromboembolica venosa^{37,38}.

L'ipossiemia, l'ipossaturazione arteriosa di ossigeno e l'aumento del D(A-a)O₂ sono stati riscontrati nella quasi totalità dei pazienti di entrambi i gruppi, in accordo con la letteratura riferita al paziente con EP^{21,25-27,39,40}. Nel gruppo EPC i valori di tali reperti sono risultati più severi in maniera statisticamente significativa. In un precedente studio sull'emogasanalisi nel paziente anziano con EP era stato concluso che l'aumento del D(A-a)O₂ è del tutto aspecifico e di minima utilità ai fini diagnostici⁴¹. Nel nostro studio non abbiamo notato modificazioni dei valori medi della PaCO₂ e del pH rispetto ai valori di normalità e differenze tra i due gruppi su questi parametri, contrariamente ad altri studi della letteratura, riferiti a pazienti più giovani, in cui i valori della PaCO₂ si riducono generalmente a valori < 36 mmHg ed il pH tende a valori di alcalosi^{27,39}. Questi dati del nostro studio vengono confermati dall'analisi dello stato acido-base in cui un quadro di alcalosi respiratoria, tipicamente riscontrata nel giovane adulto²⁷, è stata evidenziata solo in un terzo dei pazienti EPC, senza inoltre una differenza significativa rispetto al gruppo EPNC. Lo studio attuale conferma sostanzialmente un nostro studio precedente sull'emogasanalisi ed il D(A-a)O₂ in

un gruppo di pazienti > 65 anni affetti da EP; in quello studio, inoltre, evidenziammo che un quadro di acidosi respiratoria, presente in circa il 20% dei pazienti affetti da EP, era associato ad elevata mortalità⁴².

Nel nostro studio abbiamo valutato anche le possibili diagnosi differenziali all'EP nei pazienti EPNC: se da un lato questa analisi dimostra ed accentua le difficoltà che il clinico si trova di fronte nei pazienti con sospetta EP, essendo tutte patologie molto frequenti, dall'altro lato occorre sottolineare che tali patologie, paradossalmente, rappresentano spesso fattori di rischio per EP.

Le attuali indicazioni alla terapia anticoagulante nella fase acuta dell'EP prevedono l'utilizzazione della trombolisi nel paziente critico con instabilità emodinamica o, se controindicata, embolectomia chirurgica o meccanica; l'eparina sodica e.v. nel paziente critico ma senza instabilità emodinamica, eventualmente la trombolisi in casi selezionati (età > 75 anni controindicata); eparina sodica e.v. o eparine a basso peso molecolare nel paziente non critico¹⁷. Nel presente studio, non è stata effettuata terapia trombolitica nei pazienti critici per la presenza di controindicazioni assolute o relative. I dati presenti in letteratura sull'uso della trombolisi nel paziente anziano con EP sono limitati e pertanto non permettono di desumere linee guida da utilizzare nella pratica clinica⁴³. Recenti studi evidenziano una discordanza di risultati sulla relazione tra età avanzata e complicanze emorragiche post-trombolisi. Uno studio retrospettivo effettuato sui dati di cinque trial clinici ha mostrato un incremento di 4 volte il rischio emorragico post-trombolisi nei pazienti con età > 70 anni rispetto a pazienti con età < 50 anni⁴⁴, mentre altri studi non hanno evidenziato una relazione età-dipendente del rischio emorragico^{45,46}.

Nel nostro studio viene confermato il potenziale rischio di eventi avversi che possono verificarsi durante trattamento con terapia eparinica, soprattutto nel paziente anziano. Il rischio di eventi emorragici maggiori è risultato del 4% nel nostro studio, lievemente superiore a quello del 3% indicato dalle metanalisi della letteratura⁴⁷.

Dalla nostra analisi emerge inoltre la sottoutilizzazione della prevenzione primaria nell'anziano. Infatti, solo il 12% dei pazienti da noi esaminati eseguiva una corretta profilassi con eparina calcica o eparina a basso peso molecolare sottocute, nonostante il 65% dei pazienti avesse avuto un'immobilizzazione prolungata, da noi definita come più di 4 giorni consecutivi di allettamento. Diretta conseguenza è stato il riscontro mediante ultrasonografia di TVP nel 35% dei soggetti affetti da EP in accordo con i dati inversi della letteratura che indicano l'insorgenza di EP, frequentemente asintomatica, in circa la metà dei pazienti con TVP^{48,49}.

In conclusione, la diagnosi di EP è ancora oggi una diagnosi difficile da raggiungere, in particolar modo in ambito geriatrico, dove il clinico si trova spesso di fronte ad un paziente affetto da numerose patologie che possono mimare l'EP stessa.

