

Il cardiologo di fronte all'embolia polmonare. Esperienza su 160 casi di cuore polmonare acuto

Franco Casazza, Ornella Agostoni, Virginio Mandelli, Mario Morpurgo

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Key words:

Pulmonary embolism;
Acute cor pulmonale;
Thromboembolic
disease.

Background. The results of recent multicenter studies dealing with pulmonary embolism often reveal remarkable discrepancies in terms of diagnosis, prognosis and treatment, partly due to the heterogeneity of study patients and of evaluation criteria. Our prospective study focused exclusively on patients affected by pulmonary embolism with a hemodynamic pattern of acute cor pulmonale, investigated at a single center. Particular attention was paid to in-hospital mortality, embolic recurrences, major bleeding and underlying pathologies.

Methods. This study includes 160 cases (103 women with a median age of 71 years and 57 men with a median age of 65 years) in whom the clinical and echocardiographic findings suggestive of acute pulmonary embolism were confirmed by lung perfusion scan, pulmonary angiography, techniques for the detection of deep vein thrombosis and/or autopsy.

Results. The most common clinical manifestations were: dyspnea (92% of cases), tachycardia (80%), syncope (44%), cardiac arrest (22%), and shock (20%). Thoracic pain was present in only 27% of patients. None of the patients showed a normal ECG; a right bundle branch block was found in 47% of cases. T-wave inversion in the precordial leads (32%) was not related to the severity and outcome of pulmonary embolism. Present or previous deep vein thrombosis was found in 53 and 26% of cases, respectively. Only in 2 patients pulmonary embolism was secondary to a deep vein thrombosis of the upper limbs. Intravenous heparin alone was used in 36% of cases, whereas 56% were treated with thrombolytic agents + heparin. Major bleeding occurred in 9% of patients treated with heparin alone, and in 16% of those who received heparin + thrombolytic drugs. Death occurred in 17% of the former, and in 27% of the latter patients. The in-hospital mortality rate was related not only to the presence of cardiac arrest and – to a lower degree – of shock, but also to the recurrence of pulmonary embolism and to the underlying heart disease. No relationship was found between mortality and age, intracardiac thrombi or malignancy. Prognosis was quite different depending on clinical presentation, with a death rate ranging from 11% in the absence of systemic hypertension, and 77% in the presence of cardiac arrest.

Conclusions. Even the “massive” pulmonary embolism that is observed in a cardiac department represents a true “spectrum” of pathological conditions, a spectrum that should be taken into account not only in order to evaluate prognosis and treatment in a particular case, but also when meta-analyses are performed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (4): 520-526)

Ricevuto il 2 novembre 1999; nuova stesura il 18 gennaio 2000; accettato il 18 febbraio 2000.

Per la corrispondenza:

Prof. Mario Morpurgo

Via Boccaccio, 24
20123 Milano

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) non è un'entità morbosa singola e a sé stante, bensì la complicità di numerose e disparate malattie. Come tale il suo “spettro” può spaziare dall'assenza di apprezzabili modificazioni della cenestesi alla morte improvvisa e in tale ambito si possono identificare almeno tre principali quadri clinici (cuore polmonare acuto, infarto polmonare, dispnea improvvisa e inspiegata). Questo polimorfismo è riconducibile alle notevoli differenze che esistono nei singoli casi in termini di punto di partenza e destinazione finale dei tromboemboli, dimensione dei medesimi, presenza o assenza di infarto

polmonare, malattie di base, ecc. Si spiegano pertanto le apparenti discrepanze riguardanti epidemiologia, diagnosi, prognosi e terapia che emergono dall'esame dei contributi consegnati alla letteratura. D'altro canto il confronto fra studi diversi non può prescindere da fattori quali le diverse modalità e i diversi periodi di reclutamento, la differenza tra studi retrospettivi e prospettivi, tra ricerche monocentriche e policentriche, oltre che dalle diverse modalità di analisi e valutazione statistica.

Le considerazioni suesposte ci hanno portato ad effettuare uno studio prospettivo che verte su 160 casi consecutivi di EP acuta con ripercussioni emodinamiche, osservati in Pronto Soccorso e/o ricoverati nella

nostra Divisione di Cardiologia negli ultimi 12 anni. Due gli obiettivi principali: 1) una sintesi dei principali dati clinici con particolare riguardo alla mortalità ospedaliera, alle recidive emboliche, alle complicanze emorragiche e alle malattie di base; 2) un confronto con le risultanze di alcuni recenti registri internazionali, numericamente più consistenti, ma comprendenti casistiche di EP assai eterogenee per criteri di selezione e di valutazione.

