



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO
NELL'EMBOLIA POLMONARE:
OLTRE L'RVD**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Armando Gabrielli

Tesi di Laurea di:

Carlo Senigagliesi

Correlatore: Chiar.mo

Prof. Michele Maria Luchetti

A.A. 2018-2019

INDICE

1 – INTRODUZIONE	1
1.1 – EPIDEMIOLOGIA	1
1.2 – FISIOPATOLOGIA.....	2
1.3 – FATTORI PREDISPONENTI	4
1.4 – PRESENTAZIONE CLINICA.....	4
1.5 – CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLA SEVERITÀ	6
1.6 – DIAGNOSI.....	6
1.6.1 – SCORE PRE-TEST	6
1.6.2 – D-DIMERI	9
1.6.3 – ANGIO-TC POLMONARE	10
1.6.4 – ECOCARDIOGRAFIA	10
1.6.5 – ALTRI ESAMI UTILI A FINI DIAGNOSTICI.....	12
Ecografia Venosa (CUS o ECD venoso).....	12
Elettrocardiogramma (ECG).....	12
RX Torace	13
Emogasanalisi Arteriosa (EGA)	13
Scintigrafia Polmonare	14
Angiografia Polmonare	14
1.7 – ITER DIAGNOSTICO	14
1.8 – STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA.....	18
1.8.1 – PAZIENTI <i>AD ALTO RISCHIO</i> DI MORTALITÀ	19
1.8.2 – PAZIENTI <i>A NON ALTO RISCHIO</i> DI MORTALITÀ.....	19
1.8.3 – PARAMETRI DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA	21
A) PARAMETRI CLINICI.....	21
Shock/Ipotensione	21
Score PESI e Score sPESI	22
B) PARAMETRI BIOCHIMICI – LABORATORISTICI.....	24
BNP e NT-proBNP	24
Troponina I e Troponina T	24
H-FABP.....	25

C) PARAMETRI STRUMENTALI	25
Ecocardiografia	25
Angio-TC polmonare	27
Elettrocardiogramma (ECG).....	28
D) SCORE COMBINATI.....	28
1.9 – TERAPIA IN FASE ACUTA	29
1.9.1 – PAZIENTI AD ALTO RISCHIO	29
1.9.2 – PAZIENTI A NON ALTO RISCHIO	31
Pazienti a rischio intermedio-alto.....	32
Pazienti a rischio intermedio-basso.....	35
Pazienti a rischio basso	35
2 – STUDIO CLINICO	
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELL’EMBOLIA	
POLMONARE: OLTRE L’RVD	37
2.1 – DISEGNO E OBIETTIVO DELLO STUDIO	37
2.2 – CASISTICA E METODI.....	41
2.2.1 – METODO STATISTICO.....	45
2.3 – RISULTATI.....	46
2.4 – DISCUSSIONE.....	84
2.4.1 – CONCLUSIONI.....	96
3 – BIBLIOGRAFIA.....	97

1- INTRODUZIONE

1.1 – EPIDEMIOLOGIA

L'embolia polmonare acuta (EP) costituisce una problematica piuttosto comune nella pratica clinica e una delle principali emergenze mediche di tipo cardiorespiratorio nell'ambito della medicina d'urgenza-emergenza che mettono a rischio la vita del paziente, assieme ad altre patologie cardiovascolari come le sindromi coronariche acute (SCA), tra cui l'infarto acuto del miocardio (IMA), e le sindromi aortiche acute (SAA), tra cui la dissecazione aortica. [1-3]

L'embolia polmonare rientra nel quadro del cosiddetto Trombo-Embolismo Venoso (TEV), assieme alla Trombosi Venosa Profonda (TVP), di cui è spesso grave e temibile conseguenza. A causa della relativa variabilità di presentazione clinica, che può andare da un quadro del tutto silente ad un quadro di grave compromissione emodinamica [4], e, conseguentemente, della difficoltà diagnostica, non sono disponibili in letteratura dati epidemiologici esatti. Tuttavia si stima un'incidenza di circa 60-70 casi ogni 100.000 abitanti l'anno (circa 0,5-1 ‰) [5-8], risultando in circa 500.000-600.000 nuovi casi l'anno negli USA [1] e in circa 65.000 nuovi casi l'anno in Italia. [9]

Nonostante le migliori cure presenti al giorno d'oggi, la mortalità acuta (intraospedaliera e a 30 giorni) per embolia polmonare rimane piuttosto alta, sebbene presenti un'ampia variabilità, con un range di valori che varia da < 1% a > 50%, in considerazione di molteplici fattori, tra i quali il più importante è sicuramente la stabilità emodinamica alla presentazione. [10-12] In considerazione di ciò, risulta

fondamentale una valutazione precoce del rischio di mortalità acuta in modo tale da guidare poi tutto il processo terapeutico-assistenziale del paziente. [10,13-15]

In generale, già nella prima ora dall'evento tromboembolico polmonare la mortalità si attesta al 3-8%, salendo fino a circa il 30% se non si attua tempestivamente l'intervento medico. [5,7]

1.2 – FISIOPATOLOGIA

L'embolia polmonare è una condizione patologica causata dall'ostruzione acuta di una o più porzioni dell'albero arterioso polmonare da parte di trombi che generalmente prendono origine dal sistema venoso profondo degli arti inferiori. Il grado di ostruzione del lume dei vasi arteriosi polmonari è responsabile dei vari sintomi e segni rilevabili nel paziente. Si ritiene che si creino disfunzioni emodinamicamente significative quando l'occlusione del letto vascolare polmonare raggiunge valori superiori al 30-50% del totale, in pazienti senza preesistenti malattie cardiache o polmonari. Al contrario, valori inferiori di ostruzione del letto vascolare polmonare possono causare significative alterazioni emodinamiche se occorrono in pazienti con precedente malattia cardiaca e/o polmonare. [3,5,16-19]

La risposta fisiopatologica dell'organismo all'ostruzione delle diramazioni arteriose polmonari comporta conseguenze sul piano emodinamico e/o respiratorio.

A livello emodinamico si assiste ad un innalzamento acuto delle resistenze vascolari polmonari e, quindi, del post-carico del ventricolo destro in conseguenza dell'azione combinata da parte dell'ostruzione meccanica data dal trombo e della vasocostrizione dei vasi polmonari a seguito dell'ipossia indotta dall'occlusione stessa. Ciò comporta un aumentato carico di lavoro al ventricolo destro che, essendo dotato di una parete

miocardica sottile al contrario del ventricolo sinistro, non riesce a compensare l'aumento della pressione in arteria polmonare con un corrispettivo incremento di contrattilità, esitando così in dilatazione, ipocinesia, ischemia, fino al quadro finale di disfunzione ventricolare destra. [3,5,17,20,21]

Anche la parte sinistra del cuore può risentire ed essere inficiata dalla disfunzione destra. Infatti, c'è una interdipendenza tra le camere sia a causa della disposizione intrecciata delle fibre miocardiche dei ventricoli, sia perché il pericardio è una struttura relativamente rigida che circonda tutto il cuore, sia per la condivisione del setto interventricolare tra le due sezioni cardiache. Pertanto la disfunzione del ventricolo destro che occorre in corso di embolia polmonare può comportare conseguenze negative e inficiare il riempimento diastolico ventricolare sinistro e, di conseguenza, la gittata cardiaca e anche la perfusione coronarica. Questa condizione può rapidamente progredire in ipotensione sistemica, shock cardiogeno, attività elettrica senza polso e, infine, a morte. [22-29]

Ulteriori conseguenze sono quelle a livello respiratorio, che si presentano in circa il 10% dei pazienti e che sono dovute a diversi meccanismi, quali una bassa gittata cardiaca (dovuta alle cause sopracitate) che crea desaturazione nel sangue venoso misto che ritorna al polmone e una discrepanza ("*mismatch*") nel rapporto ventilazione/perfusione, con zone polmonari ventilate ma non perfuse e incremento dello spazio morto totale. [3,5,6,30,31] A livello clinico queste alterazioni possono provocare incremento della frequenza respiratoria, iperventilazione, dispnea e cianosi.

Infine, emboli distali e di dimensioni minori, pur non alterando in modo significativo l'emodinamica del paziente, possono creare infarti polmonari, con conseguenti aree di

emorragia alveolare, che si esplicitano clinicamente in emottisi, dolore pleurico e lieve versamento pleurico.

1.3 – FATTORI PREDISPONENTI

Il rischio di avere eventi tromboembolici venosi e, di conseguenza, embolia polmonare è correlato all'interazione tra fattori individuali legati al paziente e fattori ambientali, essendo di solito i primi permanenti, mentre i secondi temporanei.

Tra i principali fattori predisponenti si osservano l'età, la pregressa storia di tromboembolismo venoso, la presenza di neoplasia attiva (specie ematologica, polmonare o gastro-intestinale), la prolungata immobilizzazione (da deficit paretici, da malattie croniche debilitanti, da degenza post-operatoria per interventi chirurgici maggiori addomino-pelvici o ortopedici), le trombofilie congenite (come la mutazione del fattore V di Leiden) o acquisite, l'uso di contraccettivi orali o di terapia ormonale sostitutiva, la gravidanza o il puerperio e altri fattori minori (malattie autoimmunitarie, linee venose centrali, obesità, varicosità venosa, lunghi viaggi aerei). [5,32]

Tuttavia, risulta possibile sviluppare eventi tromboembolici venosi anche in assenza di specifici e individuabili fattori predisponenti.

1.4 – PRESENTAZIONE CLINICA

L'embolia polmonare può presentarsi in un range molto ampio di segni e sintomi, da un quadro totalmente asintomatico fino a quadri, al contrario, di gravità maggiore (come shock e arresto cardiaco), cosa che rende difficoltoso il sospetto diagnostico precoce. [4]

La sintomatologia maggiormente riportata comprende dispnea, tachipnea, dolore toracico, occorrenti in modo aggregato o anche isolato, seguiti da altri sintomi come emottisi, tosse, sincope, tachicardia, ipossiemia, riduzione della saturazione di ossigeno, febbre. [1,5,33-37]

Classicamente si riporta come indicativa di embolia polmonare la triade sintomatologica caratterizzata da dispnea, dolore toracico ed emottisi, che tuttavia risulta essere presente contemporaneamente solo in una bassa percentuale di casi (5-20% dei casi). [5]

La dispnea è il sintomo più frequente, coinvolgendo più dell'80% dei casi, e di solito si presenta con esordio acuto o rapidamente progressivo. Nei pazienti con pregresse affezioni cardiopolmonari il peggioramento della dispnea già presente cronicamente potrebbe essere il solo sintomo.

Il dolore toracico può essere presente e nella maggior parte dei casi è di tipo pleurico, acuto, puntorio, talvolta correlato agli atti del respiro, principalmente causato da emboli distali che creano microinfarti polmonari. Tuttavia può a volte risultare difficile distinguere il dolore toracico presente in corso di embolia polmonare con quello dovuto ad altre gravi cause di dolore toracico, come le sindromi coronariche acute.

Questi sintomi e segni tuttavia non sono né specifici né sensibili, perché un vasto spettro di altre condizioni, comprese sindromi coronariche acute, polmoniti, scompenso cardiaco congestizio, pleuriti, pericarditi, può presentarsi con queste stesse caratteristiche cliniche.

1.5 – CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLA SEVERITÀ

La prima stratificazione clinica dei pazienti con sospetto di embolia polmonare prevede una valutazione della presenza di segni di instabilità emodinamica, come quadri di arresto cardiaco con necessità di rianimazione cardiopolmonare, shock cardiogeno o ipotensione.

Per ipotensione si intende una pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o un rapido calo pressorio ≥ 40 mmHg dal valore precedente per più di 15 minuti.

Per shock cardiogeno si intende la presenza di ipotensione e di segni clinici di ipoperfusione (oliguria, estremità fredde, pallore cutaneo) e/o di ipossia (identificabile come alterazione dello stato di coscienza).

Questa iniziale stratificazione permette di distinguere una condizione di alto rischio di embolia polmonare da una condizione di basso rischio, situazioni che implicano un diverso iter diagnostico e terapeutico. [38-41]

1.6 – DIAGNOSI

1.6.1 – SCORE PRE-TEST

Al sospetto clinico di embolia polmonare, deve essere determinata la probabilità clinica pre-test della presenza di embolia polmonare. Ciò può essere effettuato principalmente tramite l'utilizzo di due score ampiamente validati ed utilizzati: il *Wells Score* e il *Geneva Score*, nella loro forma originale o modificata, entrambe ugualmente efficaci.

Il *Wells Score* (TAB.1) [42-44] prevede la valutazione di sei parametri oggettivi e di un parametro soggettivo a cui assegnare un punteggio. La sommatoria dei punteggi dei

singoli parametri assegna ad una categoria di probabilità di rischio clinico, tra bassa, intermedia e alta (nel caso della classificazione in tre categorie) o tra EP improbabile e EP probabile (nel caso della classificazione in due categorie).

<u>PUNTEGGIO CLINICO PER EMBOLIA POLMONARE</u>		
<i>WELLS SCORE</i>		
	<i>Versione Originale</i>	<i>Versione Modificata</i>
Progressa TVP o EP	+ 1,5 pt	+ 1 pt
Chirurgia o immobilizzazione (nelle ultime 4 settimane)	+ 1,5 pt	+ 1 pt
Neoplasia	+ 1 pt	+ 1 pt
FC \geq 100 bpm	+ 1,5 pt	+ 1 pt
Emottisi	+ 1 pt	+ 1 pt
Segni clinici di TVP	+ 3 pt	+ 1 pt
Diagnosi alternative meno probabili	+ 3 pt	+ 1 pt
<i>RISULTATI</i>		
<i>Classificazione a tre categorie</i>		
Rischio basso	0-1 punti	/
Rischio intermedio	2-6 punti	/
Rischio alto	\geq 7 punti	/
<i>Classificazione a due categorie</i>		
EP improbabile	0-4 punti	0-1 punti
EP probabile	\geq 5 punti	\geq 2 punti

TAB 1 – Wells Score.

Il *Geneva Score* (TAB.2) [45,46], invece, consiste nella valutazione di otto parametri interamente oggettivi e l'assegnazione di un punteggio ad ognuno di essi. Dalla somma dei singoli punteggi deriva una stratificazione della probabilità di EP tra bassa,

intermedia e alta (nella classificazione a tre livelli) o tra EP improbabile e EP probabile (nella classificazione a due livelli).

<u>PUNTEGGIO CLINICO PER EMBOLIA POLMONARE</u>		
<i>GENEVA SCORE</i>		
	<i>Versione Originale</i>	<i>Versione Modificata</i>
Pregressa TVP o EP	+ 3 pt	+ 1 pt
Chirurgia o frattura (nelle ultime 4 settimane)	+ 2 pt	+ 1 pt
Neoplasia	+ 2 pt	+ 1 pt
FC 75-94 bpm FC ≥ 95bpm	+ 3 pt + 5 pt	+ 1 pt + 2 pt
Emottisi	+ 2 pt	+ 1 pt
Dolore monolaterale arto inferiore	+ 3 pt	+ 1 pt
Dolore alla palpazione di vena profonda e edema unilaterale	+ 4 pt	+ 1 pt
Età ≥ 65 anni	+ 1 pt	+ 1 pt
<i>RISULTATI</i>		
<i>Classificazione a tre categorie</i>		
Rischio basso	0-3 punti	0-1 punti
Rischio intermedio	4-10 punti	2-4 punti
Rischio alto	≥ 11 punti	≥ 5 punti
<i>Classificazione a due categorie</i>		
EP improbabile	0-5 punti	0-2 punti
EP probabile	≥ 6 punti	≥ 3 punti

TAB 2 – *Geneva Score.*

Nonostante questi score siano ampiamente validati in letteratura [47,48], spesso nella pratica clinica la valutazione pre-test della probabilità clinica di EP è affidata all'esperienza dei medici. A sostegno di ciò alcuni studi in letteratura dimostrano che

l'accuratezza della valutazione clinica messa in atto da medici esperti è comparabile con quella data dagli score sopracitati. [32,49]

La determinazione della probabilità pre-test permette di definire se e quali metodiche diagnostiche mettere in atto per confermare o escludere l'embolia polmonare.

1.6.2 – D-DIMERI

La valutazione laboratoristica dei D-dimeri plasmatici rappresenta un utile esame da fare nel sospetto di embolia polmonare in pazienti che si presentano con un quadro clinico stabile e con una categoria di probabilità clinica pre-test bassa/intermedia (se a tre categorie) o EP probabile (se a due categorie). [5,32]

I D-dimeri sono prodotti della degradazione della fibrina ad opera della plasmina, che si formano in caso di attivazione simultanea di coagulazione e fibrinolisi, come in caso di trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Tuttavia essi possono subire un innalzamento del loro livello plasmatico anche in altre condizioni fisiologiche (età avanzata > 65 anni, gravidanza) o patologiche (infezioni, traumi, infiammazione, neoplasie, ecc...).

Tra le varie metodiche per determinare il valore dei D-dimeri la più sensibile è la metodica ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) che presenta un cut-off di 500 ng/ml o un cut-off corretto per l'età, nel caso di pazienti > 50 anni, calcolabile come età pz x 10 ng/ml.

Il test ha un elevato valore predittivo negativo mentre un basso valore predittivo positivo: ciò permette di dire che un test negativo per l'innalzamento del livello di D-dimeri plasmatici esclude ragionevolmente la presenza di embolia polmonare, mentre un risultato positivo al test non può confermarne la presenza. [50-53]

1.6.3 – ANGIO-TC POLMONARE

Al giorno d'oggi, lo studio angiografico polmonare attraverso la msTC (Tomografia Computerizzata multistrato o TC spirale) risulta essere il miglior esame di imaging per la conferma o l'esclusione della presenza di embolia polmonare. In caso di EP l'esame mostra un difetto ipodenso (grigio) nel contesto di un'arteria polmonare colorata dal contrasto (bianco), spesso in corrispondenza di biforcazioni o restringimenti vasali. [5,32,35,54]

La sensibilità e la specificità raggiungono livelli molto elevati, anche > 95%, riuscendo così a confermare o ad escludere la diagnosi di embolia polmonare.

In aggiunta a questo ruolo diagnostico, l'angio-TC polmonare ha ulteriori aspetti utili, in quanto permette di avere una visione comprensiva di tutte le strutture toraciche e quindi di valutare, ed eventualmente escludere, altre potenziali patologie e diagnosi differenziali [55] e, inoltre, permette di avere informazioni utili anche sul versante prognostico. [56]

1.6.4 – ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia in corso di embolia polmonare acuta risulta essere un esame non rimpiazzabile in pazienti in condizioni emodinamiche compromesse, a causa della oggettiva impossibilità nell'esecuzione di esami come l'angio-TC o la scintigrafia polmonare. Pertanto, l'ecocardiografia deve essere eseguita immediatamente in pazienti instabili emodinamicamente o che hanno subito una rianimazione cardiopolmonare. [1,5,35,57-60]

In questa tipologia di pazienti, instabili emodinamicamente, occorre andare a valutare ecograficamente la presenza di vari segni di sovraccarico o di disfunzione del ventricolo destro (RVD), con le eventuali ripercussioni su quello sinistro, quali:

- Rapporto RV/LV $> 0,9$ o > 1 (in visione a 4 camere) e/o $> 0,6$ o $> 0,7$ (in visione parasternale);
- Diametro diastolico RV > 30 mm;
- Ipocinesia parete libera RV;
- Segno di McConnell (ipocinesia segmento basale e medio del ventricolo destro con normale cinesia del segmento apicale);
- Segno 60/60 (Tempo di accelerazione polmonare AcT ≤ 60 ms in presenza di rigurgito da insufficienza tricuspide ≤ 60 mmHg);
- Velocità di rigurgito tricuspide $> 2,8$ m/s (ma $< 3,7$ m/s);
- TAPSE ≤ 15 mm;
- Pressione arteriosa polmonare media (PAPm) > 20 mmHg o sistolica (PAPs) > 50 mmHg;
- Diametro arteria polmonare $> 2,5$ cm;
- Diametro vena cava inferiore > 2 cm e con collasso inspiratorio $< 50\%$;
- Protrusione (“*bulging*”) del setto interventricolare in ventricolo sinistro e conseguente forma a D (“*D-shape*”) di quest’ultimo;
- Appiattimento sistolico del setto, con indice di eccentricità del ventricolo sinistro $> 1,1$;
- Movimento paradossale del setto interventricolare (con dislocazione verso sinistra all’inizio della diastole del ventricolo sinistro e improvviso ritorno verso destra durante la sistole del ventricolo sinistro);

- Rapporto onda E/onda A < 1.

Al contrario, in pazienti normotesi ed emodinamicamente stabili con sospetta embolia polmonare l'esame ecocardiografico non è raccomandato nella diagnosi, ma ricopre un ruolo importante, come sarà detto in seguito, per quanto riguarda la stratificazione prognostica.

1.6.5 – ALTRI ESAMI UTILI A FINI DIAGNOSTICI

Possono essere effettuati ulteriori esami strumentali che possono aiutare a valutare e a supportare l'ipotesi di un paziente con sospetto di embolia polmonare.

Ecografia Venosa (CUS o ECD venoso)

Essendo spesso l'embolia polmonare una conseguenza di una trombosi venosa profonda (TVP) dell'arto inferiore, lo studio ultrasonografico dei vasi venosi prossimali risulta utile in alcuni casi. Lo studio ecografico può essere limitato alle vene femorali comuni (all'inguine) e alle vene poplitee (allo scavo popliteo). La positività dell'esame, e quindi la conferma della presenza di trombosi venosa profonda, è data dalla rilevazione di una incompleta comprimibilità della vena.

Questo studio ha alta sensibilità e specificità in caso di TVP sintomatica. Inoltre, nel caso di sospetto di embolia polmonare, la conferma ecografica della presenza di un trombo venoso può essere considerata sufficiente per l'inizio della terapia anticoagulante senza necessità di ulteriori test diagnostici. [35,61-63]

Elettrocardiogramma (ECG)

Nel corso di embolia polmonare si possono andare a rilevare i cambiamenti elettrocardiografici derivanti dal sovraccarico/disfunzione del ventricolo destro. Questi

segni includono la presenza di un blocco di branca destro, una inversione delle onde T nelle derivazioni V1-V4, D3 e aVF, il *complesso S1-Q3-T3* (ovvero ampia onda S in D1, ampia onda Q in D3 e inversione dell'onda T in D3), onda P *polmonare* in D2-D3, asse cardiaco $> 90^\circ$, fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, soprasslivellamento ST in V1-V2. [1,5,14,35,64,65]

RX Torace

In corso di embolia polmonare la radiografia del torace primariamente ha un ruolo di esclusione di altre cause di dispnea acuta e di dolore toracico da causa polmonare, non riuscendo ad essere d'aiuto nella conferma o nell'esclusione dell'embolia polmonare.

Tuttavia possono essere presenti alcuni segni anche in corso di embolia polmonare, quali atelettasia, elevazione del diaframma dal lato interessato, essudato pleurico, infarto polmonare. [5,35,66]

Emogasanalisi Arteriosa (EGA)

La valutazione della concentrazione dei gas arteriosi può essere utile a sostenere il sospetto di embolia polmonare. Dall'EGA può risultare la presenza di un quadro di ipossiemia e ipocapnia con alcalosi respiratoria, dovuta alla iperventilazione compensatoria del paziente. Tuttavia l'esame può risultare negativo anche in presenza di embolia polmonare, pertanto l'emogasanalisi arteriosa non è utile nel confermare o nell'escludere direttamente l'embolia, ma può risultare utile in un contesto di valutazione generale delle condizioni del paziente. [5,6,14,67,68]

Scintigrafia Polmonare

La scintigrafia ventilo-perfusoria (V/Q Scan) è un esame che consente di valutare la perfusione dei capillari polmonari attraverso l'iniezione di una soluzione endovenosa contenente albumina marcata con tecnezio-99 e la contestuale analisi della ventilazione polmonare ottenuta attraverso l'uso di diversi traccianti inalatori. In presenza di embolia polmonare è possibile visualizzare una alterazione della perfusione ematica di alcune zone, contrariamente ad una adeguata ventilazione, configurando il cosiddetto quadro di *mismatch ventilo-perfusorio*.

Oggi è principalmente usata in caso di pazienti in cui l'uso della angio-TC è controindicato, come ad esempio in pazienti allergici al mezzo di contrasto iodato, in pazienti con insufficienza renale cronica o in donne in gravidanza. [1,5,32,35]

Angiografia polmonare

Questo esame era considerato il gold standard diagnostico prima dell'avvento delle moderne tecniche di TC, che consentono risultati parimenti accurati ma con metodi meno invasivi.