Il nostro studio, seppur con le limitazioni metodologiche proprie degli studi retrospettivi, evidenzia la scarsa specificità della sintomatologia, dell'obiettività clinica, degli esami strumentali e di laboratorio nel paziente anziano affetto da EP. Molti rilievi clinici, strumentali e laboratoristici, risultati nei pazienti affetti da EP significativamente superiori come dato percentuale all'analisi statistica, sono emersi allo stesso modo come reperti più frequenti nei pazienti in cui l'EP è stata esclusa. Ciò, senza dubbio, potrebbe rendere ragione delle difficoltà diagnostiche dell'EP e potrebbe spiegare i ritardi con cui tale diagnosi viene spesso effettuata o addirittura il motivo per cui, molte volte, la diagnosi di EP nell'anziano è spesso effettuata dall'anatomo-patologo.

Nell'ambito della terapia antitrombotica, il nostro studio evidenzia la scarsa utilizzazione della profilassi antitrombotica primaria ed il rischio di sanguinamento secondario alla terapia eparinica, sia endovenosa che sottocutanea, nel paziente anziano affetto da EP, che quindi necessita di una stretta sorveglianza quando sottoposto a tale trattamento.

Solo un elevato sospetto di essere di fronte ad un paziente con probabile EP, sospetto fondato sull'integrazione dei dati anamnestici, clinici, strumentali e di laboratorio e supportato dalla collaborazione di più figure specialistiche in un'ottica multidisciplinare, è, quindi, attualmente, l'unica maniera utile per rendere precoce la diagnosi e migliorare la prognosi dei pazienti anziani con EP.

Riassunto

Razionale. L'embolia polmonare (EP) è una patologia sottostimata e spesso non diagnosticata nel paziente anziano per l'aspecificità e l'atipicità della presentazione clinica. Lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare, retrospettivamente, gli aspetti clinici, strumentali e di laboratorio nel paziente anziano con sospetta EP, e di valutare l'applicazione della profilassi antitrombotica primaria, il trattamento antitrombotico della fase acuta e le sue complicazioni emorragiche nei pazienti con EP confermata.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, che ha preso in considerazione 118 pazienti > 65 anni ospedalizzati in un periodo di 5 anni (49 maschi e 69 femmine, età media 77.76 ± 7.17 anni), sottoposti a scintigrafia polmonare perfusionale per il sospetto clinico di EP. Gli aspetti clinici sintomatologici e semeiologici, strumentali (elettrocardiogramma, radiografia del torace, ecocardiogramma bidimensionale) e di laboratorio (D-dimero ed emogasanalisi) di 75 pazienti in cui l'EP era stata confermata alla scintigrafia polmonare (EP confermata-EPC) sono stati confrontati con quelli di 43 pazienti in cui l'EP era stata esclusa alla scintigrafia polmonare (EP non confermata-EPNC).

Risultati. I sintomi dispnea e dolore toracico sono risultati significativamente più frequenti nel gruppo EPC. La tachicardia è risultata il segno clinico più frequente in entrambi i gruppi, senza differenze significative. Allettamento prolungato, insufficienza venosa, trombosi venosa profonda, obesità e stroke sono risultati i fattori di rischio per tromboembolismo venoso significativamente più frequenti nel gruppo EPC. Tachicardia sinusale, blocco di branca destro incompleto ed alterazioni del tratto ST-T sono risultati gli aspetti elettrocardiografici più frequenti in maniera significativa nei pazienti EPC. La presenza di cardiomegalia alla radiografia del torace è risultata l'unico reperto significativamente più frequente nel gruppo EPC; in questo gruppo all'ecocardiogramma sono stati evidenziati, con frequenza significativamente superiore, reperti compatibili con disfunzione acuta delle sezioni cardiache destre. I valori medi di D-dimero sono risultati significativamente più elevati nel gruppo EPC, ma in entrambi i gruppi i valori medi sono risultati > 500 µg/l. Nel gruppo EPC sono stati riscontrati all'emogasanalisi, ipossiemia ed iposaturazione arteriosa di ossigeno più severe e gradiente alveolo-arterioso di ossigeno più elevato rispetto al gruppo EPNC; non sono emerse differenze significative per quanto riguarda il reperto di alcalosi respiratoria. Nel gruppo EPNC le diagnosi di dimissione più frequenti sono risultate insufficienza cardiaca, cardiopatia ischemica e broncopneumopatia cronica riacutizzata. Il 12% dei pazienti EPC eseguiva corretta profilassi antitrombotica primaria. Nessuno dei pazienti è stato sottoposto a trombolisi. Il 70% dei pazienti EPC ha effettuato eparina sodica e.v. Si sono verificati 9 casi di sanguinamento, 6 minori e 3 maggiori, di cui 1 fatale in 1 paziente in trattamento con eparina calcica sottocute. Nessun caso di sanguinamento si è verificato in pazienti trattati con eparina a basso peso molecolare.