Il nostro contributo si differenzia da numerosi altri a) perché fra i molti casi di EP acuta giunti al nostro Ospedale sono stati considerati soltanto quelli con quadro ecocardiografico di cuore polmonare acuto; b) perché i 160 casi sono stati esaminati dalla stessa équipe cardiologica in un arco di tempo nel quale non sono state apportate radicali modificazioni all'indirizzo terapeutico.

Materiali e metodi

Dal gennaio 1986 al marzo 1998 abbiamo esaminato 160 pazienti consecutivi (103 donne con età mediana di 71 anni, minima 21 e massima 88, e 57 maschi con età mediana di 65, minima 18 e massima 88) nei quali ad un quadro clinico sospetto per EP faceva riscontro un quadro ecocardiografico compatibile con cuore polmonare acuto. Dei 140 pazienti sopravvissuti alla prima osservazione in Pronto Soccorso o nei reparti di degenza e successivamente trasferiti in Cardiologia, 108 sono stati ricoverati in Unità Coronarica. La diagnosi di EP è stata confermata dai dati scintigrafici perfusori polmonari (44% dei casi), angiopneumografici (12%), od autoptici (16%), oppure dal riscontro di trombi intracardiaci destri flottanti (14% dei casi) o di trombosi venosa profonda al Doppler venoso o alla flebografia (14%).

In base alle modalità cliniche di esordio la casistica è stata suddivisa in quattro gruppi: 63 pazienti con pressione arteriosa sistolica ≥ 100 mmHg (Gruppo I); 30 pazienti con pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg e senza segni di shock (Gruppo II); 32 pazienti in shock necessitanti supporto emodinamico con catecolamine (Gruppo III); 35 pazienti con uno o più episodi di arresto cardiaco (Gruppo IV) (Tab. I).

Nel 92% dei casi complessivi e in tutti quelli con shock cardiogeno o arresto cardiaco la terapia (eparinica o trombolitica) è stata intrapresa sulla base del quadro clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico.

L'esame ecocardiografico transtoracico bidimensionale, eseguito in Pronto Soccorso nel 65% dei casi, in media entro 75 min dalla prima osservazione, è stato integrato da un'analisi Doppler nell'85% dei casi. In 2 soli pazienti l'impraticabilità della finestra transtoracica o sottocostale ha reso necessario un esame trans-esofageo.

I diametri diastolici del ventricolo destro e del ventricolo sinistro ed il loro rapporto sono stati misurati secondo le raccomandazioni della Società Europea di

Tabella I. Caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche (in 160 casi). Percentuali e limiti di confidenza (LC) al 95% (minimo e massimo).

	%	LC
Dispnea	92	87-96
Dolore toracico	27	21-34
Emoftoe	2	0.1-4
Tosse	3	1-7
Febbre	6	3-11
Tachicardia	80	74-86
Disturbi della vigilanza	44	37-52
Gruppo I (PA ≥ 100 mmHg)	39	32-47
Gruppo II (PA < 100 mmHg)	19	13-25
Gruppo III (shock)	20	14-26
Gruppo IV (arresto cardiaco)	22	15-28
Principali alterazioni ECG	76	70-83
Blocco di branca destra	47	40-52
S1Q3	37	29-44
Onda T negativa anteriore	32	25-39
"Pseudonecrosi" inferiore	11	6-15
Tachicardia sinusale isolata	9	5-14
Normali	0	0-2

PA = pressione arteriosa.

Kasper et al.⁵: sincopi 25% (LC 32-38); shock 10% (LC 8-12); arresto cardiaco 18% (LC 15-20); Ferrari et al.⁷: blocco di branca destra 22% (LC 14-33); S1Q3 50% (LC 39-61); onda T negativa anteriore 68% (LC 56-78).

Cardiologia¹, utilizzando scansioni M-mode derivate dal bidimensionale. Quando il raggio ultrasonoro non cadeva perpendicolarmente alle pareti cardiache e sempre nell'approccio apicale, i diametri ventricolari erano calcolati sull'immagine bidimensionale. Sono stati considerati compatibili con un sovraccarico del cuore destro i valori di rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro > 0.7 in proiezione parasternale asse lungo e sottocostale 4 camere e > 1 in proiezione apicale 4 camere². Quanto all'analisi Doppler, sono state considerate compatibili con un'ipertensione polmonare acuta le velocità del jet di insufficienza tricuspide comprese tra 2.8 e 3.8 ms³. Se valutabili, sono stati considerati segni aggiuntivi di ipertensione polmonare la discinesia del setto interventricolare e l'ipocinesia del ventricolo destro.