Riveste ancora un ruolo in alcuni casi, soprattutto se usata, immediatamente dopo il momento diagnostico, per l'intervento terapeutico di frammentazione del trombo transcatetere o di infusione selettiva di un agente trombolitico. [1,5,35]

1.7 – ITER DIAGNOSTICO

Come detto in precedenza, in un paziente con un sospetto di embolia polmonare, sia che esso arrivi in Pronto Soccorso sia che sia già un paziente di una struttura ospedaliera, va immediatamente valutata la presenza o meno di segni di instabilità

emodinamica, ovvero sia di ipotensione o shock cardiogeno. Un altro parametro utile per effettuare questo tipo di distinzione può essere il cosiddetto *shock index*, ovvero sia il rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica del paziente ($FC/P_{a\text{sist}}$): se lo shock index risulta essere < 1 ci troviamo in una condizione di stabilità emodinamica, al contrario se è ≥ 1 siamo in una condizione di instabilità. [38-41]

Questa immediata valutazione permette di convogliare il paziente in due distinte strategie diagnostiche e poi, di conseguenza, terapeutiche.

Nel caso in cui il paziente con sospetto di embolia polmonare si presenti all'attenzione del medico con segni di instabilità emodinamica, come ipotensione arteriosa, shock cardiogeno o shock index ≥ 1 , e quindi sia in una situazione di rischio di morte immediata, occorre effettuare come esame di primo livello una ecocardiografia. [1,5,18,35,57-60]

Questo esame rapido permette di valutare i segni indiretti di ipertensione polmonare acuta e, di conseguenza, di sovraccarico/disfunzione ventricolare destra, oltre che andare ad escludere altre diagnosi differenziali dello shock, come insufficienza valvolare acuta, tamponamento pericardico o dissezione aortica. Oltre a segni di disfunzione del ventricolo destro, in alcuni rari casi può essere visibile un trombo mobile [1] nel cuore destro, dando così evidenza diretta del tromboembolismo.

Altri esami che possono essere svolti in urgenza a letto del malato, oltre all'ecocardiografia transtoracica, sono l'ecocardiografia transesofagea [18,35,69] con eventuale visualizzazione diretta di trombi nelle diramazioni dell'arteria polmonare e

l'ecografia venosa compressiva con la visualizzazione della trombosi venosa profonda.
[35,61-63]

L'ecocardiografia a questo punto può escludere segni di sovraccarico del cuore destro e perciò suggerire la ricerca di altre cause, diverse dall'embolia polmonare, per l'instabilità emodinamica del paziente, o può confermare la presenza di tali reperti e avvalorare in modo significativo l'ipotesi di embolia polmonare. In quest'ultimo caso, il paziente, avrà di fronte due possibili strade diagnostico-terapeutiche:

- se nel frattempo sarà stato stabilizzato e l'angio-TC risulterà essere immediatamente disponibile, dovrà sottoporsi all'angio-TC per la diagnosi di certezza e, se confermata l'embolia polmonare, andrà trattato con un intervento di riperfusione primaria;
- se rimane in condizioni di instabilità emodinamica o se l'angio-TC non risulti immediatamente disponibile, i reperti ecocardiografici (eventualmente potenziati dai rilievi da parte dell'ecocardiografia transesofagea e/o dell'ecografia venosa compressiva) saranno sufficienti alla diagnosi di embolia polmonare e il paziente sarà trattato con un intervento di riperfusione primaria.

Nel caso il paziente con sospetto di embolia polmonare si presenti senza segni di instabilità emodinamica, non essendo in immediato pericolo di vita, andrà valutato quale sia il miglior approccio costo/beneficio riferito alle condizioni cliniche del singolo paziente.

Pertanto, il primo valido approccio risulta essere la valutazione clinica pre-test del rischio di embolia polmonare tramite l'utilizzo degli score clinici ricordati in precedenza, quali il *Wells Score* e il *Geneva Score*, o, nel caso di medici esperti,

tramite l'esperienza clinica acquisita. A seguito di questa valutazione il paziente può essere incorporato in un gruppo con una probabilità di rischio bassa/intermedia (se si usa una suddivisione in tre categorie) o di EP improbabile (se in due categorie) oppure in un gruppo con probabilità di rischio alta o di EP probabile. [32,42-49]

Nel primo caso, il paziente va sottoposto a un dosaggio ematico del livello dei D-dimeri, che se risulta negativo fa escludere la presenza di un'embolia polmonare acuta e quindi la necessità di trattamento, mentre se risulta positivo candida il paziente all'esecuzione della angio-TC toracica. [5,32,50,51] Se quest'ultima conferma la presenza dell'embolismo polmonare, allora il paziente sarà trattato con terapia anticoagulante.

Nel secondo caso, il paziente andrà subito indirizzato verso l'esecuzione di una angio-TC polmonare, per confermare l'embolia e quindi iniziare un trattamento anticoagulante o per escludere la malattia embolica. [5,32,35,54] Tuttavia in quest'ultimo caso in cui l'angio-TC non conferma l'EP nonostante il paziente risulti essere nella categoria clinica di alto rischio, è consigliata l'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici con le altre tecniche, strumentali e non, viste in precedenza, prima di decidere definitivamente di non intraprendere alcun trattamento anticoagulante. In generale, in questa categoria di pazienti con sospetta embolia che si presentano con stabilità emodinamica, nell'attesa dell'esecuzione dell'angio-TC per la diagnosi di certezza, è utile andare ad effettuare altri test diagnostici, quali ECG, ecografia venosa degli arti inferiori, emogasanalisi arteriosa, ecocardiografia, anche in correlazione delle evidenze cliniche presenti, in modo tale da corroborare con ulteriori dati il successivo riscontro tomografico.

In caso di pazienti giovani, specie di sesso femminile, o di insufficienza renale o di allergia al mdc iodato, in relazione ai rischi connessi all'esecuzione dell'angio-TC, può essere sufficiente l'utilizzo di altre metodiche diagnostiche, come la scintigrafia ventilo-perfusoria o l'ecografia compressiva delle vene degli arti inferiori. [1,5,6,32,35]

1.8 – STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

Nel processo di valutazione di una sospetta embolia polmonare, deve essere effettuata in modo pressoché concomitante alla diagnosi, una stratificazione prognostica, finalizzata alla stima del rischio di mortalità in fase acuta (mortalità intraospedaliera e a 30 giorni), aspetto che permette poi di iniziare il percorso terapeutico più appropriato. [3,5,13,32,33]

La prima grande suddivisione del rischio di mortalità acuta prevede la valutazione dello stato emodinamico del paziente: se si presenta con instabilità emodinamica, ovvero sia con ipotensione o shock cardiaco, è immediatamente classificato come paziente ad '*alto rischio*' di mortalità; se, viceversa, si presenta in condizioni di stabilità emodinamica sarà classificato come paziente '*a non alto rischio*' di mortalità, e dovrà andare incontro a ulteriore stratificazione. [3,5,10,13,14,20,32,33,70]

Sebbene il procedimento di stratificazione prognostica riportato in questa sezione possa sembrare indaginoso e puramente classificativo, esso è di fondamentale importanza nel definire il migliore approccio terapeutico e nel permettere di offrire al singolo paziente il migliore e più appropriato percorso di assistenza medica, evitando *over-treatment* o *under-treatment*, entrambe situazioni che ne mettono a rischio la salute.

1.8.1 – PAZIENTE *AD ALTO RISCHIO* DI MORTALITÀ

In questa categoria rientrano pazienti che si presentano all'attenzione medica con segni e sintomi di instabilità emodinamica, principalmente ipotensione e shock cardiaco, ma anche sincope, bradicardia o impossibilità di mantenere un adeguato livello di ossigenazione. Essi non necessitano di altre tipologie di rilievi clinici, biochimici o strumentali di valutazione del rischio e andranno pertanto incontro ad un veloce percorso diagnostico, come esplicitato nelle sezioni precedenti, e ad interventi terapeutici (farmacologici, chirurgici o interventistici) a carattere di urgenza, spesso anche nelle unità di terapia intensiva.

La mortalità in questa categoria di pazienti è alta e variabile in base alle condizioni cliniche ed emodinamiche del paziente, ma in ogni caso risulta essere > 15%.

[5,10,14,20,32,38,40,41,70,71]

1.8.2 – PAZIENTI *A NON ALTO RISCHIO* DI MORTALITÀ

Appartengono a questa classe tutti gli altri pazienti che si presentano in condizioni di stabilità emodinamica. Tuttavia essi devono andare incontro ad una ulteriore valutazione del rischio, attraverso lo studio di parametri clinici, biochimici e/o strumentali (che saranno analizzati in modo più approfondito nel paragrafo seguente), che permettono di operare una sottoclassificazione che correli maggiormente con il grado di impegno emodinamico e di severità del quadro clinico. [10,20,32,70-72]

Pertanto, il percorso di valutazione del rischio in questi pazienti presuppone innanzitutto l'utilizzo di uno score prognostico ampiamente validato, che valuta molteplici parametri clinici, cioè lo *Score PESI* o la sua versione semplificata e di maggiore uso clinico *sPESI* (*PESI* = Pulmonary Embolism Severity Index; s =

simplified). Esso provvederà a inserire il paziente in una classe di rischio tra le cinque dello score originale o tra le due dello score semplificato. [73-76]

A seguito di questa valutazione, i pazienti precedentemente denominati *a non alto rischio* sono definiti *a basso rischio* se rientrano nelle classi I-II del PESI o con sPESI = 0, mentre *a rischio intermedio* se rientrano nelle classi III-V del PESI o con sPESI \geq 1. La mortalità acuta a 30 giorni della classe a basso rischio risulta essere \leq 3% (o addirittura \leq 1% con sPESI = 0), mentre quella della classe a rischio intermedio può arrivare anche a valori del 24,5%. È proprio in quest'ultima categoria di pazienti, quelli con rischio intermedio, che la variabilità delle condizioni cliniche è ampia e pertanto risulta fondamentale una valutazione ulteriore, integrata non solo a parametri prettamente clinici, ma anche a parametri strumentali e biochimici, che vedremo più in dettaglio. A seguito di questo ulteriore giudizio, la suddivisione finale di questa categoria prevede un sottogruppo *a rischio intermedio-basso*, se uno o entrambi i parametri strumentali e biochimici sono negativi, e uno *a rischio intermedio-alto*, se entrambi i parametri strumentali e biochimici sono positivi.

In definitiva, a seguito di questo iter prognostico, i pazienti che all'inizio si presentano con un sospetto di embolia polmonare ma in condizioni di stabilità emodinamica (*'a non alto rischio'*), possono essere assegnati a tre categorie di differente significato prognostico e, di conseguenza, terapeutico:

- *a rischio basso*, con mortalità a 30 giorni $<$ 1%;
- *a rischio intermedio-basso*, con mortalità a 30 giorni di circa il 3%;
- *a rischio intermedio-alto*, con mortalità a 30 giorni di circa il 15%.

1.8.3 – PARAMETRI DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA

Come enunciato nella sezione relativa alla fisiopatologia dell'embolia polmonare, l'ostruzione acuta del lume dei vasi arteriosi polmonari a seguito dell'evento tromboembolico comporta una ripercussione emodinamica sulla porzione destra del cuore. A livello prognostico, è proprio la disfunzione acuta del ventricolo destro il determinante maggiore dell'esito clinico di un evento di embolia polmonare. [1,3,7,11,13,14,20,77-81] In base al sovraccarico di lavoro di questa camera cardiaca, essa subirà danni via via maggiori, valutabili in questa sede sotto diversi punti di vista: clinico, biochimico e strumentale. Questa tipologia di valutazione è quella, come abbiamo visto, che permette la suddivisione nelle diverse classi di rischio prognostiche, che fungono da 'guida' anche nell'approccio terapeutico-assistenziale del paziente con embolia polmonare.

A) PARAMETRI CLINICI

Shock / Ipotensione

Come visto più volte nel corso della trattazione, la presenza di ipotensione, definita come $P_{\text{sist}} < 90$ mmHg o rapido calo pressorio ≥ 40 mmHg per più di 15 minuti, o di shock cardiogeno, definito come ipotensione e presenza di segni o sintomi quali oliguria, estremità fredde, pallore cutaneo o alterazione dello stato di coscienza, indicano un più alto e immediato rischio di esito sfavorevole. È per questo che i pazienti che si presentano con instabilità emodinamica hanno un iter di definizione diagnostica, prognostica e terapeutica accelerato. [38-42]

Score PESI e Score sPESI

Questo score è uno dei più validati in letteratura e il più utilizzato nella pratica clinica per la stratificazione prognostica dei pazienti con embolia polmonare con stabilità emodinamica e, quindi, per la suddivisione nelle varie classi di rischio. Lo Score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index, TAB.3) nella sua versione originale o in quella semplificata (sPESI, TAB.4) prevede la valutazione di vari parametri clinici e anamnestici del paziente, assegnando per ciascuno di essi un punteggio. La somma dei singoli punteggi comporta l'assegnazione a una delle cinque classi di rischio (I-V, nello Score PESI) o a una delle due classi di rischio (basso rischio e alto rischio, nello Score sPESI), con rischio di mortalità crescente. Nella pratica clinica è l'sPESI quello più utilizzato per la sua maggiore praticità, dovuta alla valutazione di un minor numero di parametri e l'assegnazione di 0 o 1 punto per ognuno di essi.

Lo Score PESI o sPESI permette, come visto, l'assegnazione del paziente a una categoria di rischio prognostico basso o intermedio che, con eventuali altre valutazioni successive, porterà ad approcci terapeutici differenti. [73-76]

SCORE PESI		
<i>Parametro</i>	<i>Punteggio</i>	
Età	+ Età in anni	
Sesso maschile	+10 pt	
Neoplasia	+30 pt	
Scopenso cardiaco cronico	+10 pt	
Malattia polmonare cronica	+10 pt	
FC ≥ 110 bpm	+20 pt	
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	+30 pt	
FR ≥ 30 apm	+20 pt	
T < 36°C	+20 pt	
Alterazione dello stato mentale (disorientamento, letargia, stupor, coma)	+60 pt	
Saturazione O₂ < 90 %	+20 pt	
CLASSI DI RISCHIO		
Classe I	<i>Punteggio Totale</i> ≤ 65 pt	<i>Mortalità a 30 gg</i> 0-1,6 %
Classe II	66-85 pt	1,7-3,5%
Classe III	86-105 pt	3,2-7,1%
Classe IV	106-125 pt	4-11,4%
Classe V	≥ 126 pt	10-24,5%

TAB 3 – Score PESI.

SCORE sPESI		
<i>Parametro</i>	<i>Punteggio</i>	
Età > 80 anni	+1 pt	
Neoplasia	+1 pt	
Malattia cardio-polmonare cronica	+1 pt	
FC ≥ 110 bpm	+1 pt	
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	+1 pt	
Saturazione O₂ < 90 %	+1 pt	
CLASSI DI RISCHIO		
Basso rischio	<i>Punteggio Totale</i> 0 punti	<i>Mortalità a 30 gg</i> 1% (intervallo 95% CI 0-2,1%)
Alto rischio	≥ 1 punto	10,9% (intervallo 95% CI 8,5-13,2%)

TAB 4 – Score sPESI.

B) PARAMETRI BIOCHIMICI – LABORATORISTICI

Questa tipologia di markers biochimici-laboratoristici è utile nella valutazione prognostica dei pazienti a rischio intermedio (quindi con Score PESI \geq III o con Score sPESI \geq 1 punto). La loro presenza o assenza andrà a definire l'assegnazione al gruppo di rischio intermedio-basso o a quello di rischio intermedio-alto.

BNP e NT- proBNP

Il sovraccarico pressorio del ventricolo destro dovuto alla presenza dell'embolia polmonare provoca una distensione della parete miocardica, con il rilascio del BNP (Brain Natriuretic Peptide) o del NT-proBNP (precursore del BNP con una porzione N-terminale aggiuntiva). L'evidenza di un aumento dei loro livelli circolanti (BNP $>$ 75-100 pg/ml e NT-proBNP $>$ 600 pg/ml) attraverso l'analisi della concentrazione ematica di queste molecole correla con la severità del coinvolgimento emodinamico del ventricolo destro e, quindi, con un peggioramento della prognosi a breve termine. [82-85]

Troponina I e Troponina T

L'aumentato lavoro del cuore destro associato alla presenza di tromboemboli nel letto arterioso polmonare può comportare un danno ischemico transmurale del miocardio ventricolare destro, nonostante la presenza di coronarie non occluse. In questo tipo di evenienze, così come nell'infarto miocardico acuto, la morte delle cellule miocardiche provoca il rilascio in circolo delle troponine, quali Troponina I e Troponina T.

Pertanto, il dosaggio ematico delle troponine è anch'esso utile nella valutazione prognostica dei pazienti con embolia polmonare. Non esistono in letteratura valori cut-off omogenei tra i diversi studi, sebbene alcuni studi pongano ad esempio come cut-off

per l'hsTnT un valore di 14 pg/ml e un valore di 45 pg/ml per pazienti con età >75 anni.

Tuttavia in generale la letteratura è concorde nell'indicare come fattore prognostico negativo l'elevazione dei livelli ematici della Troponina I o della Troponina T. [86-91]

H-FABP

Più recentemente è stato individuato un altro parametro biochimico legato ad un precoce danno miocardico, l'H-FABP (Heart-type Fatty Acid Binding Protein). Suoi elevati livelli circolanti (cut-off ≥ 6 ng/ml) correlano con un peggiore valore prognostico a 30 giorni, soprattutto se correlato alla presenza di tachicardia, addirittura in modo superiore rispetto all'elevazione del BNP/NT-proBNP e della Troponina I/T. Tuttavia, vista la relativa scarsità di evidenze scientifiche legata alla recente scoperta, sono necessari ulteriori studi di validazione. [92-96]

C) PARAMETRI STRUMENTALI

Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica risulta essere uno degli esami strumentali più utili nell'identificare eventuali disfunzioni legate alla presenza di embolia polmonare, in ragione del fatto che è un esame rapido e non invasivo e che permette sia la diretta visualizzazione delle camere cardiache e in particolare del ventricolo destro, sia la possibilità di andare a misurare parametri specifici di funzionalità cardiaca. Nonostante non esista un unico parametro che sia migliore nella stratificazione prognostica e nella correlazione con la mortalità acuta, numerosi parametri sono stati studiati nel corso degli anni, [4,14,38,81,100] riuscendo in ogni caso a definire che la presenza di disfunzione ventricolare destra evidenziata tramite ecocardiografia è un

fattore prognostico negativo, che correla con un rischio almeno raddoppiato di mortalità a breve termine. [7,11,18,35,38,77,99,101-105]

La disfunzione del ventricolo destro è un parametro che si evidenzia in circa il 30-50% dei pazienti con embolia polmonare e stabilità emodinamica, ovvero stratificati inizialmente come a non alto rischio. [3,13,20,35,38,102,106-108]

La valutazione ecografica della disfunzione del ventricolo destro (RVD), con le eventuali ripercussioni su quello sinistro, prevede l'analisi di diversi parametri, quali:

- Rapporto diametro diastolico RV/LV $> 0,9$ o > 1 (in visione a 4 camere) e/o $> 0,6$ o $> 0,7$ (in visione parasternale); [12,14,39,105]
- Diametro diastolico RV > 30 mm; [14,103,104]
- Ipocinesia parete libera RV; [14,38,39,102]
- Segno di McConnell (ipocinesia segmento basale e medio del ventricolo destro con normale cinesia del segmento apicale); [109]
- Segno 60/60 (Tempo di accelerazione polmonare AcT ≤ 60 ms in presenza di rigurgito da insufficienza tricuspide ≤ 60 mmHg); [110]
- Velocità di rigurgito tricuspide $> 2,8$ m/s (ma $< 3,7$ m/s); [14,103]
- TAPSE ≤ 15 mm; [111]
- Pressione arteriosa polmonare media (PAPm) > 20 mmHg o sistolica (PAPs) > 50 mmHg; [39,112,113]
- Diametro arteria polmonare $> 2,5$ cm; [14,113]
- Diametro vena cava inferiore > 2 cm e con collasso inspiratorio $< 50\%$; [14,91,108]
- Protrusione (“*bulging*”) del setto interventricolare in ventricolo sinistro e conseguente forma a D (“*D-shape*”) di quest’ultimo; [21-23,27]

- Appiattimento sistolico del setto, con indice di eccentricità del ventricolo sinistro $> 1,1$; [21-23,27]
- Movimento paradossale del setto interventricolare (con dislocazione verso sinistra all'inizio della diastole del ventricolo sinistro e improvviso ritorno verso destra durante la sistole del ventricolo sinistro); [21-23,27,78]
- Rapporto onda E/onda A < 1 . [21-23,27]

Angio-TC polmonare

L'angio-TC polmonare è, come visto, il gold standard diagnostico dell'embolia polmonare. Tuttavia, essendo un esame invasivo in termini di radiazioni ricevute, si è studiata la possibilità di sfruttare le immagini ottenute per ottenere parametri utili anche a scopo prognostico, in modo tale da effettuare un unico test che dia conseguenze tanto diagnostiche quanto prognostiche. [35,114-117]

Alcuni parametri utili a scopo prognostico sono:

- RV/LV ratio: è il più validato in letteratura e, similmente all'ecocardiografia, l'evidenza di un rapporto aumentato tra i diametri del ventricolo destro e del ventricolo sinistro misurato su una proiezione a 4 camere ($RV/LV > 0,9$ o > 1) correla con una disfunzione ventricolare destra e quindi con un maggiore rischio di mortalità a breve termine; [20,115-119]
- Indice CTPE (Computed Tomography Pulmonary Embolism): calcola la distribuzione prossimale e il grado di ostruzione dell'arteria polmonare e/o dei suoi rami e assegna un punteggio in base alla presenza e al grado di ostruzione e al ramo dell'arteria polmonare ostruito. La presenza di un CTPE index $> 40\%$ aumenta considerevolmente il rischio di mortalità (circa 11 volte). [3,20,120]

- Ghanima Score: calcola il grado di prossimalità della trombosi polmonare rispetto all'arteria principale, assegnando un punteggio di 4 se è ostruita l'arteria polmonare principale e un punteggio di 1 se è ostruito un ramo subsegmentario. Ad un aumento del punteggio totale corrisponde un aumento del rischio di mortalità. [3,20,121]

Elettrocardiogramma (ECG)

Le anomalie elettrocardiografiche che possono presentarsi in corso di embolia polmonare, evocate nella precedente sezione riguardante la diagnosi, possono risultare utili anche a fini prognostici. Alcuni studi, infatti, valutano come in particolare la presenza di inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali V1-V6 abbia un significato prognostico negativo sull'outcome del paziente. [3,14,97,98]

D) SCORE COMBINATI

La necessità di individuare, soprattutto nei pazienti senza instabilità emodinamica, un unico score prognostico che combini i vari parametri clinici, laboratoristici e strumentali sopra indicati, in modo tale da avere una stima del rischio di mortalità acuta, ha impegnato negli ultimi anni clinici e ricercatori. Tra i vari score individuati, il Bova Score risulta essere sicuramente quello più studiato e validato.

Il Bova Score (TAB.5), introdotto per la prima volta nel 2009, accorpa infatti parametri clinici, biochimici e strumentali, in modo tale da individuare tre classi con un crescente rischio di mortalità a breve termine, come indicato dalla tabella: [122-123]

BOVA SCORE		
<i>Parametro</i>	<i>Punteggio</i>	
Pressione arteriosa sistolica = 90-100 mmHg	+ 2 pt	
Troponina aumentata	+ 2 pt	
RVD (alla TTE o all'angio-TC)	+ 2 pt	
FC ≥ 110 bpm	+ 1 pt	
<i>STADIO</i>	<i>Punteggio Totale</i>	<i>Rischio Mortalità a 30 gg</i>
I	0-2 punti	3,1 %
II	3-4 punti	6,8 %
III	≥ 5 punti	10,5 %

TAB 5 – *Bova Score.*

1.9 – TERAPIA IN FASE ACUTA

Come visto, la stratificazione prognostica è fondamentale anche e soprattutto per indirizzare il paziente verso il percorso terapeutico più indicato, questo perché pazienti con embolia polmonare e instabilità emodinamica necessitano di una terapia di fase acuta differente rispetto a quelli considerati a rischio intermedio o, ancor più, a rischio basso.

1.9.1 – PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

I pazienti che si presentano con instabilità emodinamica sono classificati come ad alto rischio e pertanto richiedono un immediato trattamento.

Il primo approccio è quello rivolto al supporto emodinamico e respiratorio, in modo tale da mantenere il più possibile sotto controllo i parametri vitali e permettere la prosecuzione dell'intervento terapeutico verso la condizione tromboembolica polmonare. [124]

Spesso risulta necessario l'uso di farmaci per il supporto emodinamico, [124] come inotropi positivi (quali dobutamina, in dosi moderate di 2-20 µg/kg/min [125,126]) e/o

vasopressori (noradrenalina, con dosi di 0,2-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [127]) o altre tipologie di farmaci come levosimendal [128] o ossido nitrico respiratorio. [129] Tuttavia occorre molta cautela e quindi è raccomandato l'uso in caso di effettiva necessità e alla più bassa dose possibile, perché questi farmaci hanno effetti su meccanismi che possono anche peggiorare il quadro.