Conclusioni. Il nostro studio, pur con le limitazioni proprie degli studi retrospettivi, mette in evidenza le difficoltà diagnostiche dell'EP nel paziente anziano dovute alla scarsa specificità della presentazione clinica, dei reperti strumentali e dei risultati di laboratorio. Nonostante, infatti, molti sintomi, segni clinici, reperti strumentali e dati di laboratorio siano più frequenti in maniera statisticamente significativa nei pazienti con EP, gli stessi sono in un'elevata percentuale di casi i dati più frequenti nei pazienti in cui l'EP è stata esclusa. Il nostro studio, inoltre, evidenzia la scarsa utilizzazione della profilassi antitrombotica primaria ed il rischio emorragico elevato della terapia eparinica in questa fascia di età.

Parole chiave: Diagnosi; Embolia polmonare; Terapia.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Prof. Lucio Barabesi, professore ordinario di Statistica presso il Dipartimento di Metodi

Quantitativi dell'Università degli Studi di Siena, per aver curato l'analisi statistica del presente studio.

Bibliografia

1. Berman AR, Arnsten JH. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 157-75.
2. Webster JR, Marquardt JF. Pulmonary embolism: silent killer of the elderly. *Geriatrics* 1991; 1: 46-50.
3. Goldhaber SZ, Braunwald E. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 4th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 1558-80.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (Suppl 1): I4-I8.
5. 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.
6. Fennerty T. Pulmonary embolism. Hospitals should develop their own strategies for diagnosis and management. *BMJ* 1997; 317: 91-2.
7. Kroegel C. Advances in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. Pulmonary embolism - how can you mend a broken clot? *Respiration* 2003; 70: 4-6.
8. 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.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445-53.
10. Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J Suppl* 2002; 35: 22S-27S.
11. Becattini C, Agnelli G. Risk factors for adverse short-term outcome in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2001; 103: V239-V244.
12. Siddique RM, Siddique MI, Connors AF Jr, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2343-7.
13. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Guerrini M, Forconi S. Pulmonary embolism in the elderly: clinical, instrumental and laboratory aspects. *Gerontology* 2000; 46: 205-11.
14. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. *Arch Intern Med* 1988; 148: 173-6.
15. Leibovitz A, Blumenfeld O, Baumoechl Y, Segal R, Habet B. Postmortem examinations in patients of a geriatric hospital. *Aging (Milano)* 2001; 13: 406-9.
16. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, 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 Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
17. Zoncin P, Agnelli G, Casazza F, et al. Commento alle linee guida della Task Force sull'embolia polmonare della Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1342-6.
18. Pesarin F. *Multivariate permutation tests. With applications in biostatistics*. New York, NY: John Wiley & Sons, 2001.
19. Westfall PH, Young SS. *Resampling-based multiple testing*. New York, NY: John Wiley & Sons, 1993.
20. Good P. *Permutation tests*. New York, NY: Springer-Verlag, 1994.
21. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-66.
22. Kim K, Muller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210: 693-7.
23. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 553-9.
24. Busby W, Bayer A, Pathy J. Pulmonary embolism in the elderly. *Age Ageing* 1988; 17: 205-9.
25. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
26. Manganello D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995; 107 (Suppl): 25S-32S.
27. Miniati M, Prediletto R, Formichi M, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
28. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
29. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA, Terrin ML. Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1452-7.
30. Ullman E, Brady WJ, Perron AD, Chan T, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 514-9.
31. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-6.
32. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
33. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Forconi S. Plasma D-dimer levels in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2000; 98: 577-9.
34. Tardy B, Tardy-Pancet B, Viallon A, et al. Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 38-41.
35. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Part 1): 1445-9.
36. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995; 41: 159-65.
37. Righini M, de Moerloose P, Reber G, Perrin A, Bounameaux H. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? (letter) *Thromb Haemost* 2001; 85: 744.
38. Aguilar C, Martinez A, Martinez A, Del Rio C, Vazquez M. Diagnosis of deep vein thrombosis in the elderly: a higher D-dimer cut-off value is better? (letter) *Haematologica* 2001; 86: E28.
39. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
40. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-43.
41. Jones JS, VanDeelen N, White L, Dougherty J. Alveolar-arterial oxygen gradients in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1177-81.
42. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Barabesi L, Forconi S.

- Arterial blood arterial gas analysis and alveolar-arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M761-M764.
43. Di Minno G, Tufano A, Cerbone AM. Antithrombotic drugs for older subjects. Guidelines formulated jointly by the Italian Societies of Haemostasis and Thrombosis (SISST) and of Gerontology and Geriatrics (SIGG). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 41-62.
 44. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134: 69-72.
 45. Meneveau N, Bassand JP, Schiele F, et al. Safety of thrombolytic therapy in elderly patients with massive pulmonary embolism: a comparison with nonelderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1075-9.
 46. Gisselbrecht M, Diehl JL, Meyer G, et al. Clinical presentation and results of thrombolytic therapy in older patients with massive pulmonary embolism. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 189-93.
 47. Hyers T, Agnelli G, Hull R, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 561S-578S.
 48. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989; 95: 498-502.
 49. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systematic study. *Chest* 1992; 102: 677-81.