Nella stima del ruolo svolto dall'ecocardiografia nell'iter diagnostico precoce dell'EP va considerato che per i nostri pazienti un'indagine scintigrafica polmonare non era generalmente praticabile entro poche ore dal ricovero.

Non è stato possibile valutare sistematicamente ed adeguatamente per introdurli in questo studio: a) i radiogrammi del torace, eseguiti quasi sempre in situazioni di emergenza in pazienti tachipnoici, agitati e costretti al decubito supino; b) i dati emogasanalitici arteriosi, ottenuti in tempi diversi, spesso in pazienti costretti ad un'ossigenoterapia non standardizzata.

Per l'analisi statistica si è utilizzato un approccio non inferenziale e precisamente l'analisi dell'intervallo di confidenza secondo Gardner e Altman⁴, calcolando i

limiti di confidenza per $p = 0.95$. Tale tipo di analisi è stato applicato a tutte le variabili di tipo dicotomico considerate nel lavoro; per la sola variabile età sono state utilizzate le *robust* (cioè *distribution free*) *statistics*: mediana, minimo e massimo.

Abbiamo evitato di adottare le statistiche inferenziali* usate in alcuni studi qui citati a scopo comparativo^{5,6} per le seguenti ragioni: a) il collettivo dei pazienti coinvolti non è un campione rappresentativo della generalità dei pazienti con EP; b) il confronto tra gruppi suddivisi in base a criteri clinici e non a randomizzazione non è giustificato quando si confrontano, ad esempio, soggetti trattati con eparina e soggetti sottoposti a trombolisi; c) la scelta di una statistica parametrica (nella fattispecie media e deviazione standard) in funzione della continuità o meno delle variabili e non delle distribuzioni assunte non è condivisibile, poiché la continuità è condizione necessaria ma non sufficiente per poter assumere che i dati siano distribuiti normalmente; d) vi è contraddizione nell'uso associato di statistiche descrittive parametriche (media e deviazione standard) e di test non parametrici (nella fattispecie Wilcoxon-Kruskall Wallis) per i confronti tra gruppi⁵.

Per i motivi sopraesposti ed ogniqualvolta possibile, per le principali variabili tabulate da alcuni autori⁵⁻⁷ in termini di percentuali abbiamo calcolato anche i limiti di confidenza al 95%, indicandone il minimo e il massimo (Tabb. I-III).

Risultati

La tabella I mostra che la manifestazione più frequente (92% dei casi) è risultata la dispnea, voce che comprende (inevitabilmente) sia la sensazione soggettiva di ambascia respiratoria che l'aumento della frequenza respiratoria nell'unità di tempo. Seguono la tachicardia > 100/min (80% dei casi) e i disturbi della vigilanza (44%), per tali intendendo sia le lipotimie che le sincopi vere e proprie. I valori di pressione arteriosa sistemica sono quelli registrati in occasione della prima osservazione dall'insorgenza dei sintomi. Quanto ai quadri elettrocardiografici, che si riferiscono anch'essi al momento della prima osservazione effettuata quasi sempre in Pronto Soccorso, il tracciato non era del tutto normale in alcuno dei 160 casi. Il quadro più frequente (47% dei casi) era quello del blocco di branca destra, generalmente incompleto.

L'aspetto S1Q3, definito in base ai classici criteri di McGinn e White⁸, è stato notato in oltre un terzo dei 160 casi, la negatività dell'onda T da V₁ a V₃ (V₄) nel 32%, il quadro di "pseudonecrosi" inferiore nell'11% dei pazienti.

* Per *inferenza* si intende la generalizzazione dei risultati ottenuti in un certo collettivo di pazienti con EP all'universo dei pazienti, passati, presenti e futuri.

Tabella II. Patologie associate (in 160 casi).

	%	LC
Patologia venosa in atto	53	46-61
Patologia tromboembolica progressa	26	20-34
Chirurgia generale < 30 giorni	17	11-23
Chirurgia ortopedica	16	10-22
Traumi/fratture	9	5-14
Cardiopatie	22	15-28
Tumori	17	11-23
Neuropatie	5	2-10
Gravidanza/estrogeni	1	0.1-4
Nessuna evidente	16	10-22

LC = limiti di confidenza.

Tabella III. Evoluzione clinica.