Dal punto di vista respiratorio, invece, potrebbe rendersi necessaria la somministrazione di ossigeno ad alto flusso [130,131] o il ricorso a ventilazione meccanica, non invasiva o invasiva, sempre con un uso accorto dei parametri respiratori, con particolare riferimento all'uso di bassi volumi (Tidal Volume di circa 6 ml/kg) e di basse pressioni (pressioni di plateau respiratorio $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) e di una pressione di fine picco espiratorio a valori bassi positivi (PEEP 8-10 cmH_2O). [124]

Alcune evidenze sperimentali hanno anche definito la possibilità di un vantaggio nell'uso di circolazione extracorporea (ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) in alcuni casi di embolia polmonare massiva. [132,133]

Occorre evidenziare, tuttavia, che non esistono, per ragioni facilmente intuibili, molti studi in questo ambito che indichino un unico e validato protocollo di gestione terapeutica relativa al supporto emodinamico e respiratorio, lasciando pertanto all'esperienza del medico, spesso in questo caso uno specialista in anestesia-rianimazione, l'opportuno trattamento.

Dal punto di vista prettamente anti-coagulativo, i pazienti ad alto rischio vanno immediatamente trattati con infusione endovenosa di eparina non frazionata (UFH: UnFractionated Heparin) con 80 U/kg in bolo e poi 18 U/kg/h in infusione. [32,33,70,71,124] Il vantaggio di questo tipo di eparina è il fatto che alla sospensione, necessaria per la successiva terapia trombolitica da effettuare il prima possibile, i

parametri emocoagulativi (es. il tempo di tromboplastina parziale attivata o aPTT) ritornano a valori normali in brevissimo tempo, al contrario delle eparine a basso peso molecolare (LMWH: Low Molecular Weight Heparin).

I pazienti vanno poi indirizzati verso un trattamento di riperfusione primaria che può avvenire attraverso diverse metodiche. La prima è la trombolisi sistemica endovenosa con agenti trombolitici come alteplase o altri agenti trombolitici (streptokinasi, urokinasi), con le loro specifiche posologie. [32,33,70,71,124,129,134,135] Occorre ricordare che questa terapia ha controindicazioni assolute e relative, visto il rischio di emorragie post-procedurali, con particolare attenzione a quelle intracraniche, [136] pertanto è possibile che non tutti i pazienti possano ricorrervi. In questo caso e anche in quei casi in cui la terapia trombolitica non abbia avuto successo [137], si può ricorrere ad altre metodiche invasive: il trattamento di trombectomia percutanea transcatetere con tecniche di frammentazione meccanica, aspirazione, reolisi, rotazionale o con trombolisi a ultrasuoni, o il trattamento di embolectomia polmonare chirurgica, un intervento cardiocirurgico in circolazione extracorporea. [32,33,70,71,124]

1.9.2 – PAZIENTI A NON ALTO RISCHIO

In generale, il paziente con sospetta embolia polmonare che non si presenta con instabilità emodinamica, deve essere trattato tempestivamente con terapia anticoagulante. Il trattamento va iniziato ancor prima di avere una diagnosi di certezza e richiede l'uso di un anticoagulante parenterale, a scelta tra eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare o fondaparinux, in base a diverse valutazioni cliniche. Questo tipo di terapia parenterale va portata avanti per almeno i primi 5-10 giorni. Inoltre, va iniziata, preferibilmente in concomitanza a essa, la terapia con

anticoagulanti orali, del tipo degli antagonisti della vitamina K (come il warfarin) o dei nuovi anticoagulanti orali (NAO). [32,33,70,71,124] Per quanto riguarda il warfarin, un tempo gold standard ma oggi soppiantato dai più gestibili NAO, esso va iniziato con una dose di 10 mg e poi con aggiustamenti di dose legati alla valutazione giornaliera dell'INR, fin quando non ci si assesta su valori di INR compresi tra 2-3. Esso tuttavia presenta alcune limitazioni, come la variabilità interindividuale, la necessità di un controllo costante dei valori di INR e l'interazione con molteplici categorie di farmaci. [32,33,70,71,124,138] Pertanto, negli ultimi anni sono stati sviluppati i NAO, farmaci ugualmente efficaci rispetto al warfarin, ma che hanno minor incidenza di emorragie, più rapida azione, non necessità di un controllo dei parametri laboratoristici e minori interazioni con altri farmaci. [139] Tra i più utilizzati ci sono dabigatran [140,141] e edoxaban [142,143] (che necessitano di una iniziale terapia combinata con eparina) e apixaban [144,145] e rivaroxaban [146,147] (che invece possono essere iniziati già in monoterapia).

In termini generali, la terapia anticoagulante va portata avanti per almeno tre mesi, anche se esistono condizioni particolari in cui la terapia va prolungata ulteriormente, anche per anni. Quindi, dopo l'evento tromboembolico acuto, occorre andare a personalizzare la durata della terapia anticoagulante sul singolo paziente, in base alle caratteristiche cliniche e patologiche individuali. [3,32,33,70,71,124,148-150]

Pazienti a rischio intermedio-alto

A questo gruppo appartengono pazienti che hanno Score PESI III-IV o score sPESI \geq 1 e che ad una ulteriore e più approfondita valutazione del rischio risultano avere sia disfunzione del ventricolo destro, valutata con ecocardiografia o con angio-TC, sia

alterati parametri biochimici, come aumento della Troponina I/T o del BNP/NT-proBNP. Questa classe di rischio, a differenza delle successive, risulta non avere delle linee guida terapeutiche ben standardizzate e validate in letteratura, in rapporto alla sola relativa stabilità emodinamica, condizione che potrebbe anche precipitare in instabilità a causa delle presenti e valutate alterazioni a livello cardiaco e del ventricolo destro. Pertanto negli ultimi anni c'è stata crescente attenzione su questa classe di rischio, in modo tale da trovare validi approcci diagnostici, prognostici e, infine, terapeutici.

In generale il primo approccio è quello di iniziare il trattamento anticoagulante con la classe di eparine a basso peso molecolare (LMWH), come enoxaparina alla dose di 1 mg/kg per due volte al giorno, o con fondaparinux, alla dose di 5 mg (se pz < 50 kg), 7,5 mg (se pz 50-100 kg) o 10 mg (se pz > 100 kg) una volta al giorno. Al contrario, si inizia con eparina non frazionata nei pazienti con insufficienza renale (con VFG < 30 ml/min), severo sottopeso o severa obesità, pazienti molto anziani o nei casi in cui si considera la possibilità di ricorrere a una *rescue therapy* di riperfusione primaria con trombolitici, parimenti alla categoria a rischio alto. [32,33,70,71,124] I primi due tipi di terapia anticoagulante hanno il vantaggio di una assunzione tramite la più agevole iniezione sottocute, della non necessità del controllo laboratoristico dei valori di aPTT e del minor rischio di conseguenze emorragiche, ma di contro hanno lo svantaggio di avere una emivita più lunga e quindi la necessità di attendere più ore (12-24 ore in base al tipo di terapia) prima di poter effettuare la trombolisi. L'UFH ha invece il vantaggio di avere una emivita ridotta e quindi la possibilità di terminare subito il suo effetto alla cessazione della somministrazione in caso di necessità di trombolisi, della

semplicità nel monitoraggio dell'effetto anticoagulante e nell'esistenza di un antidoto come la protamina.

Come accennato, questa classe di rischio non ha una precisa codifica dell'iter terapeutico da intraprendere. Infatti, alcuni studi indicano come sia possibile anche un intervento trombolitico, specie in quei pazienti che hanno segni di disfunzione del ventricolo destro che non migliorano nonostante la terapia anticoagulante o in coloro che subiscono un peggioramento progressivo delle condizioni cliniche. Potrebbe essere utile, perciò, monitorare attentamente i parametri di questa categoria di pazienti in modo tale da riconoscere precocemente un peggioramento clinico e candidare il paziente a una *rescue therapy* di riperfusione con trombolitici, tenendo in mente la differenza temporale che intercorre tra il ritorno alla normalità dei valori coagulativi nei pazienti trattati con UFH rispetto a quelli trattati con LMWH o fondaparinux.

Proprio in ragione di quanto espresso fin qui, in questo gruppo rimane ancora di incerta valutazione se un precoce trattamento di riperfusione primaria con trombolitici, come nella classe a rischio alto, sia migliore o meno rispetto ad un solo trattamento anticoagulante. Tuttavia l'opinione ancora prevalente nella comunità medico-scientifica è quella di sottoporre questa tipologia di pazienti ad una iniziale terapia con soli anticoagulanti, come per tutte le classi a non alto rischio, monitorando attentamente il decorso clinico nelle prime ore. Solo in caso di una instabilizzazione della situazione emodinamica del paziente e, quindi, di un peggioramento dei parametri vitali, può essere ragionevole considerare la necessità di intraprendere una *rescue therapy* di riperfusione. [8,70,151,152]

Pazienti a rischio intermedio-basso

A questo gruppo appartengono pazienti che hanno Score PESI III-IV o score sPESI \geq 1 e che ad una ulteriore e più approfondita valutazione del rischio risultano avere normale funzione del ventricolo destro, valutata con ecocardiografia o con angio-TC, o normali parametri biochimici, come troponina I o T, BNP/NT-proBNP, o entrambi normali.

I pazienti che hanno un rischio intermedio-basso sono candidati alla sola terapia anticoagulante con gli stessi criteri visti per il gruppo a rischio intermedio-alto. Quindi essi necessitano di una iniziale somministrazione di anticoagulanti, qui unicamente LMWH o fondaparinux, per poi passare all'uso dei NAO o di warfarin. Essi necessitano di una iniziale terapia effettuata in ospedale, in un contesto di monitoraggio medico, in ragione del fatto che sono pazienti giunti all'attenzione medica con un rischio clinico significativo e/o che presentano alterazioni biochimiche o laboratoristiche suggestive di disfunzione cardiaca destra. [32,33,70,71,124]

Pazienti a rischio basso

A questo gruppo appartengono pazienti che hanno Score PESI I-II o score sPESI = 0.

Per i pazienti inseriti in questa categoria può essere considerata la possibilità di precoce dimissione dall'ospedale e dell'inizio di una terapia domiciliare, se il paziente non presenta condizioni di rischio particolari, se risulta capace di avere una adeguata aderenza alla terapia e se ha un contesto familiare e sociale che permette una ottimale prosecuzione delle cure. Tuttavia a questa tipologia di pazienti vanno fornite indicazioni precise e va organizzato un follow-up attento. [70,153-155]

I pazienti con categoria a basso rischio, come gli altri, necessitano della sola terapia anticoagulante. L'avvento dei NAO ha permesso una maggiore facilità di trattamento per questi pazienti, potendo contare su una semplice somministrazione orale che non ha necessità di controllo dei parametri emocoagulativi di laboratorio. Negli altri casi rimane valido lo schema tradizionale con LMWH/fondaparinux seguito dall'aggiunta di warfarin. [32,33,70,71,124]

2- STUDIO CLINICO STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NELL'EMBOLIA POLMONARE: OLTRE L'RVD.

2.1 – DISEGNO E OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'Embolia Polmonare acuta (EP) è una sindrome con un ampio spettro di possibili presentazioni cliniche, che spaziano dall'arresto cardiaco al riscontro incidentale in corso di angio-TC polmonare effettuata per altre motivazioni. [156,157] Tra questi due estremi si colloca una differente combinazione di segni e sintomi quali dispnea, dolore toracico, ipotensione, insufficienza respiratoria acuta, condizioni a differente rischio di mortalità e morbilità a breve termine. [158] Nel paziente emodinamicamente stabile la valutazione di questo rischio è pertanto indispensabile per una scelta appropriata della terapia e del management acuto. [159] In effetti, è proprio questa modalità di approccio che ha portato negli anni ad una significativa riduzione della mortalità, [160,161] accanto ad un significativo decremento della durata di ospedalizzazione, [162] fino addirittura alla possibilità di gestione "short stay" o ambulatoriale. [163]

Sono state elaborate varie strategie per attuare la stratificazione del rischio di morte a breve termine nei pazienti affetti da embolia polmonare emodinamicamente stabili, [164] ma i modelli clinici semplici, come lo Score PESI [73] o sPESI [74] (nonostante siano sicuramente i più validati) sono stati integrati e, possibilmente, superati da più complessi algoritmi che includono alcuni biomarkers laboratoristici e la valutazione funzionale del ventricolo destro con tecniche strumentali. Un'ampia moltitudine di dati in letteratura ha dimostrato che la disfunzione del ventricolo destro (RVD) è fortemente associata ad un aumentato rischio di mortalità a breve termine (OR: 2,36; IC 95%: 1,3-4,3). [81]

Sebbene la RVD sia correlata ai livelli del biomarker BNP/NT-proBNP [81] o alla dilatazione del ventricolo destro alla angio-TC polmonare [11], l'attenzione maggiore dei clinici e dei ricercatori si è concentrata sui reperti rilevabili con l'ecocardiografia transtoracica, reperti che si sono tuttavia dimostrati diversamente specifici e comunque scarsamente sensibili [165] come riportato nella tabella seguente (FIG.1):

Sign	Studies	True negative	False negative	True positive	False positive	n	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
60/60	2	49	82	26	10	167	0.24 (0.16, 0.33)	0.84 (0.45, 0.97)
Hypokinesis	6	348	153	92	34	627	0.38 (0.31, 0.44)	0.91 (0.88, 0.94)
McConnell	6	372	147	42	10	571	0.22 (0.16, 0.29)	0.97 (0.95, 0.99)
PAH	5	259	134	129	43	565	0.44 (0.19, 0.72)	0.84 (0.70, 0.92)
RH strain	16	886	456	487	157	1986	0.53 (0.45, 0.61)	0.83 (0.74, 0.90)
RHT	4	252	157	5	0	414	0.05 (0.02, 0.09)	0.99 (0.96, 1.00)
RV:LV	8	501	133	162	83	879	0.55 (0.49, 0.60)	0.86 (0.83, 0.89)
RVEDD	4	228	40	156	49	473	0.80 (0.61, 0.92)	0.80 (0.67, 0.89)
Septal	8	530	269	97	29	925	0.26 (0.22, 0.31)	0.95 (0.93, 0.97)
TR	7	438	188	125	92	843	0.40 (0.35, 0.46)	0.83 (0.79, 0.86)
TAPSE	2	190	35	95	62	382	0.64 (0.54, 0.73)	0.61 (0.56, 0.67)
RVSP	3	110	28	48	29	215	0.47 (0.34, 0.61)	0.73 (0.65, .80)
All signs	71	4,163	1,822	1,464	598	8,047		

FIG 1 – Parametri ecocardiografici di RVD.
[tratto da ref.165]

A tal proposito, particolarmente interessante risulta l'algoritmo ESC 2014 [166] che combina fattori clinici di rischio con indicatori morfologici di disfunzione del ventricolo destro e biomarkers di laboratorio:

- Fattori clinici:
 - Presenza di shock o ipotensione;
 - Score PESI o sPESI.
- Indicatori morfologici di RVD:

All'ecocardiografia:

 - dilatazione RV e/o aumento rapporto RVd/LVd (valori cut-off > 0,9 o > 1,0);
 - ipocinesia della parete libera del RV;
 - aumento della velocità del flusso di rigurgito tricuspide;
 - combinazione delle precedenti.

All'angio-TC polmonare:

- aumento rapporto RVd/LVd (valore cut-off > 0,9).

- Biomarkers di laboratorio:

- aumento dei livelli di troponina (TnT o TnI);
- aumento dei livelli di BNP o NT-proBNP.

In base alla combinazione di questi parametri, sono state individuate quattro classi a differente rischio di mortalità a 30 giorni, mostrate di seguito (FIG. 2-3): [166-167]

Rischio mortalità a breve termine	Indicatori di rischio			
	Instabilità emodinamica	Parametri clinici: Classe PESI III-V o sPESI ≥ 1	RVD alla TTE o all'Angio-TC	Aumento livelli Troponine
ALTO (> 15%)	+	(+)	+	(+)
INTERMEDIO (3-15%)	Intermedio-alto	-	+	+
	Intermedio-basso	-	+	Uno o entrambi negativi
BASSO (< 3%)	-	-	-	Valutazione opzionale; se valutata, negativa.

FIG 2 – Classi ESC 2014.
[tratta da ref.166]

Risk	ESC 2014			
	sPESI	RVD or increased troponin	Death at 30 days	Death due to pulmonary embolism
High [#]	≥1		23/105 (22, 14.0–29.8)	16/105 (15.2, 8.4–22.1)
Intermediate-high	≥1	Both present	21/272 (7.7, 4.5–10.9)	13/272 (4.8, 2.2–7.3)
Intermediate-low	≥1	Either present or both absent	20/333 (6.0, 3.4–8.6)	7/333 (2.1, 0.6–3.6)
Low	0		1/196 (0.5, 0–1.5)	1/196 (0.5, 0–1.5)

FIG 3 – Mortalità a 30 giorni in base alla classe ESC 2014.
[tratta da ref.167]

Scarso interesse è stato invece rivolto alla funzione del ventricolo sinistro, sebbene sia ormai nota l'interdipendenza tra cuore destro e sinistro [168] e la rilevanza prognostica, in termini di sopravvivenza, della disfunzione del ventricolo sinistro, nello scompenso cardiaco, tanto a frazione di eiezione ridotta [169] quanto a frazione di eiezione conservata. [170,171]

Un recente studio condotto su 43 pazienti con ipertensione polmonare pre-capillare ha evidenziato una stretta correlazione tra la funzione sistolica del ventricolo sinistro e l'accorciamento globale del ventricolo sinistro, misurato con CMR-FT (RM Cardiaca - Feature Tracking), e la disfunzione del ventricolo destro, e come questo si associ ad una prognosi sfavorevole. [172] Ci sono vari dati che supportano la teoria che, nei pazienti con ipertensione polmonare, il derangement del ventricolo destro possa influenzare la funzione del ventricolo sinistro. [173-175]

In sintesi è possibile affermare che ci sono ormai sufficienti dati per concludere che nell'ipertensione polmonare pre-capillare l'aumento del volume del ventricolo destro, così come la diminuzione della FE del ventricolo destro, determina un deterioramento della meccanica e della funzione sistolica del ventricolo sinistro e che questo influenza in modo sfavorevole la prognosi.

Lo scopo della tesi è, quindi, quello di valutare, in una popolazione di pazienti con embolia polmonare acuta, la funzione del ventricolo destro e se, anche nel derangement del ventricolo destro in corso di embolia polmonare acuta, si determina una interazione tra cuore destro e cuore sinistro e come questo influenzi la prognosi.

2.2 – CASISTICA E METODI

In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, abbiamo preso in esame 254 pazienti afferenti al reparto di Medicina d'Urgenza dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona dal 2008 al 2018 affetti da embolia polmonare acuta (EP) (ovvero con sintomi da non più di 14 giorni) confermata all'angio-TC polmonare, con reperto di embolismo almeno a livello delle arterie segmentarie e che sono stati sottoposti ad ecocardiografia transtoracica (TTE) in fase acuta. All'ammissione tutti i pazienti erano in condizioni emodinamicamente stabili, ovvero avevano pressione sistolica ≥ 90 mmHg e non presentavano segni di ipoperfusione periferica.

L'ecocardiografia è stata eseguita a letto del paziente in fase acuta in urgenza. Per ogni paziente sono stati raccolti prima dell'esame alcuni parametri biometrici: peso (kg), altezza (cm) ed indice di superficie corporea (BSA, m²). Inoltre è stato registrato il tempo (h) trascorso dal ricovero in Medicina d'Urgenza all'esecuzione dell'esame ecocardiografico.

Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti con l'ecografo multifunzionale Philips HD-7 XE (Koninklijke Philips NV), mediante sonda phased-array da 1-5 MHz, con footprint di 1,5 cm², dotata delle seguenti modalità operative: M-MODE, B-MODE, Doppler pulsato (PWD), Doppler continuo (CWD), ecocolor Doppler (ECD).

Le misurazioni ecocardiografiche in M-MODE e B-MODE sono state eseguite secondo metodica *edge-to-edge*, come indicato dalle attuali linee guida americane dell'American Society of Echocardiography (ASEcho) sull'esecuzione dell'esame ecocardiografico.

L'esame è stato condotto rilevando le misurazioni in tutte le seguenti finestre acustiche ecocardiografiche: parasternale ad asse lungo (PSLAX), parasternale ad asse corto (PSSAX), apicale a quattro camere (A4C), apicale a due camere (A2C), apicale a cinque camere e subxifoidea ascendente (SUX). Le misurazioni eseguite sono state eseguite in M-MODE, B-MODE, PWD, CWD, con la seguente metodologia di analisi:

- PSLAX:

- Dimensioni del canale di eiezione del ventricolo destro in telediastole (RVOTd) in B-MODE, registrata come misura lineare (in mm);
- Diametro telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro (DTdVSx e DTsVSx) in M-MODE, registrate come misure lineari (in mm);
- Volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro (VTdVSx e VTsVSx), derivati dai diametri M-MODE mediante la formula di Teicholz e registrate come volumi (in ml):
 - $VTdVSx: Volume = [7/(2.4+DTdVSx)]*(DTdVSx)^3$
 - $VTsVSx: Volume = [7/(2.4+DTsVSx)]*(DTsVSx)^3$
- Stroke volume (SV), definito come la differenza tra VTdVSx-VTsVSx, registrato come volume (in ml);
- Movimento paradossale del setto, definito come discinesia del setto anteriore prossimale, annotato come misura dicotomica (presente od assente).

- PSSAX:

- Indici di rotondità (IR) del ventricolo sinistro, definito come rapporto tra diametro anteroposteriore e laterolaterale del ventricolo sinistro in telesistole e telediastole a livello dell'inserzione dei muscoli papillari, registrato come rapporto.

- A4C:
 - Rapporto tra diametro telediastolico del ventricolo destro ($DTdVD_{XA4C}$) e diametro telediastolico del ventricolo sinistro ($DTdVS_{XA4C}$), registrato come rapporto;
 - Misura del movimento sisto-diastolico dell'annulus tricuspidalico in M-MODE, definita come "tricuspid annular plane systolic excursion" (TAPSE), registrata come misura lineare (in mm);
 - Misura della velocità di rigurgito tricuspidalico (VRT) con CWD, registrata come misura lineare di velocità (in m/s);
 - Calcolo della pressione di rigurgito tricuspidalico (PRT) mediante l'equazione di Bernoulli:
 - $PRT = 4(VRT)^2$.
- A5C:
 - Registrazione mediante PWD dell'integrale tempo-velocità del flusso del canale di eiezione del ventricolo sinistro ($LVOT_{VTI}$) ad 1 cm dal piano valvolare, registrata come misura lineare (in cm).
- SUX:
 - Valutazione delle dimensioni tele-espatorie (TEVCI) e tele-inspiratorie (TIVCI) della vena cava, registrate come misure lineari (in mm); da tali misure si valuta:
 - Calcolo del "vena cava index" (VCI): $(TEVCI - TIVCI) / TEVCI * 100$, registrato in percentuale (%);
 - Calcolo della pressione atriale destra (RAP) come:
 - $RAP = 20 \text{ mmHg}$ se $TEVCI > 18 \text{ mm}$ e $VCI = 0\%$;

- RAP = 15 mmHg se TEVCI > 18 mm e VCI < 50%;
 - RAP = 10 mmHg se TEVCI > 18 mm e VCI > 50%;
 - RAP = 5 mmHg se TEVCI < 18 mm e VCI > 50%;
- Calcolo della PAPs come PRT+RAP, registrato come pressione (in mmHg).

Le misure del VTdVSx, VTsVSx e dello SV sono state registrate sia come valori assoluti che indicizzate per BSA.

Quale ulteriore marcatore di capacità di adattamento del ventricolo destro alle modificazioni pressorie dovute all'embolia polmonare, abbiamo registrato il rapporto TAPSE/PAPs.

I pazienti sono stati categorizzati come "RVD" se erano presenti uno o più dei seguenti criteri ecocardiografici, in accordo allo studio PEITHO: [152]

- RVOTd > 30 mm in parasternale asse lungo;
- rapporto destro-sinistro > 0,9 in apicale a 4 camere o subxifoidea;
- ipocinesia della parete laterale del ventricolo destro (TAPSE depressa);
- velocità di rigurgito tricuspidalico > 2,6 m/s in apicale a 4 camere.

Tutti i pazienti che hanno accettato di partecipare allo studio sono stati sottoposti a follow-up con controlli clinici ambulatoriali per almeno tre mesi. L'outcome principale dello studio è stato definito come la mortalità per tutte le cause entro 90 giorni dall'embolia polmonare. Tutte le misurazioni e i parametri clinici sono stati collezionati sul foglio di lavoro generato con MS Excel, implementato manualmente.