	%	LC
Recidive emboliche (su 160 casi)	7	3-12
Emorragie cerebrali (su 160 casi)	2	0.4-5
Altre emorragie maggiori (su 160 casi)	10	6-16
Mortalità totale	27	20-34
Entro 24 ore (29/43)	67	52-81
Causa di morte		
Embolia polmonare acuta		
(33/160)	21	14-27
(33/43)	77	61-88
Recidiva embolica		
(7/160)	4	2-9
(7/43)	16	7-31
Emorragia cerebrale		
(1/160)	0.6	0.02-3
(1/43)	2	0.05-12
Patologia associata		
(1/160)	0.6	0.02-3
(1/43)	2	0.05-12
Imprecisata		
(1/160)	0.6	0.02-3
(1/43)	2	0.05-12

LC = limiti di confidenza.

Kasper et al.⁵: recidive emboliche 18% (LC 15-20); decessi 22% (LC 19-24).

Tra le patologie di base od associate (Tab. II) spiccano, come prevedibile, le tromboflebiti in atto (53% dei casi) o pregresse (26%), seguite dagli interventi chirurgici recenti (un terzo dei casi se si sommano quelli di chirurgia generale e gli ortopedici), dalle cardiopatie (22%) e dalle neoplasie (17%).

Ad eccezione di 2 casi localizzati agli arti superiori, le trombosi venose profonde in atto interessavano gli arti inferiori. Le cardiopatie erano rappresentate prevalentemente da forme ischemiche, ipertensive o valvolari non scompenstate.

L'evoluzione clinica, sintetizzata nella tabella III, rivela una mortalità complessiva del 27%, con una percentuale di decessi del 67% nelle prime 24 ore. La causa di morte di gran lunga più frequente (21% dell'intera casistica e 77% dei deceduti) è risultata l'EP acuta, seguita dalle recidive emboliche (4% dei 160 casi complessivi, 16% dei deceduti).

Tra le complicanze, le emorragie endocraniche figurano nel 2% dei pazienti: la percentuale scende allo 0.6% se si escludono 2 casi con patologia cerebrale preesistente (un intervento neurochirurgico recente ed un trauma cranico da sincope causata dall'EP acuta). Le altre emorragie maggiori (calo dell'emoglobina > 4 g% e/o necessità di trasfusioni) sono state notate nel 10% dei casi. Un'embolia paradossa si è avuta in un paziente con tromboembolo biatriale, mentre per i 6 casi di ictus cerebrale ischemico non è stato possibile accertare se la genesi fosse embolica o trombotica, da bassa portata. Confermiamo l'assenza di gravi effetti collaterali (in particolare emorragici) nei nostri pazienti trombolisati sottoposti a manovre rianimatorie anche intense e protratte a causa di episodi di arresto cardiaco⁹.

La terapia (Tab. IV) è consistita nella somministrazione endovenosa di sola eparina (bolo di 5000 UI seguito da 1000 UI/ora con successivi aggiustamenti posologici per mantenere un tempo di tromboplastina parziale attivato tra 60 e 85 s) nel 36% dei casi, mentre nel 56% dei malati si è utilizzata l'associazione eparina + trombolitico. Quest'ultimo era rappresentato in percentuali

pressoché eguale dall'urochinasi (49% dei casi) in ragione di 1 milione di UI in bolo, seguito da 1-2 milioni di UI in 60 min, e dall'attivatore tissutale del plasminogeno (47% dei casi) alla dose di 100 mg endovena generalmente secondo gli schemi della Food and Drug Administration¹⁰. Nella grande maggioranza dei casi il trattamento eparinico parenterale è stato seguito dalla somministrazione di anticoagulanti orali. Un trattamento con soli trombolitici o con soli farmaci di supporto (dopamina, adrenalina) è stato applicato soltanto nei rari casi in cui la prima osservazione è stata seguita entro pochi minuti dal decesso. L'embolectomia chirurgica è stata praticata in 3 casi, 2 dei quali con tromboemboli endocavitari destri. Raro (4% dei pazienti) anche il ricorso al filtro cavale definitivo, utilizzato in caso di recidiva embolica nonostante terapia anticoagulante o di controindicazione al trattamento cronico con anticoagulanti.

La tabella V illustra i rapporti fra caratteristiche cliniche e terapia (e viceversa). I limiti di confidenza al 95% mostrano chiaramente che lo shock e l'arresto cardiaco hanno fatto propendere per l'associazione eparina + trombolitico, così come l'assenza di ipotensione arteriosa sistemica ha fatto preferire l'uso di sola eparina. L'età del paziente non ha invece influito in misura determinante sulla scelta terapeutica; altrettanto dicasi per i disturbi della vigilanza, gli interventi chirurgici recenti, i traumi ed i tumori. Le emorragie maggiori ed i decessi si sono verificati con frequenza non dissimile con i due tipi di trattamento (rispettivamente eparina ed eparina + trombolitici).

La tabella VI mostra infine i rapporti fra mortalità e variabili cliniche. A prescindere dal ruolo determinante di un iniziale arresto cardiaco (Gruppo IV), i limiti di confidenza indicano che soltanto la presenza o l'assenza di cardiopatie di base e di recidive emboliche è risultata sistematicamente legata alla mortalità. Altrettanto non vale per l'età inferiore o superiore ai 70 anni,

Tabella IV. Terapia.

	%	LC
Solo eparina e.v.	36	29-44
Eparina sottocute	3	1-7
Eparina e.v. + trombolitico	56	49-64
Urochinasi (44/90)	49	38-60
Attivatore tissutale del plasminogeno (42/90)	47	36-58
Streptochinasi (4/90)	4	1-11
Solo terapia di supporto (8/160)	5	2-10
Embolectomia chirurgica (3/160)	2	0.4-5
Filtro cavale (7/160)	4	2-9

LC = limiti di confidenza.

Tabella V. Caratteristiche cliniche e terapia (in 160 casi).

	Solo eparina		Eparina + trombolitico	
	%	LC	%	LC
Totale	36		56	
Età ≥ 70 anni	40	28-54	45	35-56
Disturbi della vigilanza	35	23-49	51	40-62
Gruppo I (PA ≥ 100 mmHg)	65	51-77	25	17-36
Gruppo II (PA < 100 mmHg)	23	13-36	17	10-26
Gruppo III (shock)	4	1-12	32	23-43
Gruppo IV (arresto cardiaco)	9	3-19	26	17-36
Decessi a 30 giorni	17	9-30	27	18-37
Emorragie maggiori	9	3-19	16	9-25
Chirurgia generale	23	13-36	12	6-21
Chirurgia ortopedica	21	11-34	15	9-25
Traumi	4	1-12	11	5-20
Cardiopatie	12	5-24	24	16-35
Tumori	25	14-38	12	6-21

Abbreviazioni come in tabella I.

Tabella VI. Rapporto tra mortalità e variabili cliniche (in 160 casi).

	Pazienti		%	LC
	Totali	Deceduti		
Totale	160	43	27	20-34
Età				
≥ 70 anni	72	25	35	24-47
< 70 anni	88	18	20	13-30
Disturbi della vigilanza				
Sì	71	17	24	15-36
No	89	26	29	20-40
Pressione arteriosa				
≥ 100 mmHg (Gruppo I)	63	7	11	5-22
< 100 mmHg (Gruppo II)	30	2	7	1-22
Shock (Gruppo III)	32	7	22	9-40
Arresto cardiaco (Gruppo IV)	35	27	77	60-90
Recidive emboliche				
Sì	11	7	64	31-89
No	149	36	24	17-31
Trombi cuore destro				
Sì	21	7	33	15-57
No	139	36	26	19-33
Chirurgia generale				
Sì	27	6	22	9-42
No	133	37	28	20-35
Traumi				
Sì	14	2	14	2-43
No	146	41	28	20-35
Cardiopatie				
Sì	29	16	55	36-74
No	131	27	20	14-27
Tumori				
Sì	27	12	44	25-65
No	133	31	23	16-30
Blocco di branca destra				
Sì	76	23	30	20-42
No	84	20	24	15-34
S1Q3				
Sì	59	17	29	18-42
No	101	26	26	17-34
“Pseudonecrosi” inferiore				
Sì	17	8	47	23-72
No	143	35	24	17-31
Onda T negativa V ₁ -V ₃				
Sì	51	8	16	7-29
No	109	35	32	23-41

LC = limiti di confidenza.

per i quadri elettrocardiografici considerati, per la presenza o l'assenza di ipotensione arteriosa (Gruppi I e II), di trombi intracardiaci destri, di recente intervento chirurgico e di tumori. Una tendenza a maggior mortalità, ma con limiti di confidenza che in parte si sovrappongono a quelli dei Gruppi I e II, si è avuta nei pazienti con quadro iniziale di shock (Gruppo III).

Discussione

Alla luce delle riserve formulate nell'introduzione, confrontiamo ora i nostri rilievi clinici (Tab. I) con quelli segnalati da altri studi policentrici, aventi per lo più casistiche e finalità diverse dalle nostre. Lo studio

che mostra le maggiori affinità con il nostro è quello del cosiddetto MAPPET, registro tedesco comprendente 1001 casi di EP “maggiore” (questa etichetta copre peraltro casi palesemente eterogenei) raccolti presso 204 istituzioni⁵. Facciamo notare incidentalmente che la suddivisione dei nostri pazienti in quattro gruppi è stata effettuata anche per poter consentire un paragone di massima con la casistica tedesca, ma che la numerosità non elevata dei soggetti compresi in ciascun gruppo non ci ha autorizzato a confrontare tra loro i nostri gruppi in termini prognostici e terapeutici. Nei confronti del MAPPET la nostra serie mostra, oltre ad una maggiore percentuale di donne, una frequenza non dissimile di dispnea e tachicardia ed una maggiore incidenza di disturbi della vigilanza (lipotimie, sincopi) e più ancora di shock, mentre l'arresto cardiaco è stato rilevato con una frequenza appena superiore.