2.2.1 – METODO STATISTICO

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo. I dati con distribuzione normale sono stati espressi come media e deviazione standard. I parametri non distribuiti normalmente sono stati espressi come mediana e range interquartile. Il T-Test di Student o il Mann-Whitney U Test sono stati usati per la comparazione di due gruppi, rispettivamente per dati a distribuzione normale e non normale. Il test χ^2 è stato utilizzato per comparare variabili discrete o rese discrete. Le curve ROC (Receiver-Operating Characteristic) sono state utilizzate per ottimizzare i cut-off delle variabili ecocardiografiche e la performance clinica dei parametri stessi. Le aree sotto le curve ROC (AUC) sono state comparate in accordo ai criteri di De Long et al. [176] Per ogni cut-off sono state valutate sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo. La mortalità globale è stata valutata a 30 e a 90 giorni. L'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per valutare la sopravvivenza a 30 e a 90 giorni. La regressione di Cox con selezione progressiva delle variabili è stata utilizzata per l'analisi multivariata della sopravvivenza. Tutti i test statistici sono stati considerati a 2 code e il confronto statistico è stato considerato significativo per un valore di $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata eseguita con package NCSS Statistical Software v12.0. [177]

2.3 – RISULTATI

L'analisi è stata condotta su 254 pazienti con diagnosi di Embolia Polmonare (EP) acuta, confermata dalla angio-TC polmonare, di cui 117 senza segni di RVD e 137 con segni di RVD, in accordo ai criteri definiti in precedenza.

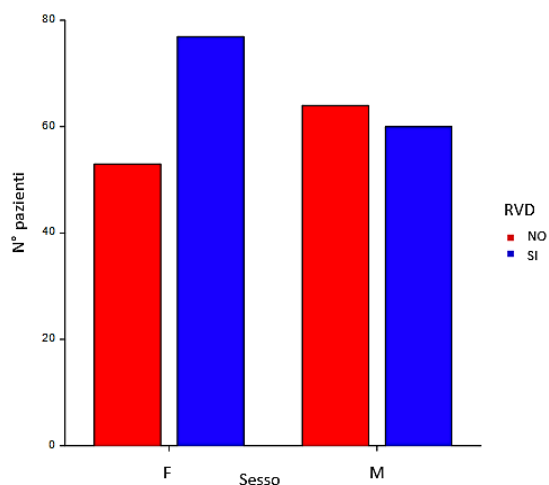
Le principali caratteristiche somatiche e cliniche delle due coorti, in funzione della presenza di RVD, sono riportate nelle tabelle e nelle figure seguenti (TAB. 7-20 e FIG. 4-16):

PARAMETRI	RVD		p	Significatività statistica
	NO	SI		
età (aa)	62,54 (DS 16,82)	66,26 (DS 16,76)	0,0268	si
altezza (cm)	169,18 (DS 17,68)	167,36 (DS 8,62)	0,0014	si
peso (kg)	75,72 (DS 14,83)	75,26 (DS 13,88)		no
BSA (m ²)	1,88 (DS 0,20)	1,85 (DS 0,18)		no
PA _{sist} (mmHg)	127,35 (DS 22,01)	123,08 (DS 19,97)		no
FC (bpm)	85,21 (DS 19,17)	99,3 (DS 19,15)	0,0000	si
TnI (ng/ml)	0,23 (DS 1,02)	0,87 (DS 1,72)	0,0000	si

TAB 7 – Caratteristiche somatiche e cliniche in funzione di RVD.

Sesso	RVD		TOTALE
	NO	SI	
F	53 (45,30%)	77 (56,20%)	130 (51,18%)
M	64 (54,70%)	60 (43,60%)	124 (48,82%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

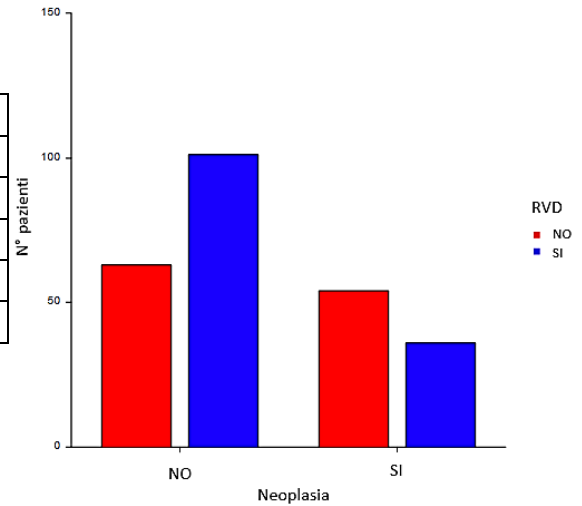
significatività statistica: no



TAB 8 e FIG 4 – Sesso in funzione di RVD.

Neoplasia	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	63 (53,85%)	101 (73,72%)	164 (64,57%)
SI	54 (46,15%)	36 (26,28%)	90 (35,43%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

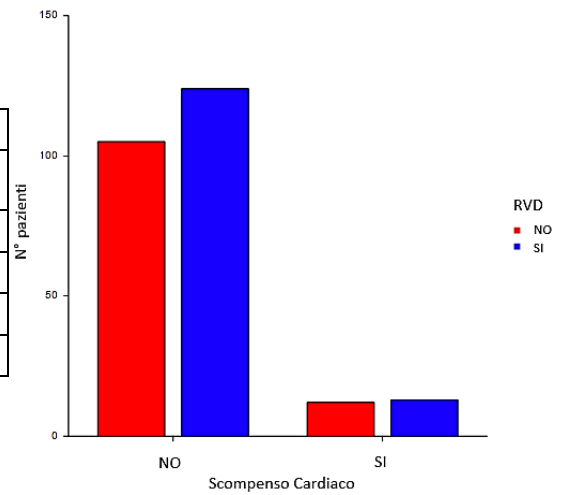
significatività statistica: si (p=0,00096)



TAB 9 e FIG 5 – Presenza di neoplasia in funzione di RVD.

Scopenso Cardiaco	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	105 (89,74%)	124 (90,51%)	229 (90,16%)
SI	12 (10,26%)	13 (9,49%)	25 (9,84%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

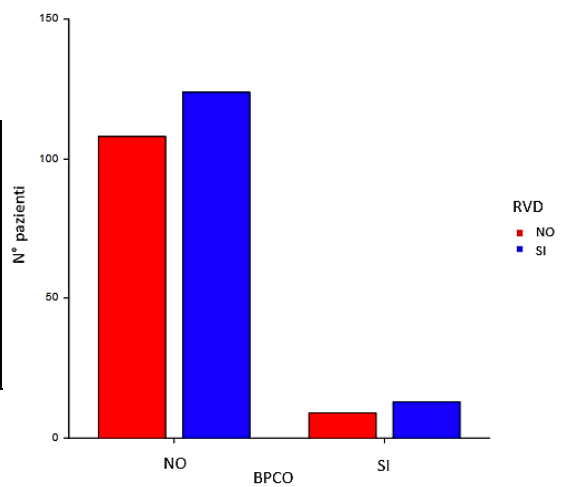
significatività statistica: no



TAB 10 e FIG 6 – Presenza di scopenso cardiaco in funzione di RVD.

BPCO	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	108 (92,31%)	124 (90,51%)	232 (91,34%)
SI	9 (7,69%)	13 (9,49%)	22 (8,66%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

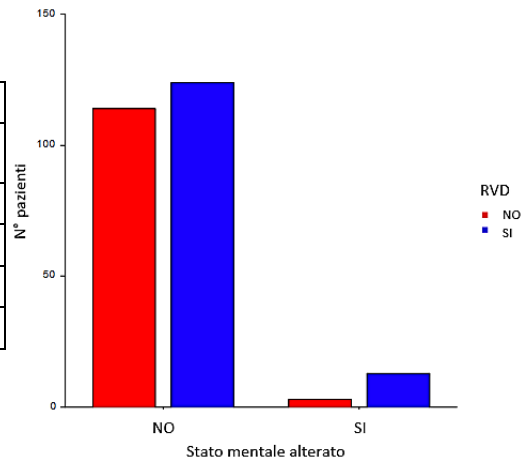
significatività statistica: no



TAB 11 e FIG 7 – Presenza di BPCO in funzione di RVD.

Stato mentale alterato	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	114 (97,44%)	124 (52,10%)	238 (93,70%)
SI	3 (2,56%)	13 (9,49%)	16 (6,30%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

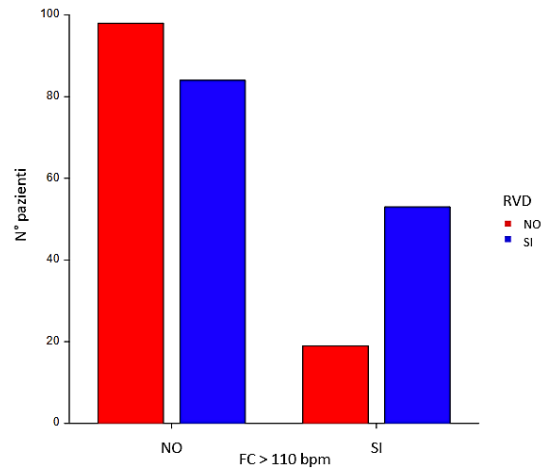
significatività statistica: si (p=0,0236)



TAB 12 e FIG 8 – Presenza di alterazione dello stato mentale in funzione di RVD.

FC > 110 bpm	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	98 (83,76%)	84 (61,31%)	182 (71,65%)
SI	19 (16,24%)	53 (38,69%)	72 (28,35%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

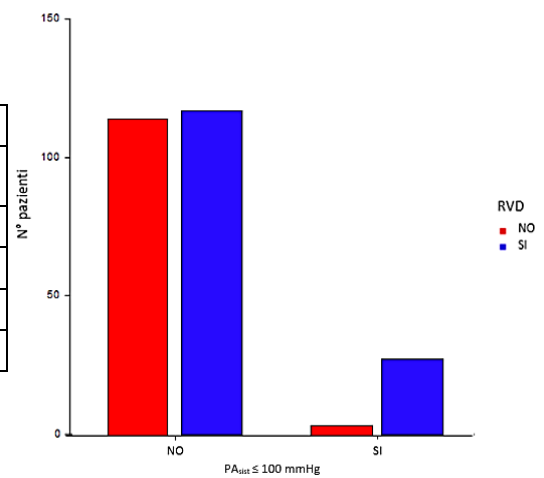
significatività statistica: si (p=0,00008)



TAB 13 e FIG 9 – Frequenza cardiaca in funzione di RVD.

PA _{sist} ≤ 100 mmHg	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	114 (97,44%)	116 (86,67%)	230 (90,55%)
SI	3 (2,56%)	21 (15,33%)	24 (9,45%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

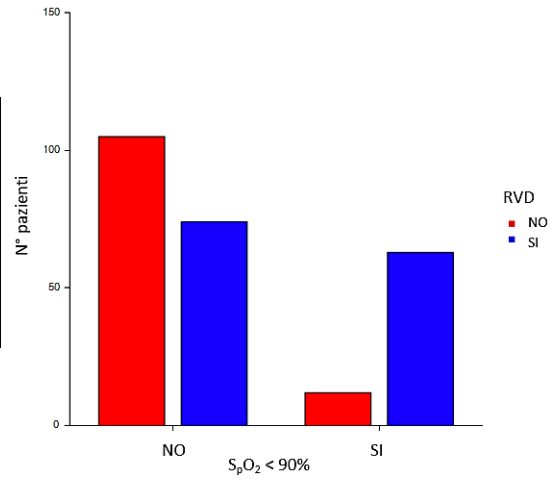
significatività statistica: si (p=0,00049)



TAB 14 e FIG 10 – Pressione arteriosa sistolica in funzione di RVD.

SpO ₂ < 90%	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	105 (89,74%)	74 (54,01%)	179 (70,47%)
SI	12 (10,26%)	63 (45,99%)	75 (29,53%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

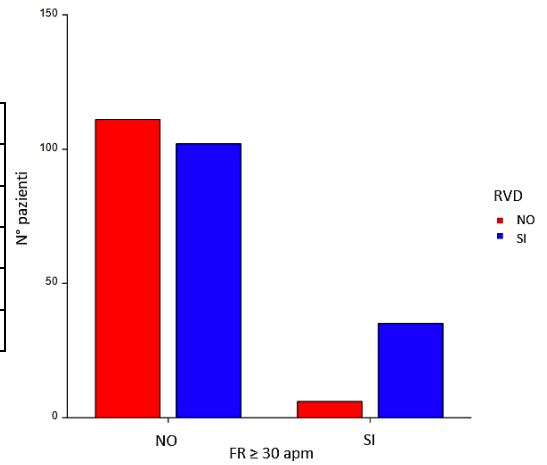
significatività statistica: si (p=0,000)



TAB 15 e FIG 11 – Saturazione periferica di ossigeno in funzione di RVD.

FR ≥ 30 apm	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	111 (94,87%)	102 (74,45%)	213 (83,86%)
SI	6 (5,13%)	35 (25,55%)	41 (16,14%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

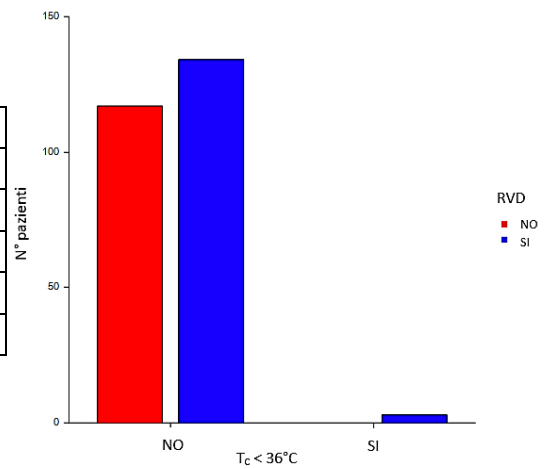
significatività statistica: si (p=0,00001)



TAB 16 e FIG 12 – Frequenza respiratoria in funzione di RVD.

Tc < 36°C	RVD		TOTALE
	NO	SI	
NO	117 (100%)	134 (97,81%)	251 (98,82%)
SI	0 (0%)	3 (2,19%)	3 (1,18%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

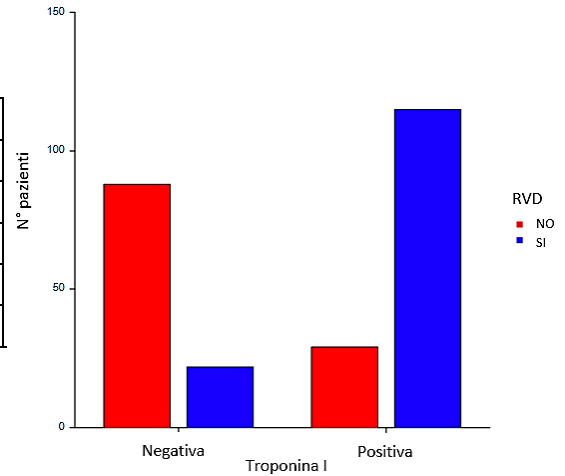
significatività statistica: no



TAB 17 e FIG 13 – Temperatura corporea in funzione di RVD.

Tnl	RVD		TOTALE
	NO	SI	
negativa	88 (75,21%)	22 (16,06%)	110 (43,31%)
positiva	29 (24,79%)	115 (83,94%)	144 (56,69%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)

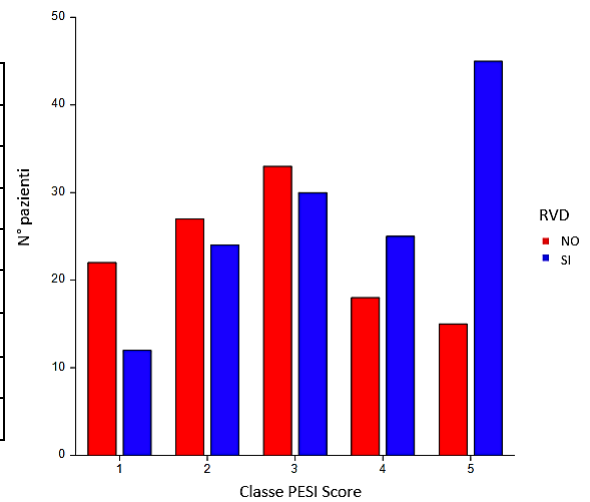
significatività statistica: si (p=0,000)



TAB 18 e FIG 14 – Troponina I in funzione di RVD.

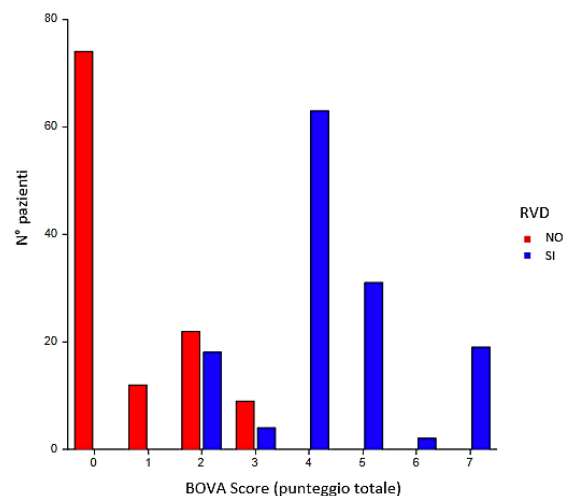
Classe PESI	RVD		TOTALE
	NO	SI	
1	22 (19,13%)	12 (8,82%)	34 (13,55%)
2	27 (23,48%)	24 (17,65%)	51 (20,32%)
3	33 (28,70%)	30 (22,06%)	63 (25,10%)
4	18 (15,65%)	25 (18,36%)	43 (17,13%)
5	15 (13,04%)	45 (33,09%)	60 (23,90%)
TOTALE	115 (100%)	136 (100%)	251 (100%)

significatività statistica: si (p=0,0137)



TAB 19 e FIG 15 – Classe PESI Score in funzione di RVD.

BOVA SCORE (punteggio)	RVD		TOTALE
	NO	SI	
0	74 (63,25%)	0 (0,00%)	74 (29,13%)
1	12 (10,26%)	0 (0,00%)	12 (4,72%)
2	22 (18,80%)	18 (13,14%)	40 (15,75%)
3	9 (7,69%)	4 (2,92%)	13 (5,12%)
4	0 (0,00%)	63 (45,99%)	63 (24,80%)
5	0 (0,00%)	31 (22,63%)	31 (12,20%)
6	0 (0,00%)	2 (1,46%)	2 (0,79%)
7	0 (0,00%)	19 (13,87%)	19 (7,48%)
TOTALE	117 (100%)	137 (100%)	254 (100%)



TAB 20 e FIG 16 – Punteggio Bova Score in funzione di RVD.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia transtoracica (TTE), entro un tempo mediano di 10 ore dalla diagnosi ed entro un tempo massimo di 36 ore dalla diagnosi. Il pattern di distribuzione temporale è mostrato nella tabella seguente (TAB.21):

Tempo TTE dall'ingresso		
0-6 h	121	48,21%
7-12 h	34	13,54%
13-18 h	18	7,17%
19-24h	38	15,14%
25-30h	8	3,19%
31-36h	32	12,75%
TOTALE	251	100,00%

TAB 21 – *Tempo trascorso dall'ingresso in reparto all'esecuzione della TTE*

Tutti i pazienti, ad eccezione di 3, hanno completato il follow-up previsto. I 3 pazienti che sono stati persi nel follow-up entro i 30 giorni sono stati esclusi in tutte le valutazioni di sopravvivenza. Di questi 251 pazienti, 44 sono deceduti durante il periodo di follow-up: i pazienti sopravvissuti sono stati seguiti per una media di 117 (± 143) giorni, mentre i deceduti per una media 77 (± 85) giorni.

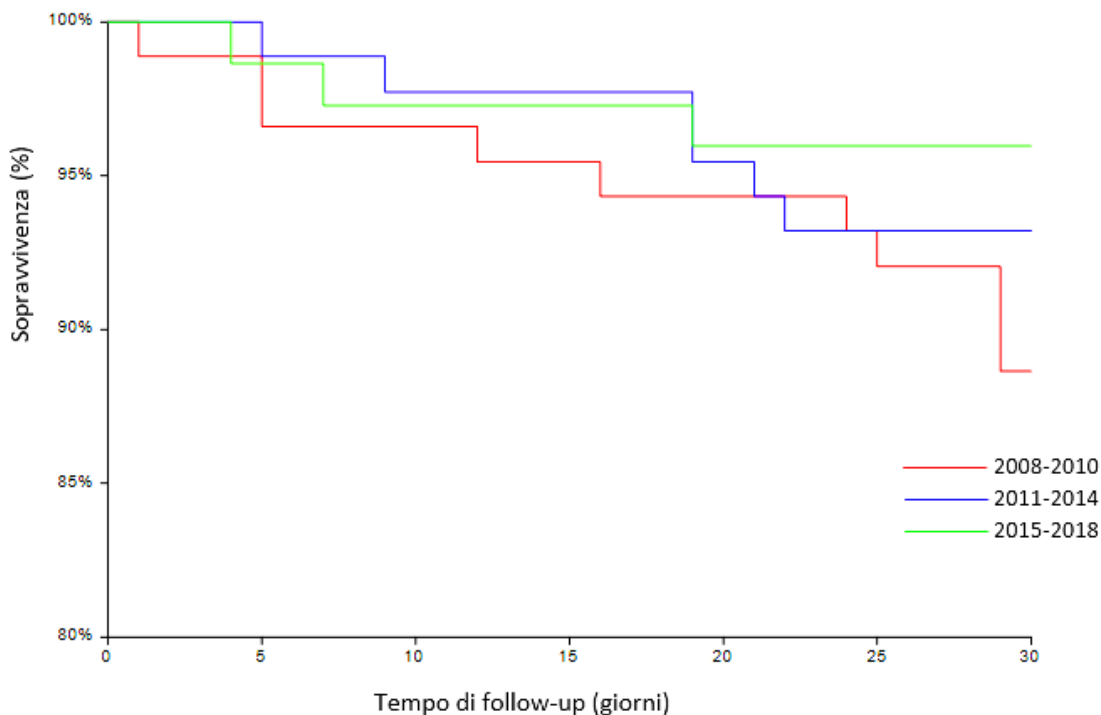
Il tasso di mortalità globale è stato di 17,53% (44 pz su 251) (IC 95%: 12,82-22,23).

Il tasso di mortalità intraospedaliera è stato di 3,98% (10 pz su 251) (IC 95%: 1,56-6,40).

Il tasso di mortalità a 30 giorni è stato del 7,57% (19 pz su 251) (IC 95%: 4,61-10,84).

Il tasso di mortalità a 90 giorni è stato del 16,33% (41 pz su 251) (IC 95%: 11,76-20,90).

La mortalità è diminuita nel periodo di arruolamento, anche se questa diminuzione non ha raggiunto la significatività statistica:



Group	Type	Count	Minimum	Maximum
2008-2010	Failed	10	1	29
2008-2010	Censored	78	32	460
2008-2010	Total	89	1	460
2011-2014	Failed	6	5	22
2011-2014	Censored	82	35	1920
2011-2014	Total	88	5	1920
2015-2018	Failed	3	4	19
2015-2018	Censored	71	21	446
2015-2018	Total	74	4	446

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	3,052	2	0,2174

FIG 17 e TAB 22 – Sopravvivenza a 30 giorni, aggregata per periodi temporali.

Il tasso di mortalità intraospedaliero, aggregato per i periodi temporali, è stato:

	Sopravvissuti	Deceduti	Totale	Tasso Mortalità
2008-2010	82	7	89	7,8% (IC 95%: 3,2-15,5)
2011-2014	86	2	88	2,3 % (IC 95%: 0,3-7,9)
2015-2018	73	1	74	1,3% (IC 95%: 0,3-7,3)
Totale	241	10	251	3,9% (IC 95%: 1,5-6,4)

TAB 23 – *Mortalità intraospedaliera, aggregata per periodi temporali.*

Il tasso di mortalità a 30 giorni, aggregato per i periodi temporali, è stato:

	Sopravvissuti	Deceduti	Totale	Tasso Mortalità
2008-2010	79	10	89	11,2% (IC 95%: 5,5-19,6)
2011-2014	82	6	88	6,8% (IC 95%: 2,5-14,2)
2015-2018	71	3	74	4,0% (IC 95%: 0,8-11,3)
Totale	232	19	251	7,5% (IC 95%: 4,6-11,5)

TAB 24 – *Mortalità a 30 giorni, aggregata per periodi temporali.*

Il tasso di mortalità a 90 giorni, aggregato per i periodi temporali, è stato:

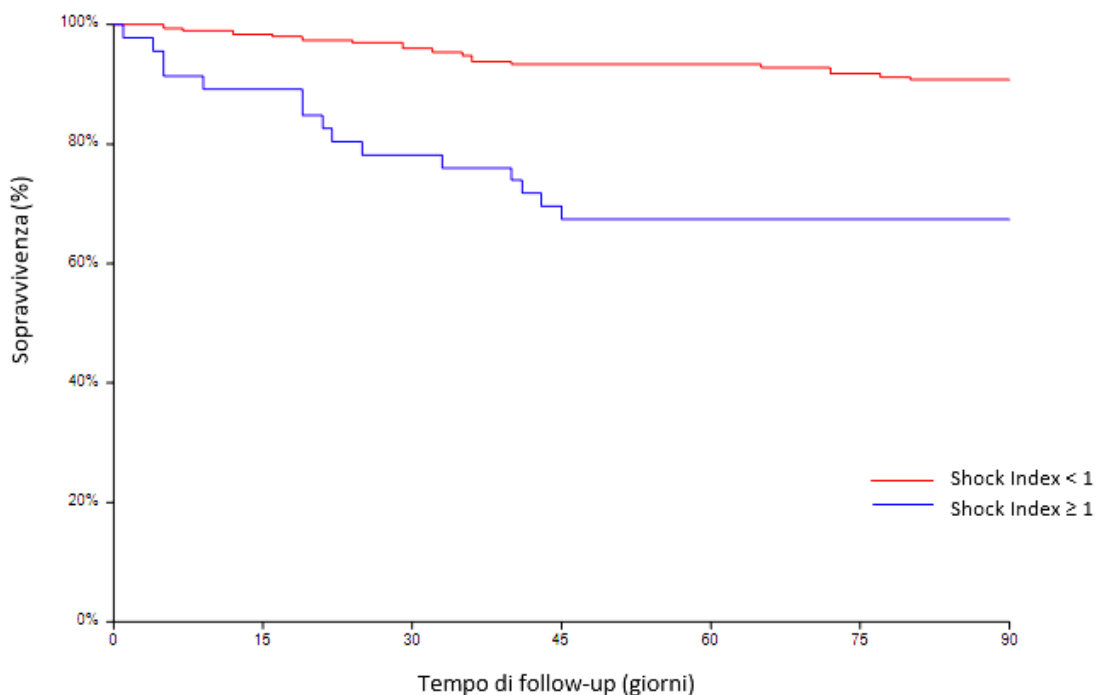
	Sopravvissuti	Deceduti	Totale	Tasso Mortalità
2008-2010	70	19	89	21,3% (IC 95%: 13,3%-31,3%)
2011-2014	75	13	88	14,3% (IC 95%: 7,8%-23,2%)
2015-2018	65	9	74	12,1% (IC 95%: 5,7%-21,8%)
Totale	210	41	251	16,33% (IC 95%: 11,76-20,90)

TAB 25 – *Mortalità a 90 giorni, aggregata per periodi temporali.*

La mortalità è risultata fortemente correlata alla presenza di Shock Index ≥ 1 ed alla presenza di neoplasia attiva.

Infatti, il 19,12% dei nostri pazienti avevano Shock Index ≥ 1 .

La sopravvivenza a 90 giorni in funzione di questo indicatore è riportata di seguito:

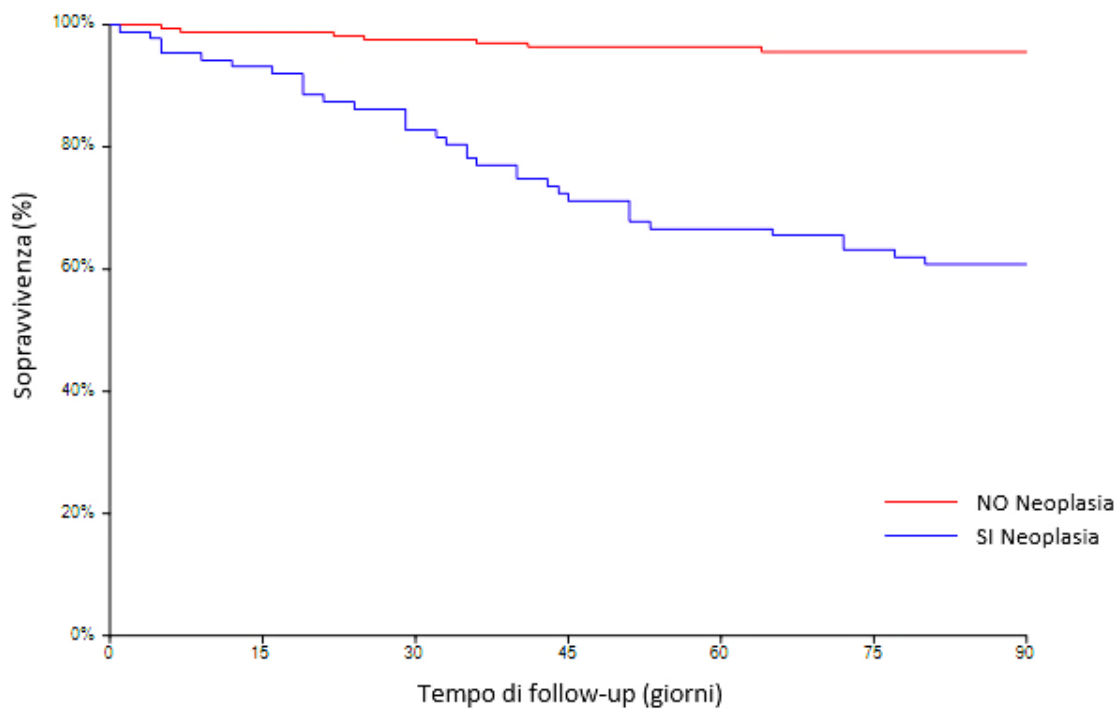


Group: Shock Index	Type	Count	Minimum	Maximum
Shock Index < 1	Failed	22	5	360
Shock Index < 1	Censored	174	21	1920
Shock Index < 1	Total	196	5	1920
Shock Index ≥ 1	Failed	15	1	45
Shock Index ≥ 1	Censored	31	79	145
Shock Index ≥ 1	Total	46	1	145
Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level	
Logrank	17,872	1	0,0000	

FIG 18 e TAB 26 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione di Shock Index.

Inoltre, nella nostra casistica ben il 35,43% dei pazienti aveva neoplasia attiva.

La sopravvivenza a 90 giorni in funzione della presenza di neoplasia è riportata di seguito:

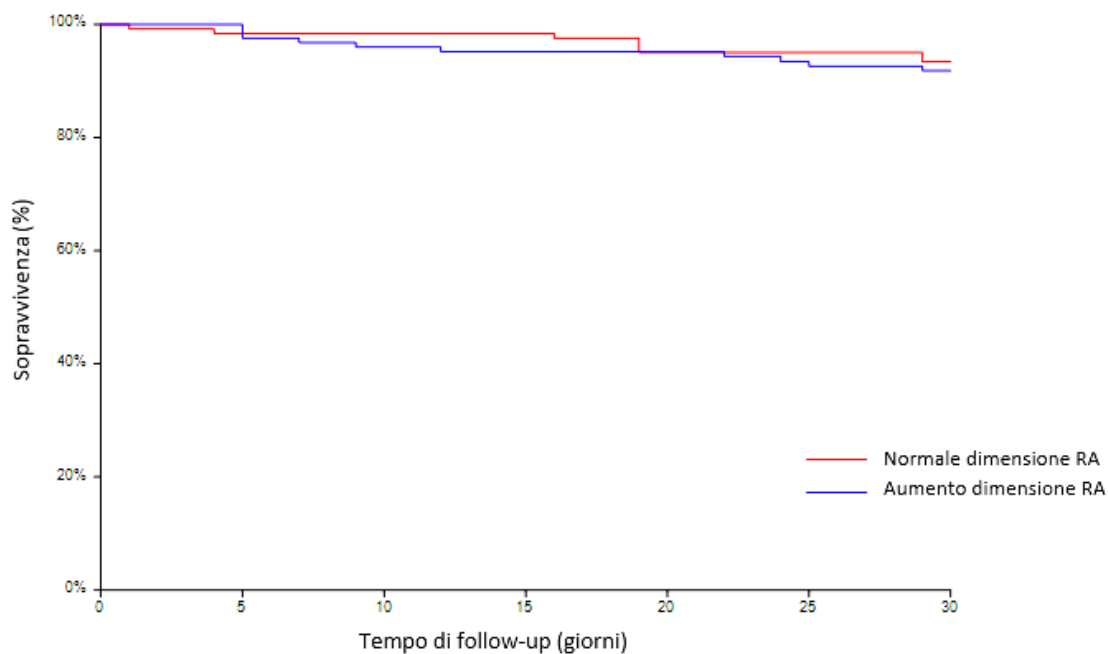


Group: Neoplasia	Type	Count	Minimum	Maximum
NO	Failed	7	5	64
NO	Censored	156	21	1920
NO	Total	163	5	1920
SI	Failed	34	1	80
SI	Censored	53	73	835
SI	Total	87	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	52,274	1	0,0000

FIG 19 e TAB 27 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione di neoplasia.

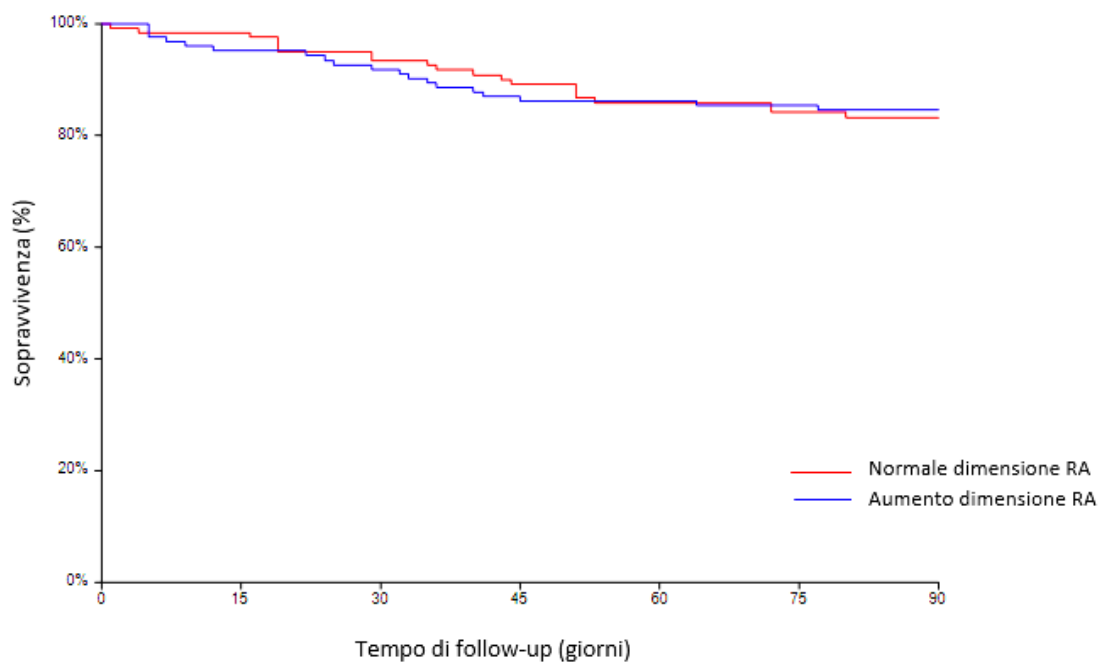
Per quanto riguarda l'ingrandimento dell'atrio destro, la sopravvivenza a 30 e a 90 giorni è riportata di seguito:



Group: dimensione RA	Type	Count	Minimum	Maximum
Normale	Failed	8	1	29
Normale	Censored	113	21	1920
Normale	Total	121	1	1920
Aumentata	Failed	10	5	29
Aumentata	Censored	113	32	835
Aumentata	Total	123	5	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	0,207	1	0,6493

FIG 20 e TAB 28 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione della dimensione dell'atrio destro.

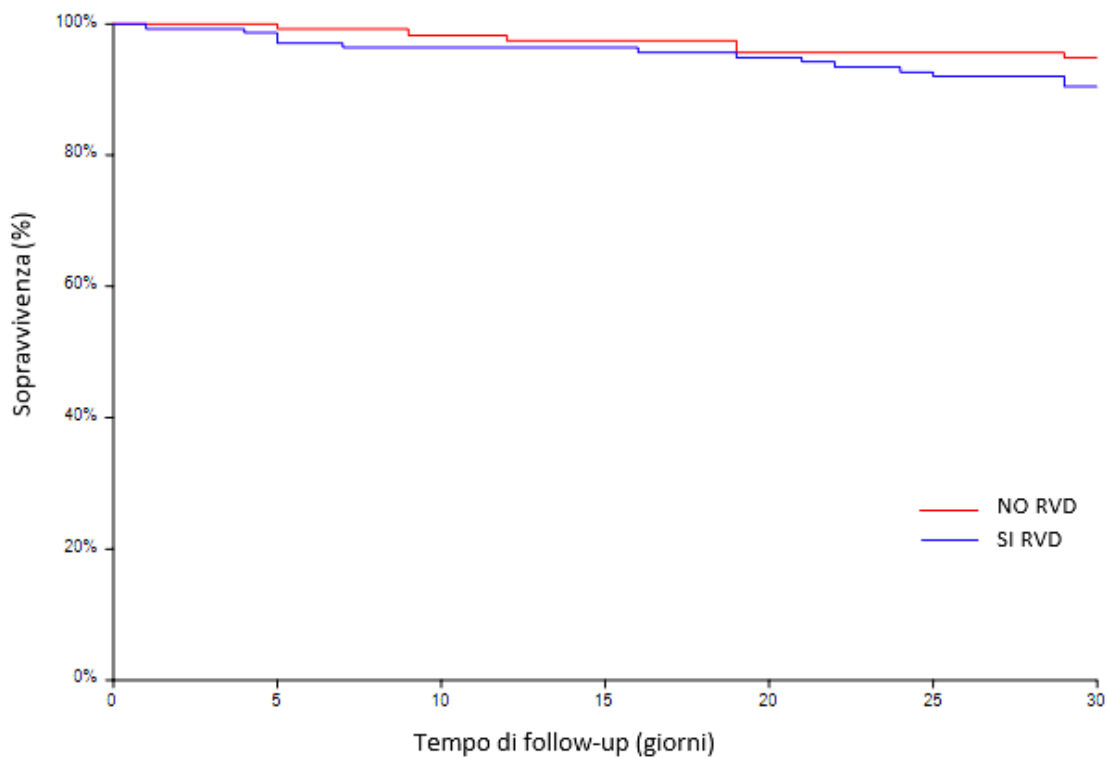


Group: dimensione RA	Type	Count	Minimum	Maximum
Normale	Failed	20	1	80
Normale	Censored	101	21	1920
Normale	Total	121	1	1920
Aumentata	Failed	19	5	77
Aumentata	Censored	104	65	835
Aumentata	Total	123	5	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	0,032	1	0,8589

FIG 21 e TAB 29 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione della dimensione dell'atrio destro.

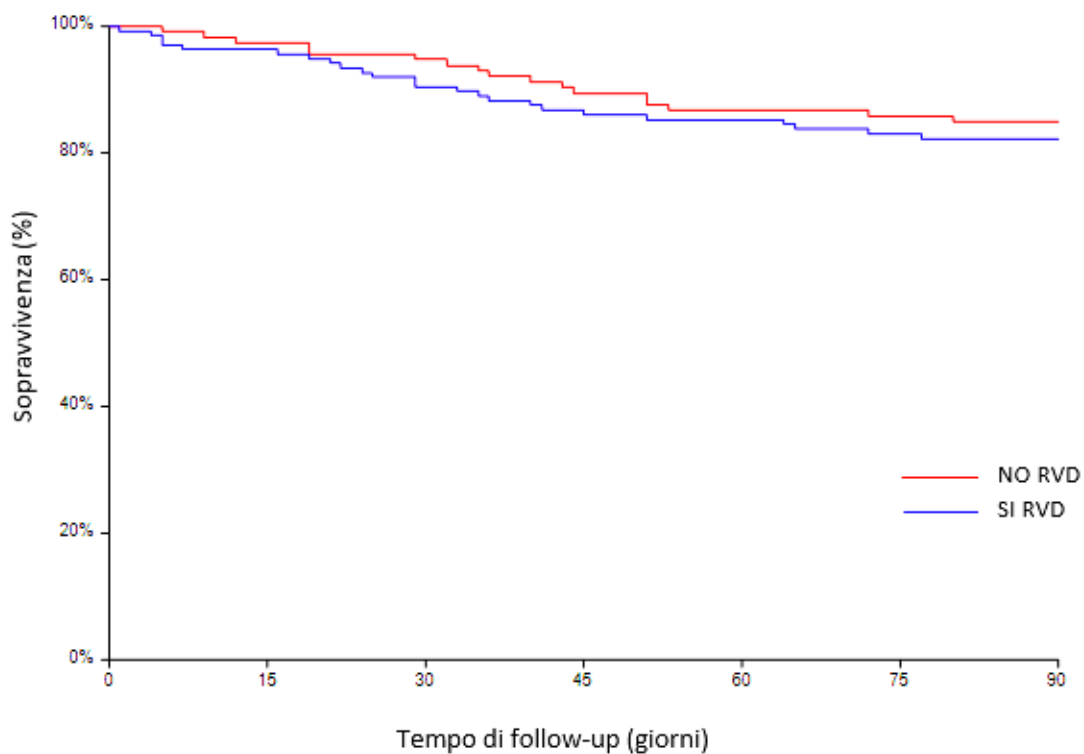
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione dell'RVD, definita come da criteri esposti nella sezione dei metodi, è riportata di seguito:



Group: RVD	Type	Count	Minimum	Maximum
NO	Failed	6	5	29
NO	Censored	108	21	1920
NO	Total	114	5	1920
SI	Failed	13	1	29
SI	Censored	123	33	342
SI	Total	136	1	342

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	1,604	1	0,2054

FIG 22 e TAB 30 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione di RVD.

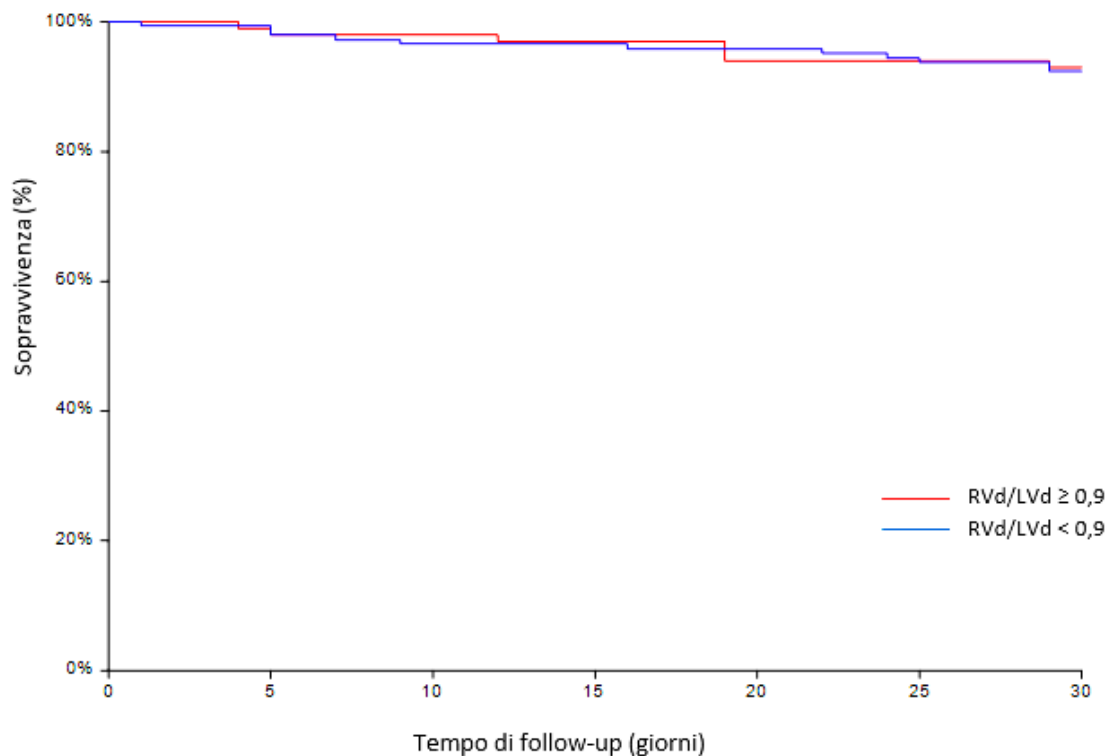


Group: RVD	Type	Count	Minimum	Maximum
NO	Failed	17	5	80
NO	Censored	97	21	1920
NO	Total	114	5	1920
SI	Failed	24	1	77
SI	Censored	112	59	342
SI	Total	136	1	342

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	0,376	1	0,5397

FIG 23 e TAB 31 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione di RVD.

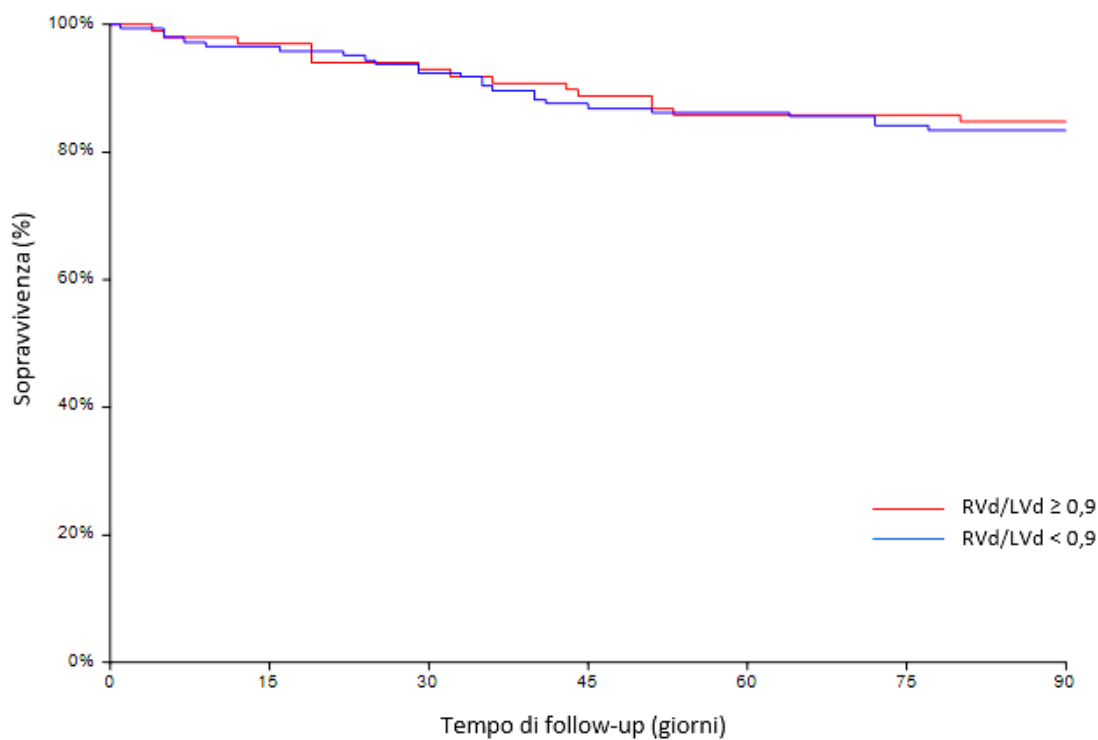
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione del rapporto RVd/LVd in visione ecografica a 4 camere, con cut-off di 0,9, è riportata di seguito:



Group: RVd/LVd	Type	Count	Minimum	Maximum
RVd/LVd < 0,9	Failed	7	4	29
RVd/LVd < 0,9	Censored	92	21	1920
RVd/LVd < 0,9	Total	99	4	1920
RVd/LVd ≥ 0,9	Failed	11	1	29
RVd/LVd ≥ 0,9	Censored	134	33	460
RVd/LVd ≥ 0,9	Total	145	1	460

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	0,020	1	0,8877

FIG 24 e TAB 32 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione del rapporto RVd/LVd.

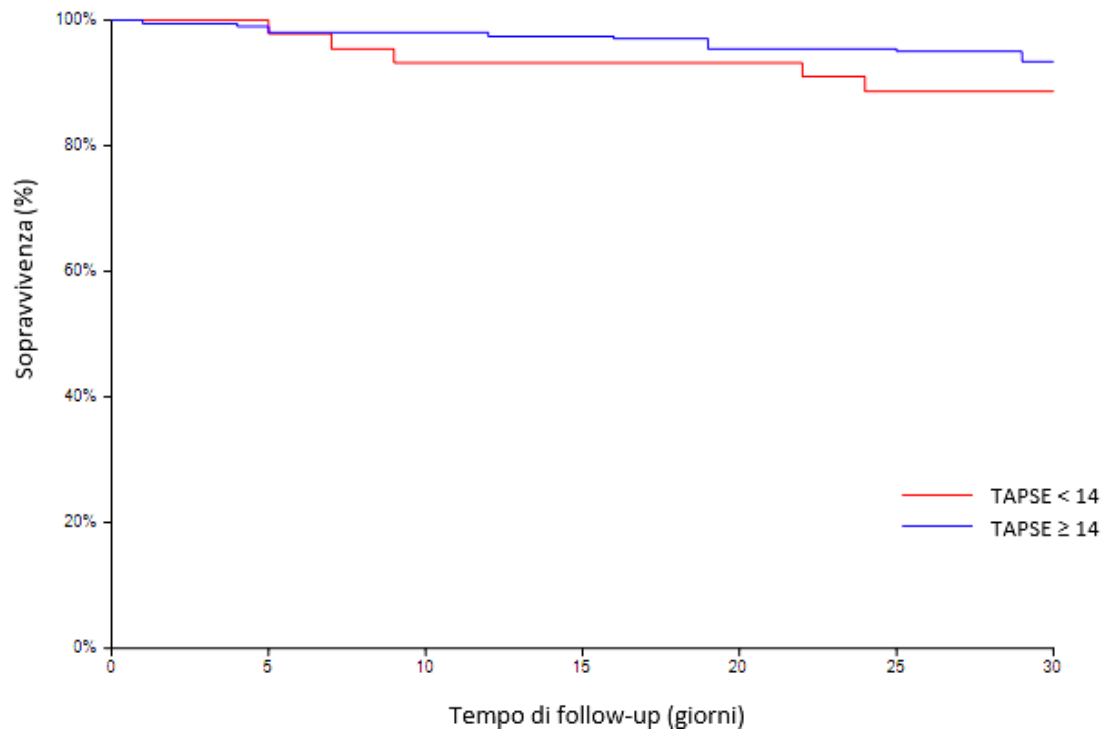


Group: RVd/LVd	Type	Count	Minimum	Maximum
RVd/LVd < 0,9	Failed	15	4	80
RVd/LVd < 0,9	Censored	84	21	1920
RVd/LVd < 0,9	Total	99	4	1920
RVd/LVd ≥ 0,9	Failed	24	1	77
RVd/LVd ≥ 0,9	Censored	121	59	460
RVd/LVd ≥ 0,9	Total	145	1	460

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	0,075	1	0,784

FIG 25 e TAB 33 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione del rapporto RVd/LVd.