Meno frequentemente rispetto a casistiche policentriche non selezionate^{11,12} abbiamo osservato dolore toracico, tosse, emoftoe e febbre.

Gli aspetti elettrocardiografici (Tab. I) verranno analizzati più compiutamente in altra sede. Complessivamente valutati, i nostri risultati sono comunque in accordo con quelli ottenuti da Sreeram et al.¹³ in una popolazione limitata di EP con caratteristiche emodinamiche simili. La negatività dell'onda T in V₁-V₃, presente nella nostra casistica con una frequenza pari a circa la metà di quella segnalata da Ferrari et al.⁷, non ha rivelato nei nostri casi quel significato prognostico decisamente sfavorevole attribuitogli dagli autori citati.

Le cardiopatie costituivano un quinto circa delle malattie associate all'EP (Tab. II), mentre nella recente casistica autoptica pubblicata dal nostro gruppo¹⁴ esse coesistevano ad un'EP massiva o submassiva nel 51% dei casi. Quanto al fatto che nel 16% dei nostri casi non sia stato possibile accertare un fattore predisponente, ricordiamo che forme apparentemente primitive sono apparse ben più frequenti in altre casistiche: poco meno della metà dei casi, ad esempio, in quella multicentrica di Ferrari et al.¹². Circa l'evoluzione clinica (Tab. III), le recidive emboliche intraospedaliere sono state nella nostra casistica decisamente meno frequenti che nel MAPPET⁵. Emorragie maggiori si sono avute nella nostra casistica in una percentuale analoga non solo a quella del MAPPET, ma anche a quella del più recente ICOPER¹⁵ che comprende casi di EP di gravità assai disparata, raccolti in ben 52 centri.

Se si escludono i casi con patologia endocranica preesistente, la frequenza delle emorragie cerebrali ci risulta assai simile a quella del MAPPET. Nel valutare l'elevata percentuale dei nostri decessi (27%) – di poco superiore a quelle segnalate rispettivamente da Rubboli et al.¹⁶ e da Kasper et al.⁵ – occorre considerare anzitutto che, a prescindere dal quadro ecocardiografico di cuore polmonare acuto comune all'intera casistica, il 61% dei nostri pazienti aveva avuto ipotensione arteriosa, shock od arresto cardiaco. In secondo luogo, che

il nostro studio comprende anche i pazienti (28% sul totale dei deceduti) venuti a morte in Pronto Soccorso prima del ricovero in unità coronarica. Se tardivo, il decesso era imputabile quasi sempre a recidiva embolica, eccezionalmente alla malattia di base.

Quanto alla terapia (Tab. IV), la percentuale dei nostri pazienti trattati con la sola eparina endovena (36%) è decisamente inferiore a quella dei trattati con l'associazione trombolitici + eparina (56%). A titolo comparativo ricordiamo che l'inchiesta recentemente condotta nella Regione Veneto¹⁷ ha indicato che la trombolisi era stata utilizzata in poco meno della metà delle EP ricoverate in Cardiologia.

Analogamente a quanto riferito nel MAPPET⁵ il grado di "instabilità" emodinamica ha fortemente condizionato la nostra scelta del primo farmaco, nel senso che i trombolitici sono stati somministrati tanto più frequentemente e più precocemente quanto maggiore era la gravità del caso, particolarmente in termini di shock e di arresto cardiocircolatorio (Tab. V). Non ha invece influito apprezzabilmente sull'indirizzo terapeutico a favore della sola eparina o dell'associazione trombolitico + eparina l'età del paziente. La mortalità tendenzialmente più elevata tra i pazienti trombolisati (27%) rispetto ai trattati con sola eparina (17%) è verosimilmente riferibile alla più grave compromissione emodinamica e quindi al maggior grado di rischio dei primi rispetto ai secondi.