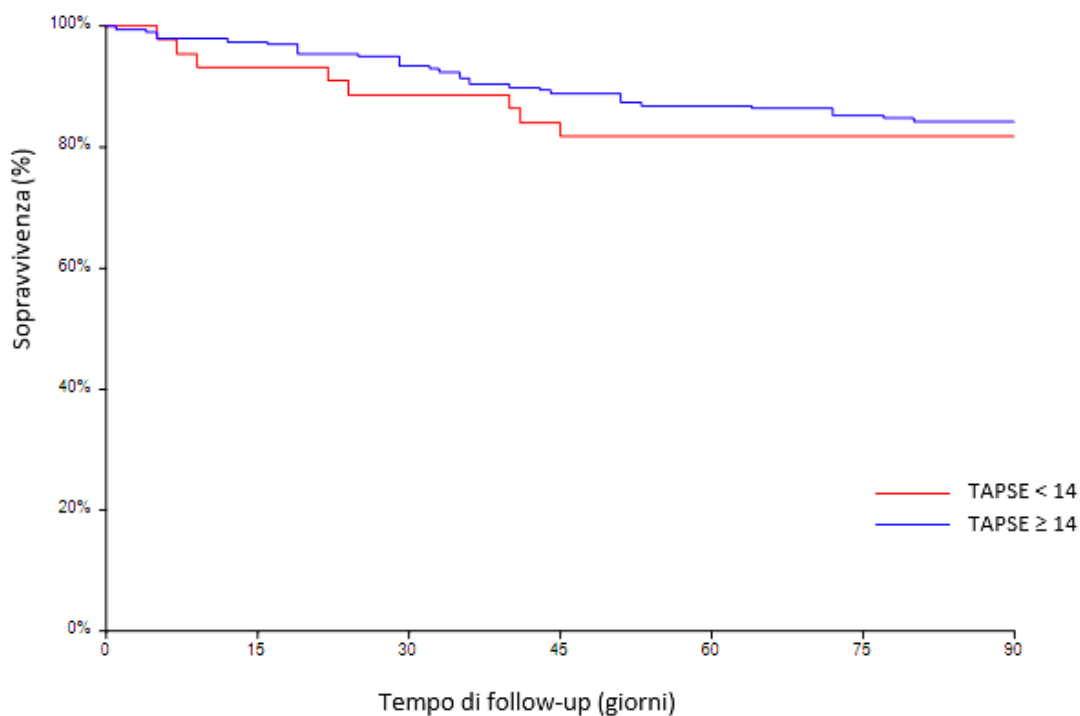
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione della TAPSE (cut-off < 14 mm) è riportata di seguito:



Group: TAPSE	Type	Count	Minimum	Maximum
TAPSE < 14	Failed	5	5	24
TAPSE < 14	Censored	39	40	342
TAPSE < 14	Total	44	5	342
TAPSE ≥ 14	Failed	13	1	29
TAPSE ≥ 14	Censored	185	21	1920
TAPSE ≥ 14	Total	198	1	1920

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	1,245	1	0,2646

FIG 26 e TAB 34 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione di TAPSE.

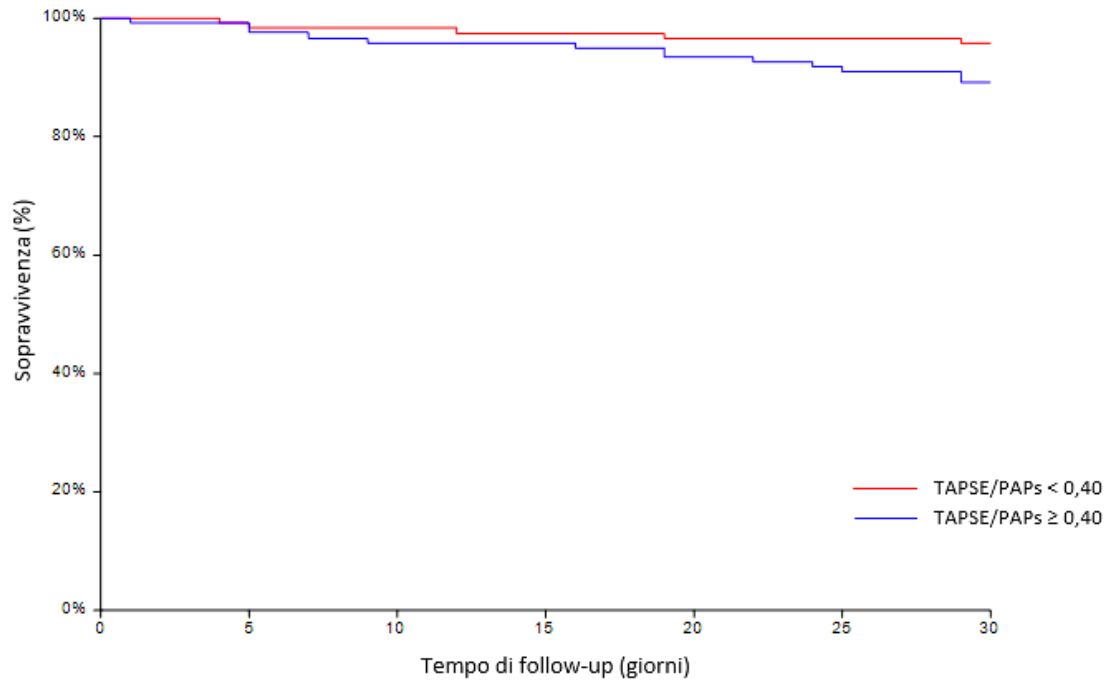


Group: TAPSE	Type	Count	Minimum	Maximum
TAPSE < 14	Failed	8	5	45
TAPSE < 14	Censored	36	73	342
TAPSE < 14	Total	44	5	342
TAPSE ≥ 14	Failed	31	1	80
TAPSE ≥ 14	Censored	167	21	1920
TAPSE ≥ 14	Total	198	1	1920

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	0,223	1	0,6370

FIG 27 e TAB 35 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione di TAPSE.

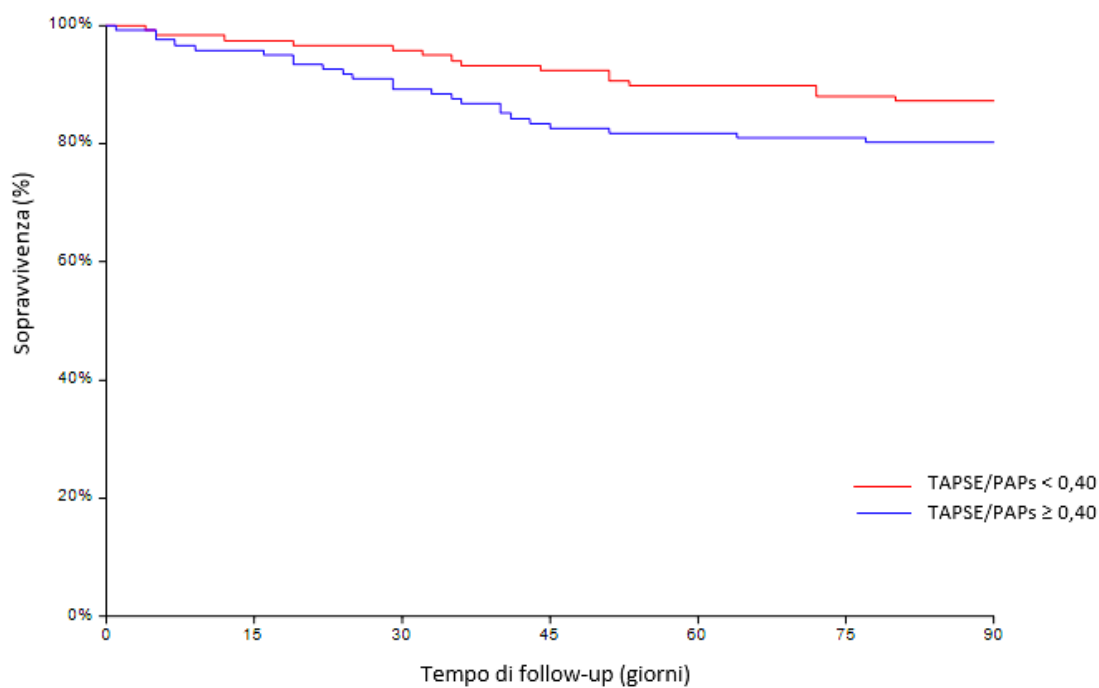
La sopravvivenza a 30 e 90 giorni in funzione del rapporto TAPSE/PAPs (cut-off $\geq 0,40$ mm/mmHg) è riportata di seguito:



Group: TAPSE/PAPs	Type	Count	Minimum	Maximum
< 0,40	Failed	5	4	29
< 0,40	Censored	113	21	1920
< 0,40	Total	118	4	1920
$\geq 0,40$	Failed	13	1	29
$\geq 0,40$	Censored	108	33	835
$\geq 0,40$	Total	121	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	3,552	1	0,0595

FIG 28 e TAB 36 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione del rapporto TAPSE/PAPs.

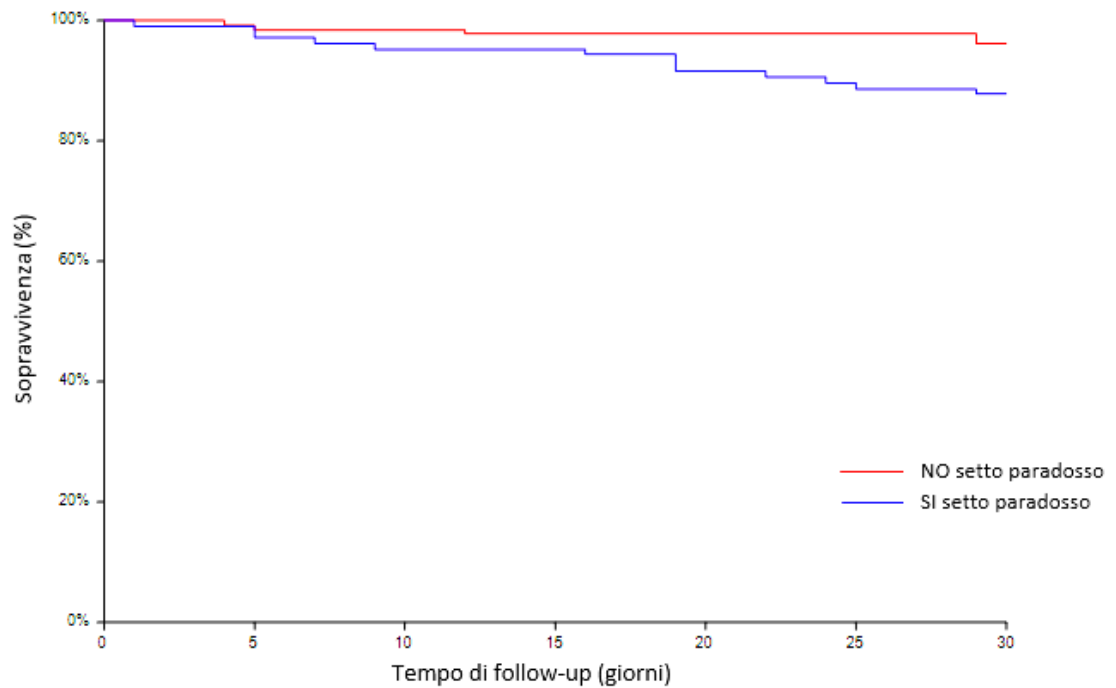


Group: TAPSE/PAPs	Type	Count	Minimum	Maximum
< 0,40	Failed	15	4	80
< 0,40	Censored	103	21	1920
< 0,40	Total	118	4	1920
≥ 0,40	Failed	24	1	77
≥ 0,40	Censored	97	59	835
≥ 0,40	Total	121	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	2,356	1	0,1248

FIG 29 e TAB 37 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione del rapporto TAPSE/PAPs.

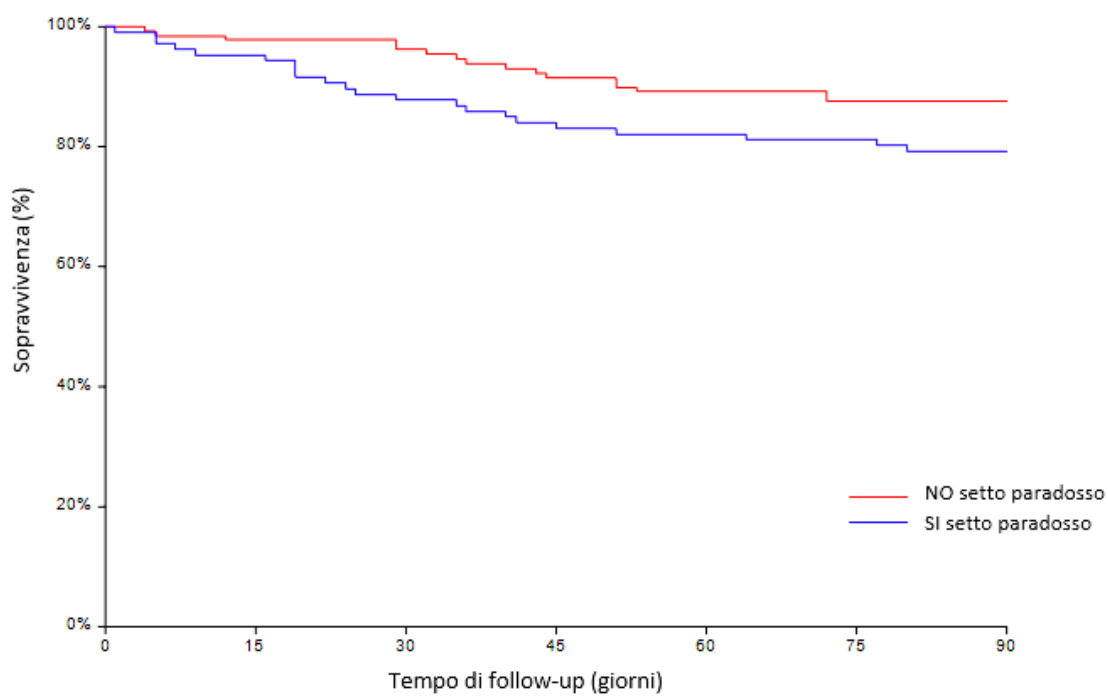
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione della presenza di movimento paradossale del setto interventricolare è riportata di seguito:



Group: setto paradossale	Type	Count	Minimum	Maximum
NO	Failed	5	4	29
NO	Censored	124	21	1920
NO	Total	129	4	1920
SI	Failed	13	1	29
SI	Censored	93	35	360
SI	Total	106	1	360

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	5,770	1	0,0163

FIG 30 e TAB 38 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione del setto paradossale.

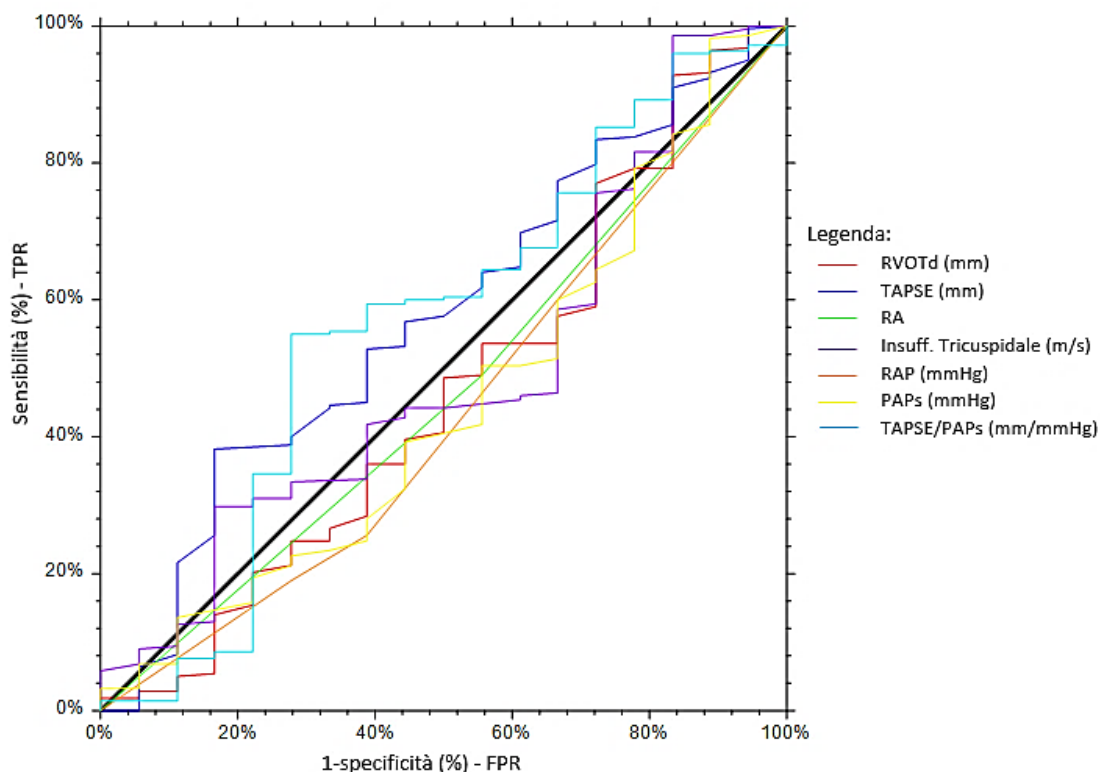


Group: setto paradosso	Type	Count	Minimum	Maximum
NO	Failed	16	4	72
NO	Censored	113	21	1920
NO	Total	129	4	1920
SI	Failed	22	1	80
SI	Censored	84	59	360
SI	Total	106	1	360

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	3,180	1	0,0745

FIG 31 e TAB 39 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione del setto paradosso.

La performance dei parametri ecocardiografici del cuore destro, valutata mediante curve ROC, è mostrata nella figura e nella tabella seguenti:



Criterio	Count	AUC	Intervallo di confidenza al 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
RVOTd (mm)	240	0,46	0,29	0,60
TAPSE (mm)	240	0,57	0,42	0,69
Dimensioni RA	240	0,47	0,34	0,58
Insuff. Tricuspidale (m/s)	240	0,49	0,34	0,63
Pressione RA (mmHg)	240	0,44	0,29	0,57
PAPs (mmHg)	240	0,45	0,29	0,58
TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	240	0,56	0,39	0,70

FIG 32 e TAB 40 – Curve ROC dei parametri ecocardiografici del cuore destro e tabella.

Il miglior cut-off per TAPSE è stato:

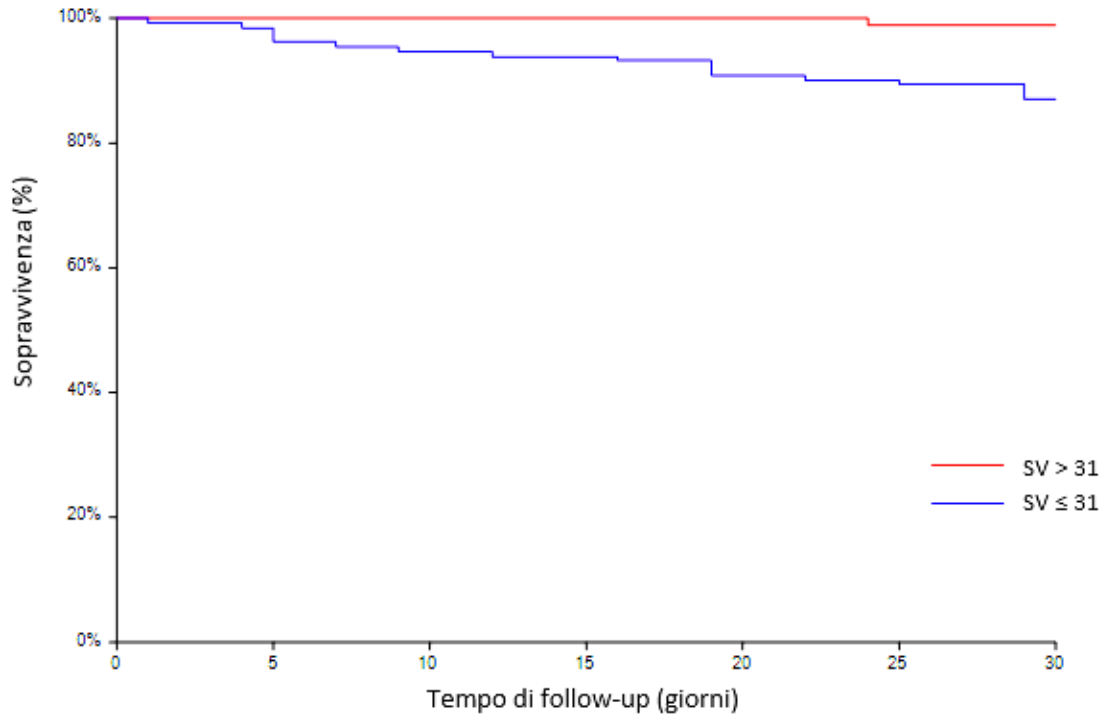
Cutoff Value	TPs	FPs	FNs	TNs	TPR (Sens.)	TNR (Spec.)	PPV	Accuracy	TPR + TNR
≥ 13,60	185	13	37	5	0,83	0,28	0,93	0,79	1,11

Il miglior cut-off per TAPSE/PAPs è stato:

Cutoff Value	TPs	FPs	FNs	TNs	TPR (Sens.)	TNR (Spec.)	PPV	Accuracy	TPR + TNR
≥ 0,40	119	5	106	13	0,53	0,72	0,96	0,54	1,25

TAB 41-42 – Valori cut-off ottimizzati per TAPSE e per TAPSE/PAPs.

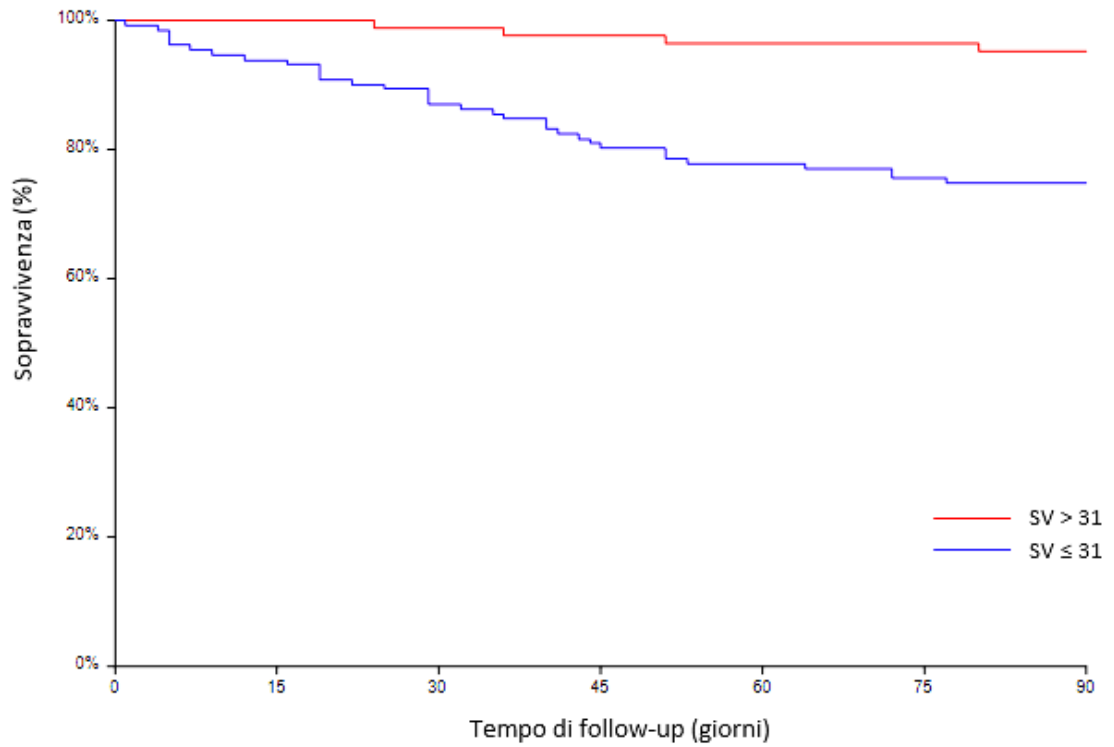
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione dello Stroke Volume (cut-off ≤ 31 ml) è riportata di seguito:



Group: SV	Type	Count	Minimum	Maximum
SV Alto > 31	Failed	1	24	24
SV Alto > 31	Censored	83	21	1920
SV Alto > 31	Total	84	21	1920
SV Basso ≤ 31	Failed	17	1	29
SV Basso ≤ 31	Censored	114	32	835
SV Basso ≤ 31	Total	131	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	9,121	1	0,0025

FIG 33 e TAB 43 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione di SV.

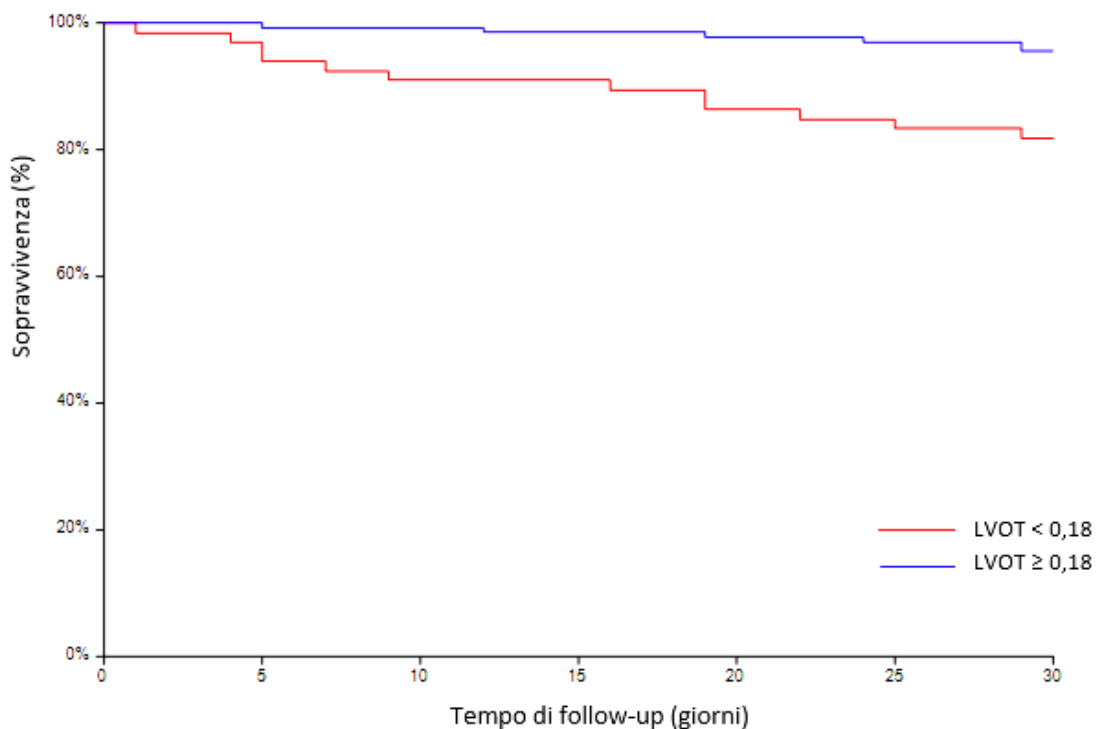


Group: SV	Type	Count	Minimum	Maximum
SV Alto > 31	Failed	4	24	80
SV Alto > 31	Censored	80	21	1920
SV Alto > 31	Total	84	21	1920
SV Basso ≤ 31	Failed	33	1	77
SV Basso ≤ 31	Censored	98	59	835
SV Basso ≤ 31	Total	131	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	14,674	1	0,0001

FIG 34 e TAB 44 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione di SV.

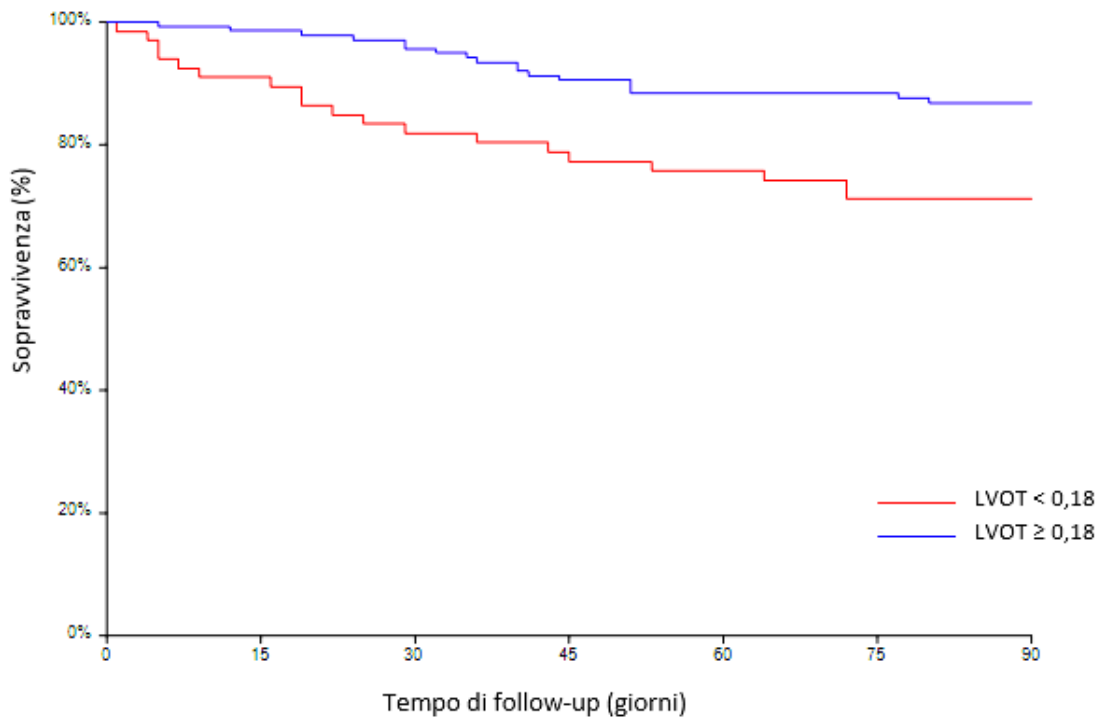
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione di LVOT (cut-off < 0,18 m) è riportata di seguito:



Group: LVOT	Type	Count	Minimum	Maximum
LVOT basso < 0,18	Failed	12	1	29
LVOT basso < 0,18	Censored	54	36	360
LVOT basso < 0,18	Total	66	1	360
LVOT normale ≥ 0,18	Failed	6	5	29
LVOT normale ≥ 0,18	Censored	132	21	1920
LVOT normale ≥ 0,18	Total	138	5	1920

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	11,127	1	0,0009

FIG 35 e TAB 45 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione di LVOT.

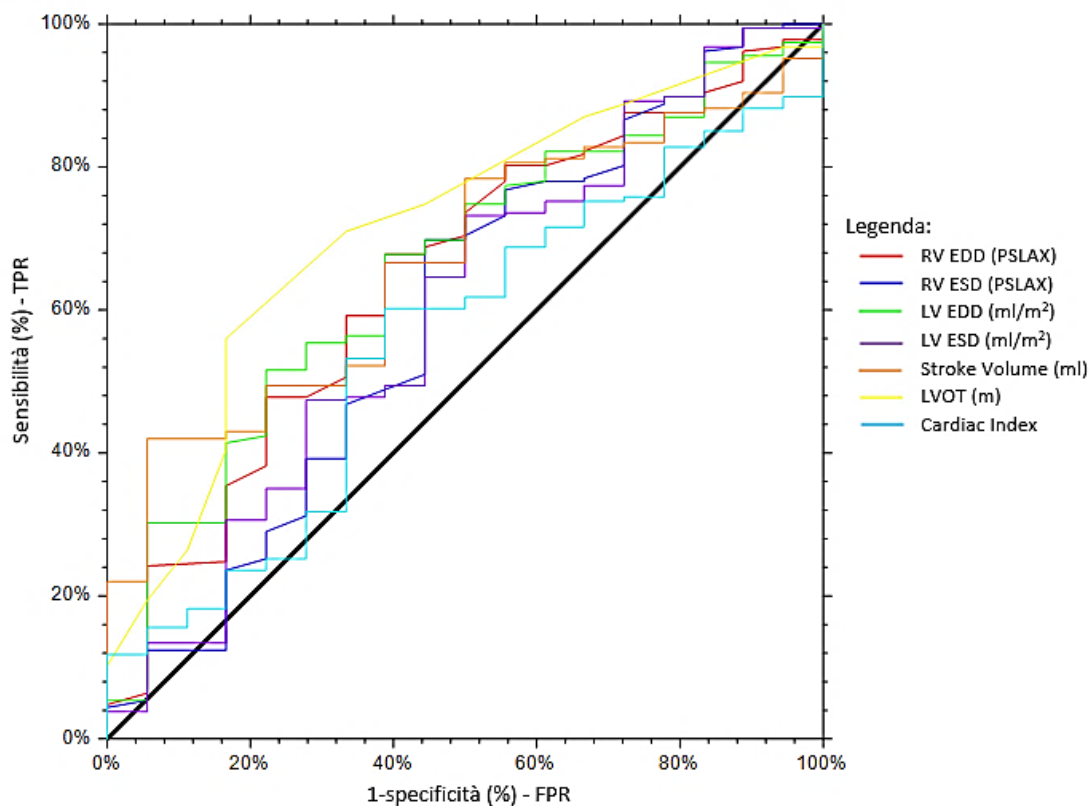


Group: LVOT	Type	Count	Minimum	Maximum
LVOT basso < 0,18	Failed	19	1	72
LVOT basso < 0,18	Censored	47	65	360
LVOT basso < 0,18	Total	66	1	360
LVOT normale ≥ 0,18	Failed	18	5	80
LVOT normale ≥ 0,18	Censored	120	21	1920
LVOT normale ≥ 0,18	Total	138	5	1920

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	8,190	1	0,0042

FIG 36 e TAB 46 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione di LVOT.

La performance dei parametri ecocardiografici del cuore sinistro, indagata con curve ROC, è mostrata nella tabella e nella figura seguenti:



Criterio	Count	AUC	Intervallo di confidenza al 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
RV EDD (PSLAX) (mm)	204	0,65	0,49	0,76
RV ESD (PSLAX) (mm)	204	0,59	0,42	0,73
LV EDD (ml/m ²)	204	0,66	0,51	0,77
LV ESD (ml/m ²)	204	0,60	0,43	0,73
Stroke Volume (ml)	204	0,67	0,54	0,76
LVOT (m)	204	0,71	0,57	0,82
Cardiac Index (L/min/m ²)	204	0,56	0,41	0,67

FIG 37 e TAB 47 – Curve ROC dei parametri ecocardiografici del cuore sinistro e tabella.

Il migliore cut-off per SV è stato:

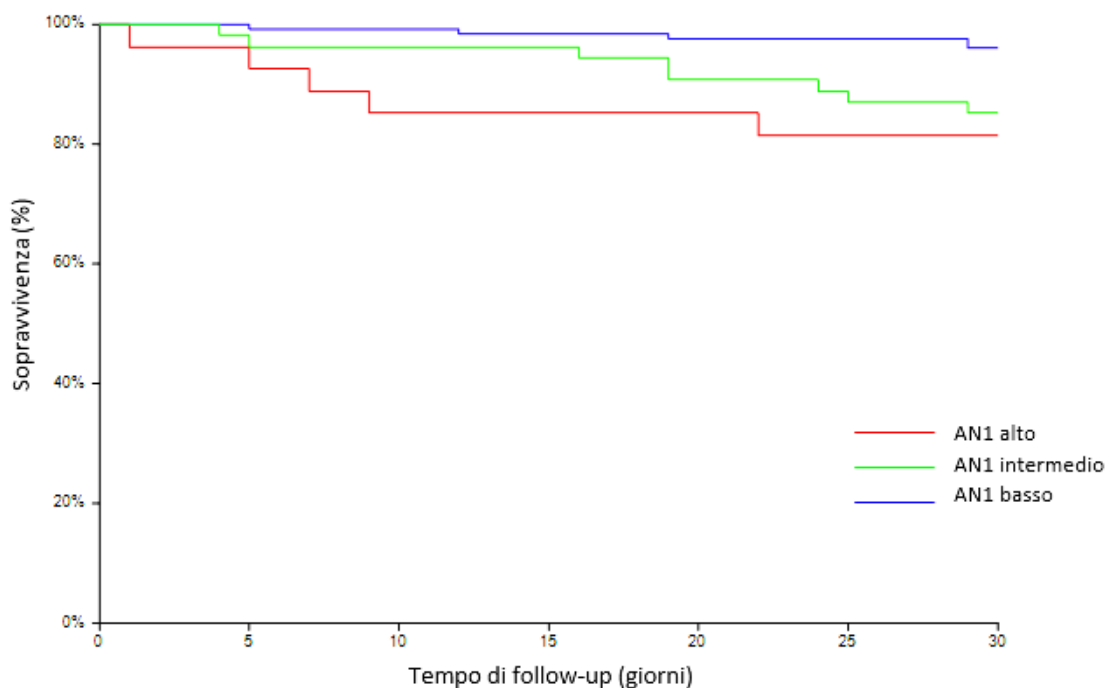
Cutoff Value	TPs	FPs	FNs	TNs	TPR (Sens.)	TNR (Spec.)	PPV	Accuracy	TPR + TNR
≥ 30,99	78	1	108	17	0,42	0,94	0,99	0,47	1,36

Il migliore cut-off per LVOT è stato:

Cutoff Value	TPs	FPs	FNs	TNs	TPR (Sens.)	TNR (Spec.)	PPV	Accuracy	TPR + TNR
≥ 0,18	162	12	24	6	0,87	0,33	0,93	0,82	1,20

TAB 48-49 – Valori cut-off ottimizzati per SV e per LVOT.

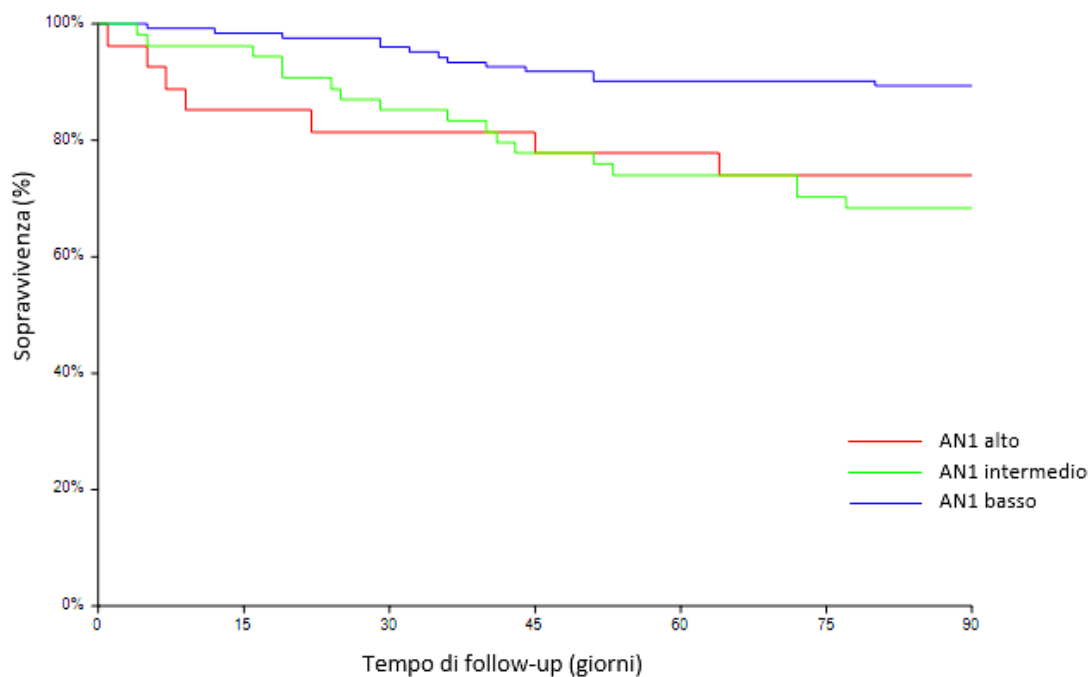
La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione della combinazione dei parametri TAPSE e LVOT, definita Indice AN1, alto se entrambi con valore prognosticamente negativo, intermedio se uno dei due con valore prognosticamente negativo, basso se entrambi con valore prognosticamente positivo, è riportata di seguito:



Group: AN1	Type	Count	Minimum	Maximum
AN1 alto	Failed	5	1	22
AN1 alto	Censored	22	45	342
AN1 alto	Total	27	1	342
AN1 basso	Failed	5	5	29
AN1 basso	Censored	118	21	1920
AN1 basso	Total	123	5	1920
AN1 intermedio	Failed	8	4	29
AN1 intermedio	Censored	46	36	360
AN1 intermedio	Total	54	4	360

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	9,430	2	0,0090

FIG 38 e TAB 50 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione dell'Indice AN1, combinazione degli indici TAPSE e LVOT.

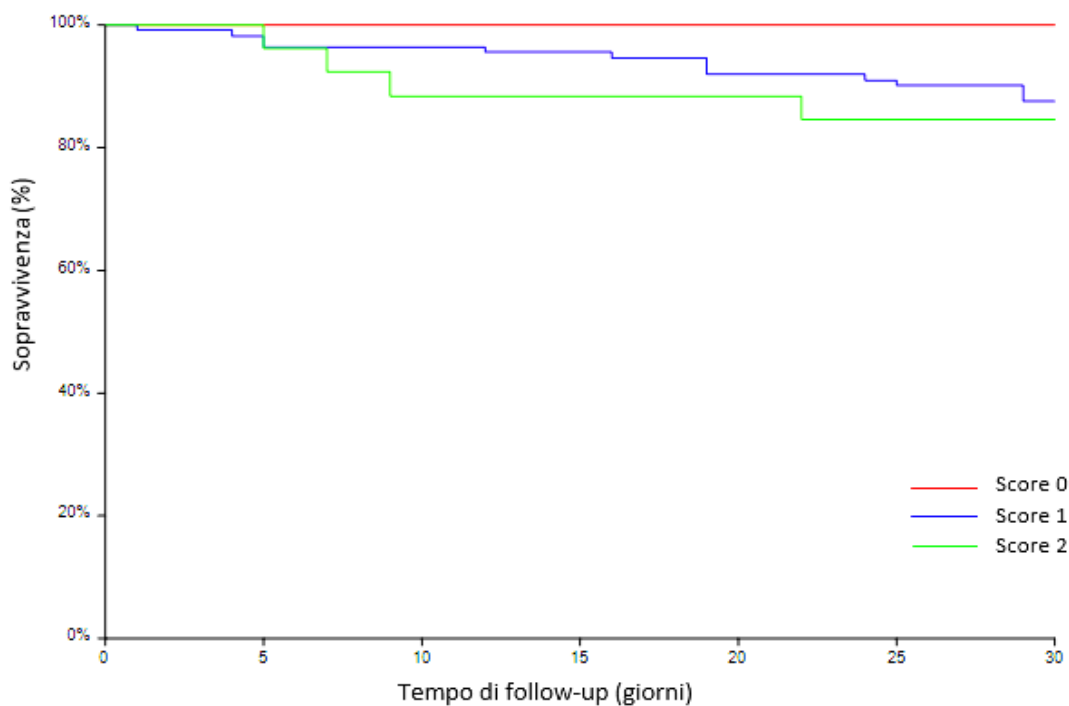


Group: AN1	Type	Count	Minimum	Maximum
AN1 alto	Failed	7	1	64
AN1 alto	Censored	20	79	342
AN1 alto	Total	27	1	342
AN1 basso	Failed	13	5	80
AN1 basso	Censored	110	21	1920
AN1 basso	Total	123	5	1920
AN1 intermedio	Failed	17	4	77
AN1 intermedio	Censored	37	65	360
AN1 intermedio	Total	54	4	360

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	12,473	2	0,0020

FIG 39 e TAB 51 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione dell'Indice AN1, combinazione degli indici TAPSE e LVOT.

La sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in funzione della combinazione dei parametri TAPSE e SV, con score 0 se entrambi con valore prognosticamente positivo, score 1 se uno dei due con valore prognosticamente negativo e score 2 se entrambi con valore prognosticamente negativo, è riportata di seguito:



Group: TAPSE e SV	Type	Count	Minimum	Maximum
0 - Entrambi positivi	Failed	0		
0 - Entrambi positivi	Censored	77	21	1920
0 - Entrambi positivi	Total	77	21	1920
1 - Uno dei due negativo	Failed	14	1	29
1 - Uno dei due negativo	Censored	98	32	835
1 - Uno dei due negativo	Total	112	1	835
2 - Entrambi negativi	Failed	4	5	22
2 - Entrambi negativi	Censored	22	40	342
2 - Entrambi negativi	Total	26	5	342

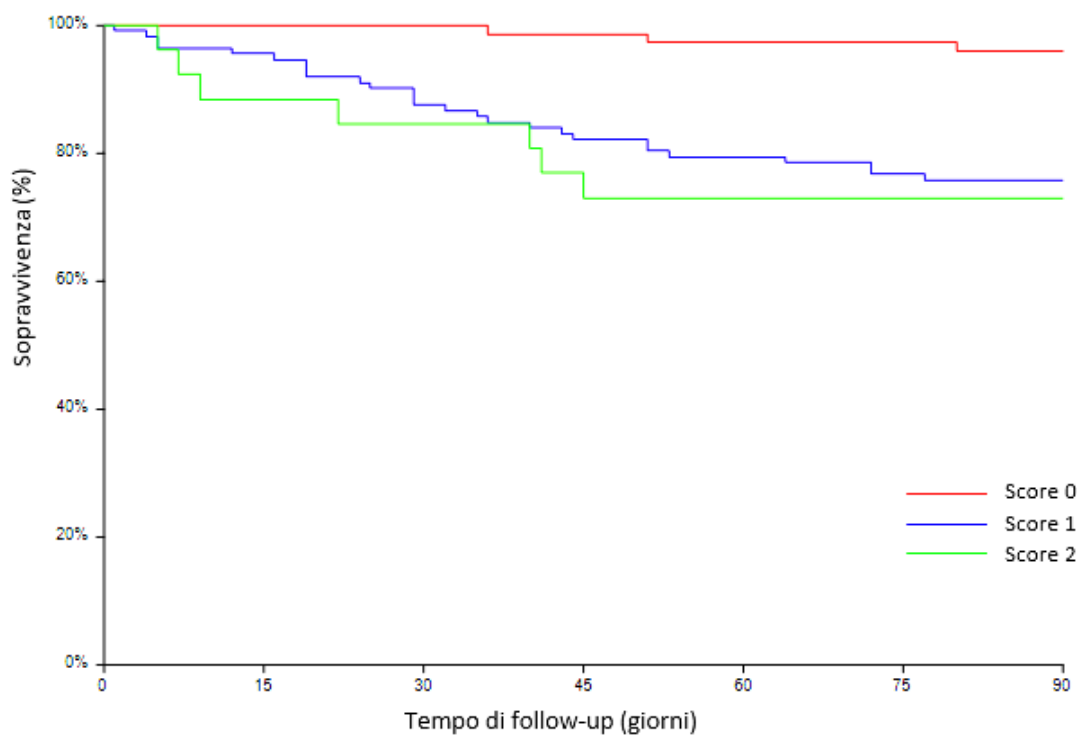
Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	10,987	2	0,0041

FIG 40 e TAB 52 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione della combinazione degli indici TAPSE e SV.

Gruppo 0 → Mortalità a 30 giorni: 0% (IC 95%: 0-4,6).

Gruppo 1 → Mortalità a 30 giorni: 12,5% (IC 95%: 7,0-20,0).

Gruppo 2 → Mortalità a 30 giorni: 13,3% (IC 95%: 4,3-34,8).