Mentre si va delineando un consenso quasi unanime sull'opportunità di trattare con trombolitici le EP complicate da shock o da arresto cardiaco, il dibattito è tuttora aperto sull'opportunità di applicare tale trattamento a casi definiti "emodinamicamente stabili". La numerosità relativamente scarsa del nostro collettivo non consente un valido confronto fra trombolitici ed eparina nei due gruppi di pazienti rispettivamente con o senza ipotensione arteriosa sistemica (Gruppi I e II), come è stato effettuato da Konstantinides et al.⁶ i quali non hanno tuttavia applicato una randomizzazione dei pazienti.

Circa il quesito di quali siano gli eventuali rapporti tra mortalità e variabili cliniche (Tab. VI), i dati in nostro possesso, oltre a confermare l'influenza determinante di un arresto cardiaco già rilevata da altri autori⁵, mostrano che il tasso di mortalità è legato sistematicamente ad eventuali cardiopatie preesistenti e alle recidive emboliche intraospedaliere. L'età inferiore o superiore ai 70 anni non ha condizionato la mortalità nella nostra casistica, così come non l'aveva condizionata in quella di Konstantinides et al.⁶, e così come non aveva influito significativamente sulla correttezza della diagnosi clinica di EP in un nostro precedente studio anatomico-clinico¹⁸.

Ancora in tema di fattori ritenuti in grado di influire sulla mortalità intraospedaliera, l'analisi dei quattro gruppi, sempre con le riserve legate alla limitata numerosità dei pazienti inclusi in ciascuno di essi, consente in linea di massima di affermare che non esiste una dif-

ferenza apprezzabile tra normotesi ed ipotesi (i limiti di confidenza dei Gruppi I e II risultano infatti largamente sovrapposti), mentre i limiti di confidenza relativi allo shock iniziale (Gruppo III), nettamente distinti da quelli dell'arresto cardiaco (Gruppo IV), si sovrappongono in misura sia pur limitata a quelli dei primi due gruppi, svelando quindi una prevedibile ma non determinante influenza sul tasso di mortalità.

In conclusione, rispetto ai pochi studi e registri multicentrici aventi per oggetto casistiche a grandi linee confrontabili con la nostra (ad esempio quella del MAPPET⁵) abbiamo notato:

- maggior frequenza di shock, sincopi ed arresti cardiaci a testimonianza di un maggior impegno emodinamico; minor frequenza di dolore toracico, tosse ed emofioe riconducibile verosimilmente a minor frequenza di infarti polmonari;
- elevata frequenza del blocco di branca destra (per lo più incompleto) e minor frequenza dell'inversione dell'onda T nelle precordiali destre, che non ha rivelato quel significato prognostico sfavorevole che le è stato recentemente attribuito⁷;
- tenuto conto della crescente incidenza di EP secondarie a flebiti da cateteri venosi segnalata dalla letteratura, le trombosi venose degli arti superiori come punti di partenza di EP sono risultate numericamente irrilevanti nella nostra casistica;
- oltre all'arresto cardiaco, sono risultate legate alla mortalità le recidive emboliche e la coesistenza di una cardiopatia di base, mentre meno influente è apparso il ruolo dello shock. La mortalità di poco più alta tra i pazienti trombolisati rispetto a quella dei casi trattati con sola eparina è da attribuire con ogni probabilità alla maggior gravità dei primi rispetto ai secondi;
- i rilievi suesposti, relativi a casi di EP con le caratteristiche di cuore polmonare acuto, non possono essere estrapolati alla più vasta ed eterogenea popolazione di EP quale si presenta, ad esempio, nei reparti di medicina generale e di pneumologia;
- a conferma di recenti osservazioni¹⁹, anche nell'ambito delle EP con quadro emodinamico di cuore polmonare acuto la prognosi è risultata assai diversa in rapporto alla situazione clinica, con una mortalità variabile dall'11% nei pazienti senza ipotensione arteriosa sistemica al 77% in quelli con arresto cardiaco. Il che sta ad indicare che anche l'EP "massiva" costituisce un vero e proprio "spettro" di situazioni patologiche.

Riassunto

Razionale. I risultati e le conclusioni di recenti studi multicentrici sull'embolia polmonare acuta denotano numerose discrepanze per quanto concerne diagnosi, prognosi e terapia. Tali discrepanze sono in buona parte riconducibili all'eterogeneità dei collettivi presi in esame e alla conseguente precarietà dei confronti tra casistiche. Questo nostro studio prospettivo verte esclusi-

sivamente su embolie polmonari caratterizzate da un quadro emodinamico di cuore polmonare acuto esaminate in un unico centro ospedaliero. Particolare attenzione è stata rivolta, oltre che alle manifestazioni cliniche ed elettrocardiografiche, alle malattie di base, alla mortalità intraospedaliera, alle recidive emboliche e ai fenomeni emorragici in funzione della terapia.

Materiali e metodi. Sono stati presi in considerazione 160 pazienti (103 donne con età mediana di 71 anni e 57 uomini con età mediana di 65 anni) nei quali il sospetto clinico ed i reperti ecocardiografici suggestivi di embolia polmonare acuta hanno trovato conferma nella scintigrafia polmonare perfusoria, nell'angiopneumografia, nello studio del sistema venoso periferico e/o nel riscontro autoptico.

Risultati. Le più comuni manifestazioni cliniche sono state: dispnea (92% dei casi), tachicardia (80%), disturbi della vigilanza (44%), arresto cardiaco (22%) e shock (20%). Un dolore toracico era stato dichiarato soltanto dal 27% dei soggetti. In nessun caso l'ECG è risultato normale, mentre un blocco di branca destra, generalmente incompleto, è stato notato nel 47% dei casi. L'inversione dell'onda T nelle precordiali destre (32% dei casi) non era correlata alla gravità e al decorso dell'embolia polmonare. Tra le malattie di base tromboembolie venose in atto o pregresse sono state rilevate rispettivamente nel 53 e 26% dei pazienti. Solo in 2 casi su 160 l'embolia polmonare era secondaria a trombosi venosa profonda degli arti superiori. La sola eparina endovena è stata usata nel 36% dei pazienti, l'associazione trombolitici + eparina nel 56%. Emorragie maggiori si sono manifestate nel 9% dei malati trattati con sola eparina endovena, nel 16% di quelli trattati con trombolitico + eparina. In termini statistici la mortalità (17% per i casi trattati con sola eparina, 27% per quelli trattati con l'associazione, generalmente più compromessi) è apparsa legata oltre che all'arresto cardiaco e - in minor misura - allo shock iniziali, alle recidive emboliche (7% su 160 casi) e a cardiopatie preesistenti; non all'età, ai trombi intracardiaci e ai tumori. La prognosi è risultata assai diversa in rapporto alla presentazione clinica, con una mortalità oscillante tra l'11% in assenza di ipotensione sistemica e il 77% in caso di arresto cardiaco.

Conclusioni. Anche l'embolia polmonare cosiddetta "massiva", quale si osserva soprattutto in ambiente cardiologico, rappresenta quindi un vero e proprio "spettro" di situazioni patologiche. Questa considerazione va tenuta presente non solo ai fini prognostici e terapeutici nel singolo caso, ma anche quando si ricorra a metanalisi.

Parole chiave: Embolia polmonare; Cuore polmonare acuto; Malattia tromboembolica.

Bibliografia

1. Echocardiographic Working Group of the European Society of Cardiology. Raccomandazioni per la standardizzazione delle misure sugli ecocardiogrammi M-mode. *G Ital Cardiol* 1979; 9: 220-2.
2. Casazza F, Centonze F, Chirico M, et al. Diagnosi ecocardiografica di embolia polmonare acuta. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 483-90.
3. Torbicki A, Kurzyna M, Cinczynski M, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13: 616-21.
4. Gardner MJ, Altman DG. *Statistics with confidence*. London: BMJ Publisher, 1994: 21-33.
5. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, 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.
6. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96: 882-8.
7. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads - 80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537-43.
8. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale from pulmonary embolism. *JAMA* 1935; 104: 1473-80.
9. Morpurgo M, Marzegalli M, Casazza F. L'embolia polmonare in Unità di Cure Coronariche. *Cardiologia* 1991; 36 (Suppl 1): 179-85.
10. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis: do we need another agent? *Am Heart J* 1999; 138: 1-2.
11. Khalife K, Frelon JH, Benichou M, et al. Strategie thérapeutique dans l'embolie pulmonaire. Prise en charge de l'embolie pulmonaire en phase aiguë: à propos du re-gistre S.T.E.P. (abstr) *Rev Mal Respir* 1998; 15: S65.
12. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicenter Registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-91.
13. Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JLRM, et al. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994; 73: 298-303.
14. Mandelli V, Schmid C, Zogno C, Morpurgo M. "False negatives" and "false positives" in acute pulmonary embolism: a clinical postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205-10.
15. 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.
16. Rubboli A, Leonardi G, De Castro U, Bracchetti D. Diagnostic approach to acute pulmonary embolism in a general hospital. A two-year analysis. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 123-30.
17. Roncon L, Zonin P, Giommi L, et al. Iter diagnostici e terapeutici nell'embolia polmonare: inchiesta nella Regione Veneto. *Cardiologia* 1999; 44: 735-41.
18. Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl I): S79-S82.
19. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, 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.