Group: TAPSE e SV	Type	Count	Minimum	Maximum
0 - Entrambi positivi	Failed	3	36	80
0 - Entrambi positivi	Censored	74	21	1920
0 - Entrambi positivi	Total	77	21	1920
1 - Uno dei due negativo	Failed	27	1	77
1 - Uno dei due negativo	Censored	85	59	835
1 - Uno dei due negativo	Total	112	1	835
2 - Entrambi negativi	Failed	7	5	45
2 - Entrambi negativi	Censored	19	83	342
2 - Entrambi negativi	Total	26	5	342

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	14,759	2	0,0006

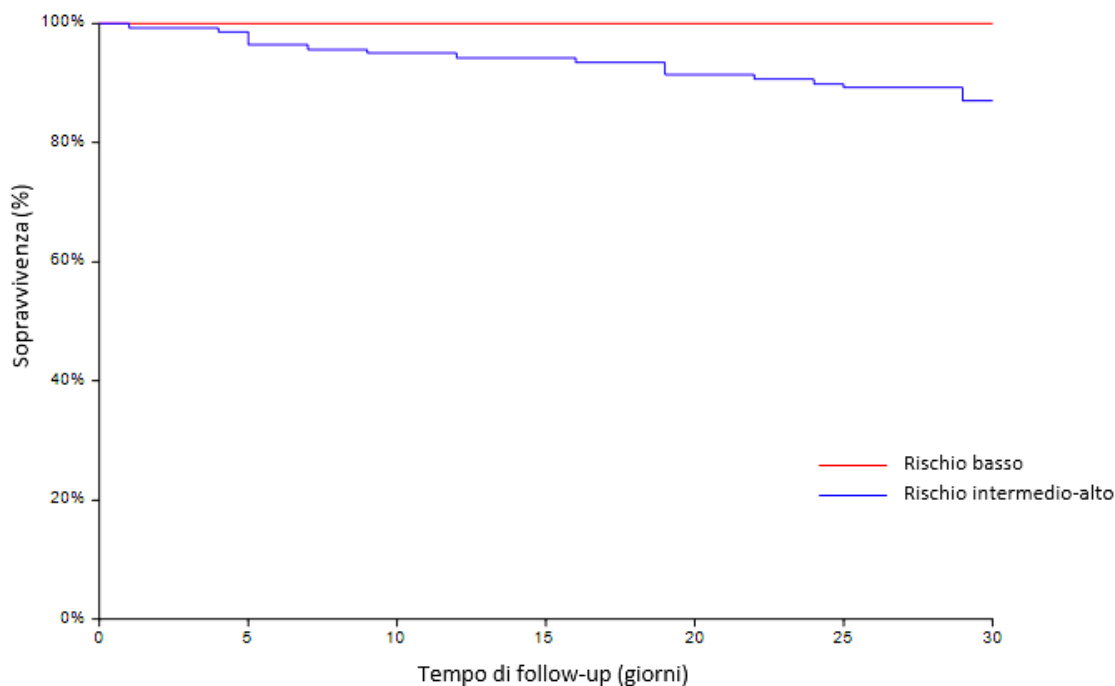
FIG 41 e TAB 53 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione della combinazione degli indici TAPSE e SV.

Gruppo 0 → Mortalità a 90 giorni: 3,8% (IC 95%: 8,1-10,9).

Gruppo 1 → Mortalità a 90 giorni: 24,5% (IC 95%: 16,5-33,1).

Gruppo 2 → Mortalità a 90 giorni: 26,9% (IC 95%: 11,5-47,7).

Raggruppando i pazienti a rischio basso (Score 0) rispetto a quelli a rischio intermedio-alto (score 1-2), la sopravvivenza a 30 e a 90 giorni è riportata di seguito:



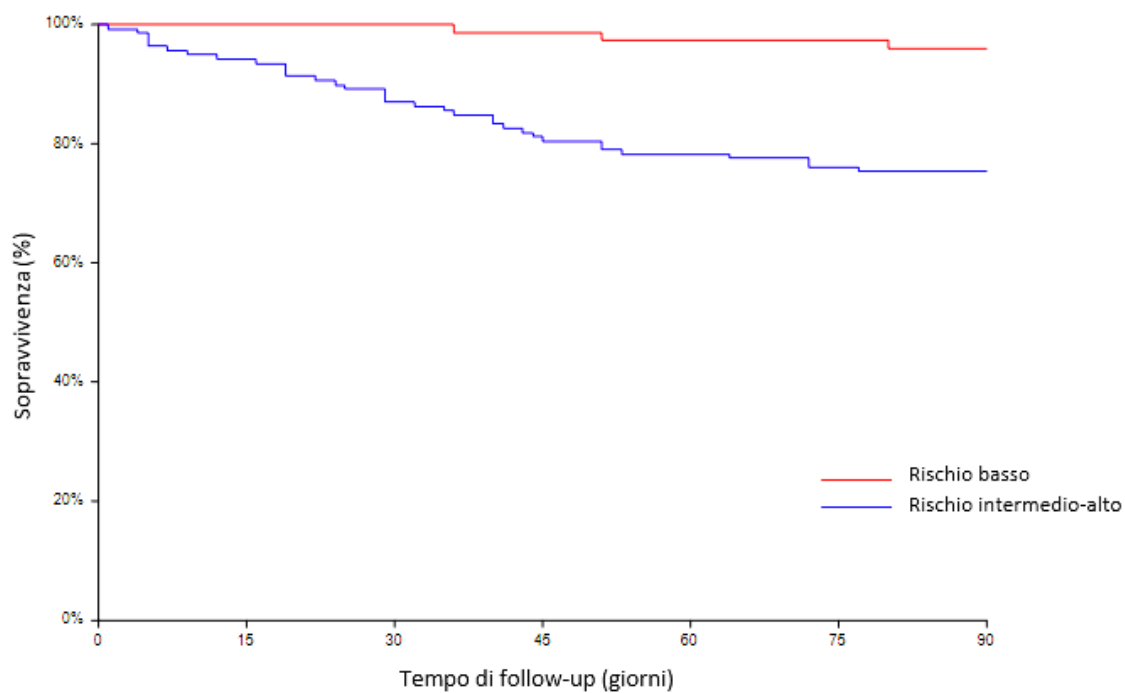
Group: rischio	Type	Count	Minimum	Maximum
Rischio Basso	Failed	0		
Rischio Basso	Censored	77	21	1920
Rischio Basso	Total	77	21	1920
Rischio intermedio-alto	Failed	18	1	29
Rischio intermedio-alto	Censored	120	32	835
Rischio intermedio-alto	Total	138	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	10,680	1	0,0011

FIG 42 e TAB 54 – Sopravvivenza a 30 giorni in funzione dei gruppi di rischio basso e intermedio-alto.

Gruppo Rischio basso → Mortalità a 30 giorni: 0% (IC 95%: 0-4,6).

Gruppo Rischio intermedio-alto → Mortalità a 30 giorni: 15% (IC 95%: 9,1-22,6).



Group: rischio	Type	Count	Minimum	Maximum
Rischio Basso	Failed	3	36	80
Rischio Basso	Censored	74	21	1920
Rischio Basso	Total	77	21	1920
Rischio intermedio-alto	Failed	34	1	77
Rischio intermedio-alto	Censored	104	59	835
Rischio intermedio-alto	Total	138	1	835

Test Name	Chi-Square	DF	Prob Level
Logrank	14,554	1	0,0001

FIG 43 e TAB 55 – Sopravvivenza a 90 giorni in funzione dei gruppi di rischio basso e intermedio-alto.

Gruppo Rischio basso → Mortalità a 90 giorni: 3,8% (IC 95%: 0,8-10,9).

Gruppo Rischio intermedio-alto → Mortalità a 90 giorni: 24,6% (IC 95%: 17,7-32,7).

Selezione dei parametri attraverso analisi multivariata di Cox.

Analisi dell'influenza dei vari parametri ecocardiografici sulla sopravvivenza a 30 gg.

Term(s) Omitted	DF	-2 Log Likelihood	Increase From Model Deviance (X ²)	Prob Level
All Terms	11	189,9368	30,8748	0,0012
TAPSE (mm)	1	159,3416	0,2795	0,5970
TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	1	163,3619	4,2998	0,0381
SV (ml)	1	160,9478	1,8858	0,1697
LVOT (m)	1	161,9799	2,9179	0,0876
Setto paradosso	1	164,5220	5,4600	0,0195
LVOT dicot	1	159,1636	0,1016	0,7499
Indice AN1	1	159,0736	0,0116	0,9143
TAPSE/PAPs cat	1	160,6242	1,5622	0,2113
TAPSE*LVOT dicot	1	160,3622	1,3002	0,2542
TAPSE e SV combinati	2	172,9483	13,8863	0,0010

Analisi dell'influenza dei vari parametri ecocardiografici sulla sopravvivenza a 90 gg.

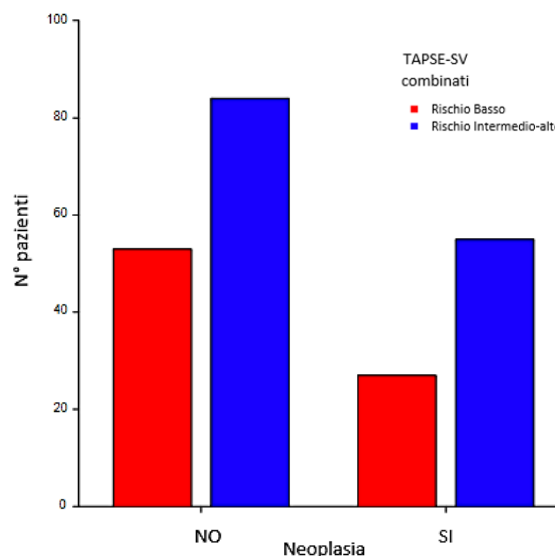
Term(s) Omitted	DF	-2 Log Likelihood	Increase From Model Deviance (X ²)	Prob Level
All Terms	11	386,1997	33,0715	0,0005
TAPSE (mm)	1	353,3764	0,2482	0,6183
TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	1	356,7340	3,6058	0,0576
SV (ml)	1	354,3341	1,2059	0,2721
LVOT (m)	1	360,5656	7,4374	0,0064
Setto paradosso	1	356,7516	3,6234	0,0570
LVOT dicot	1	354,3386	1,2105	0,2712
Indice AN1	1	353,2116	0,0834	0,7727
TAPSE/PAPs cat	1	354,1537	1,0255	0,3112
TAPSE*LVOT dicot	1	355,9621	2,8339	0,0923
TAPSE e SV combinati	2	366,9842	13,8560	0,0010

TAB 56-57 – Analisi multivariata di Cox dei vari parametri ecocardiografici, a 30 e a 90 gg.

A seguito dei risultati ottenuti dall'analisi multivariata di Cox, in cui l'indice combinato TAPSE-SV è risultato essere quello che più influenza la sopravvivenza a 30 e a 90 giorni in modo indipendente, abbiamo verificato la sua correlazione con i vari parametri clinici registrati, ottenendo i risultati riportati nelle tabelle e nelle figure seguenti (TAB. 58-65 e FIG. 44-51):

Neoplasia	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
NO	53 (66,25%)	84 (60,43%)	137 (62,56%)
SI	27 (33,75%)	55 (39,57%)	82 (37,44%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

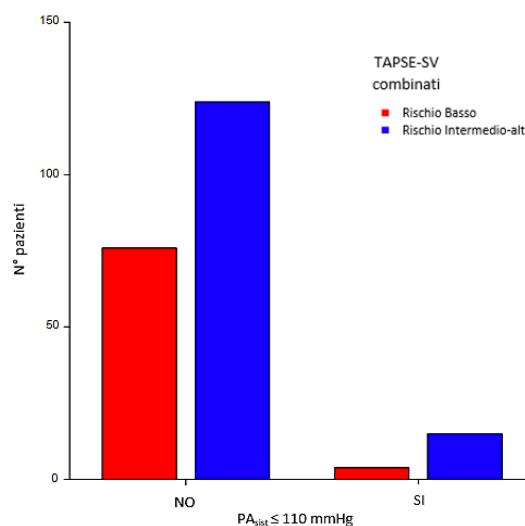
significatività statistica: no



TAB 58 e FIG 44 – Presenza di neoplasia in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

PA _{sist} ≤ 110 mmHg	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
NO	76 (95,00%)	124 (89,21%)	200 (91,32%)
SI	4 (5,00%)	15 (10,79%)	19 (8,68%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

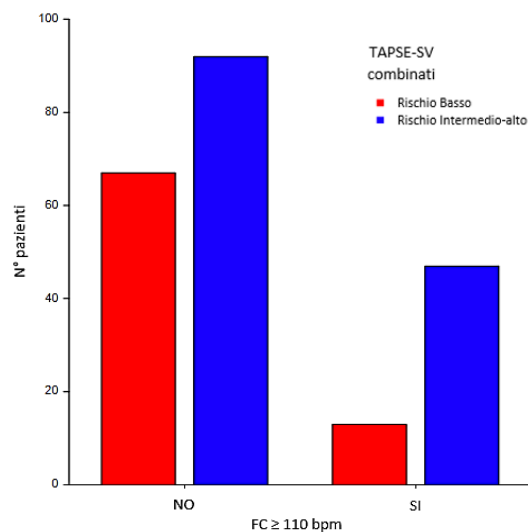
significatività statistica: no



TAB 59 e FIG 45 – Pressione arteriosa sistolica in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

FC ≥ 110 bpm	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
NO	67 (83,75%)	92 (66,19%)	159 (72,60%)
SI	13 (16,25%)	47 (33,81%)	60 (27,40%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

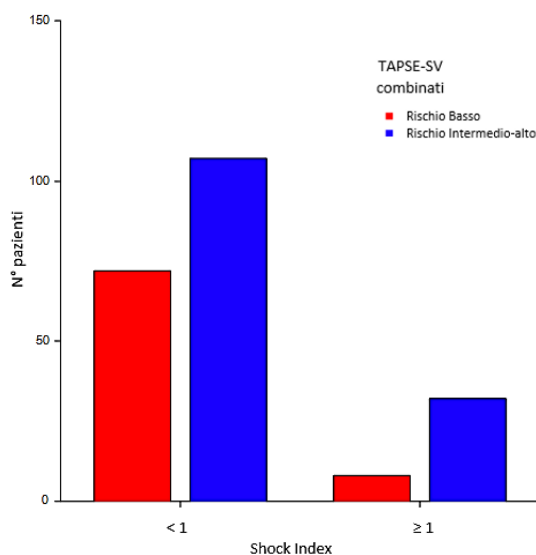
significatività statistica: si (p=0,005)



TAB 60 e FIG 46 – Frequenza cardiaca in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

Shock Index	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
< 1	72 (90,00%)	107 (76,98%)	179 (81,74%)
≥ 1	8 (10,00%)	32 (23,02%)	40 (18,26%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

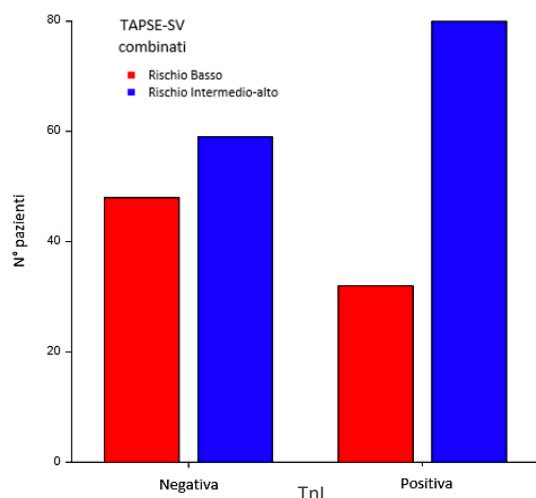
significatività statistica: si (p=0,0163)



TAB 61 e FIG 47 – Shock Index in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

TnI	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
negativa	48 (60,00%)	59 (42,45%)	107 (48,86%)
positiva	32 (40,00%)	80 (57,55%)	112 (51,14%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

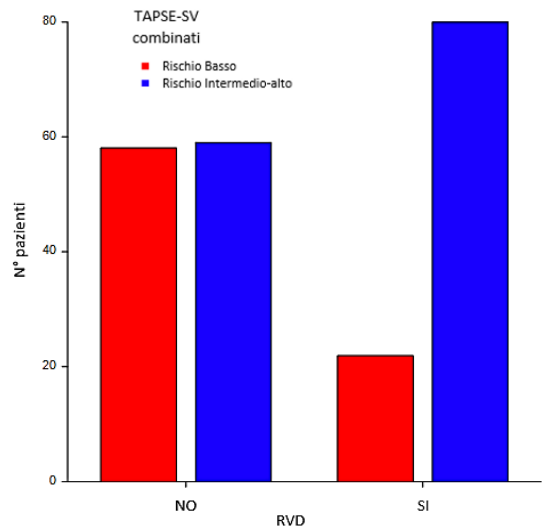
significatività statistica: si (p=0,0123)



TAB 62 e FIG 48 – Troponina I in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

RVD	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
NO	58 (72,50%)	59 (42,45%)	117 (53,42%)
SI	22 (27,50%)	80 (57,55%)	102 (46,58%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

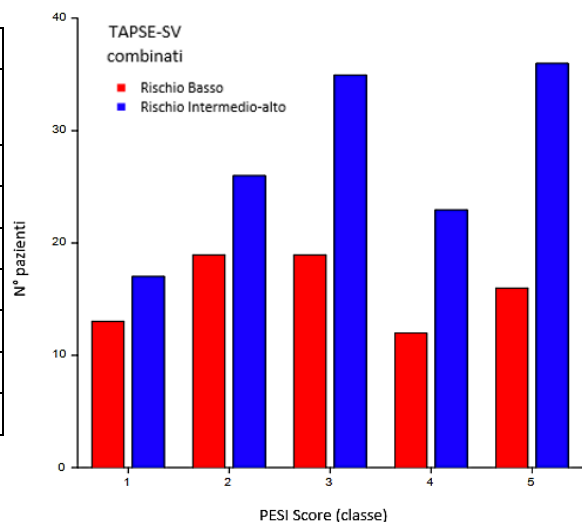
significatività statistica: si (p=0,00002)



TAB 63 e FIG 49 – RVD in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

PESI Score (classe)	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
1	13 (16,46%)	17 (12,41%)	30 (13,89%)
2	19 (24,05%)	26 (18,98%)	45 (20,83%)
3	19 (24,05%)	35 (25,55%)	54 (25,00%)
4	12 (15,19%)	23 (16,79%)	35 (16,20%)
5	16 (20,25%)	36 (26,28%)	52 (24,07%)
TOTALE	79 (100%)	137 (100%)	216 (100%)

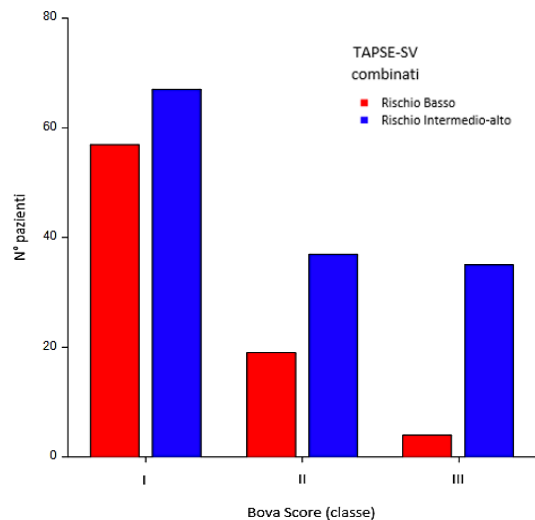
significatività statistica: no



TAB 64 e FIG 50 – Classe PESI Score in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

Bova Score (classe)	TAPSE-SV combinati		TOTALE
	Rischio Basso	Rischio intermedio-alto	
I (0-2 pt)	57 (71,25%)	67 (48,20%)	124 (56,62%)
II (3-4 pt)	19 (23,75%)	37 (26,62%)	56 (25,57%)
III (≥ 5 pt)	4 (5,00%)	35 (25,18%)	39 (17,81%)
TOTALE	80 (100%)	139 (100%)	219 (100%)

significatività statistica: si (p=0,0003)



TAB 65 e FIG 51 – Classe Bova Score in funzione dell'indice TAPSE-SV combinati.

2.4 – DISCUSSIONE

In questo studio retrospettivo, abbiamo preso in esame solamente i pazienti con embolia polmonare acuta emodinamicamente stabili, che hanno ricevuto una valutazione con ecocardiografia transtoracica (TTE) in fase acuta: pertanto si tratta di una coorte di pazienti selezionati, da cui ci proponiamo di estrarre inferenze solo sui vari parametri ecocardiografici. In effetti, nella nostra casistica ospedaliera, solo il 36% dei pazienti con diagnosi di embolia polmonare acuta è stato sottoposto a TTE entro 36 ore dalla diagnosi. Questa, tuttavia, risulta essere sostanzialmente la reale pratica clinica: in una casistica estratta dal registro RIETE di 35935 pazienti presi in esame, solo il 42,8% avevano ricevuto TEE entro 72 ore. [178]

Un altro aspetto peculiare della nostra casistica è risultato essere l'elevata prevalenza di pazienti affetti da neoplasia attiva, presente alla diagnosi nel 35,43% dei nostri pazienti, diversamente da quanto riscontrato da altri autori, a cui risulta un range da 17,0 a 26,0%. [179,180] Pensiamo che questo possa dipendere dal fatto che, considerando a maggior rischio i pazienti con neoplasia, essi più frequentemente sono stati sottoposti a TTE o, in secondo luogo, per la nostra stretta collaborazione con l'unità di oncologia del nostro ospedale. Infatti, anche dalla interessante corte di Jiménez D et al (2019) emerge che la quota di pazienti con neoplasia aumenta all'aumentare del volume dei pazienti assistiti.

Nella valutazione della sopravvivenza abbiamo considerato come end-point la mortalità globale, per la nota difficoltà a definire in questi pazienti una sicura causa di morte. Vari studi precedenti, anche recenti, hanno infatti dimostrato che nel 10-40% dei casi c'è totale discrepanza tra la diagnosi clinica di morte e il riscontro autoptico,

[181-184] rendendo la decisione molto prossima al lancio di una moneta. Abbiamo pertanto ritenuto l'evento morte, qualunque fosse stata la causa, quale inconfutabile end-point.

In una casistica nordamericana di 545243 pazienti di età ≥ 65 anni, valutati nell'arco di 10 anni, si è osservata una progressiva diminuzione della mortalità ospedaliera dall'8,3% (IC 95%: 8,0-8,6) del 1999 al 4,4% (IC 95%: 4,2-4,6) nel 2010, mentre la mortalità a 30 giorni, pari al 12,3% (IC 95%: 11,9-12,6) nel 1999, è scesa al 9,1% (IC 95%: 8,5-9,7) nel 2010. [185]

In un'analisi estratta dal registro RIETE, la mortalità correlava con il numero dei pazienti assistiti ogni anno e per volumi superiori a 40 pazienti/anno la mortalità intraospedaliera (in realtà il lavoro indicava quella a 7 giorni) era risultata pari al 2,3% (IC 95%: 2,0-2,5) e quella a 30 giorni pari al 5,6% (IC 95%: 5,2-6,0). [180]

Sorprendentemente, in una recente casistica della Mayo Clinic, seppure selezionata in due gruppi omogenei in base alla presenza e all'assenza di un trombo a cavaliere, la mortalità intraospedaliera è risultata essere rispettivamente 4,3% e 5,4%. [186]

Nella nostra coorte la mortalità intraospedaliera è stata del 3,98% (IC 95%: 1,56-6,40) e quella a 30 giorni del 7,57% (IC 95%: 4,61-11,50); se consideriamo solamente il periodo 2015-2018, la mortalità intraospedaliera è stata dell'1,3% (IC 95%: 0,3-7,3) e quella a 30 giorni del 4,0% (IC 95%: 0,8-11,3). Comunque il fatto che la mortalità precoce tenda ad essere superiore nella nostra rispetto alle "migliori" casistiche può riconoscere, a nostro avviso, varie motivazioni quali:

- non sono stati inclusi tutti i pazienti, ma solo quelli che avevano ricevuto TTE, esame sicuramente effettuato secondo un criterio di maggior criticità clinica;

- nella nostra casistica c'è una quota nettamente superiore di pazienti con neoplasia attiva (35,45%), come già evidenziato sopra, e di pazienti con Shock Index ≥ 1 (19,1%), mentre in altre casistiche uno Shock Index positivo era presente dal 2,2 [187] al 25,3%. [188] Questi due parametri si sono dimostrati essere fattori prognostici negativi indipendenti in varie casistiche, compresa la nostra;
- la sopravvivenza è tendenzialmente migliorata nel corso degli anni, ma, ovviamente, la stima aggregata dei dati fa perdere questo importante aspetto.

L'utilità del TTE nel management dell'embolia polmonare era emersa sin dagli inizi degli anni 2000, [189] non tanto nella diagnosi, a causa della bassa specificità dei reperti o della bassa prevalenza dei reperti specifici, [165] quanto nella stratificazione del rischio di eventi avversi in fase acuta. [7] Il suo utilizzo nei pazienti con EP è risultato in incremento, ma si attesta ancora ad un livello troppo basso, come dimostrato anche dai risultati di un'ampia analisi condotta dal 2005 al 2014: (FIG.52)

[190]

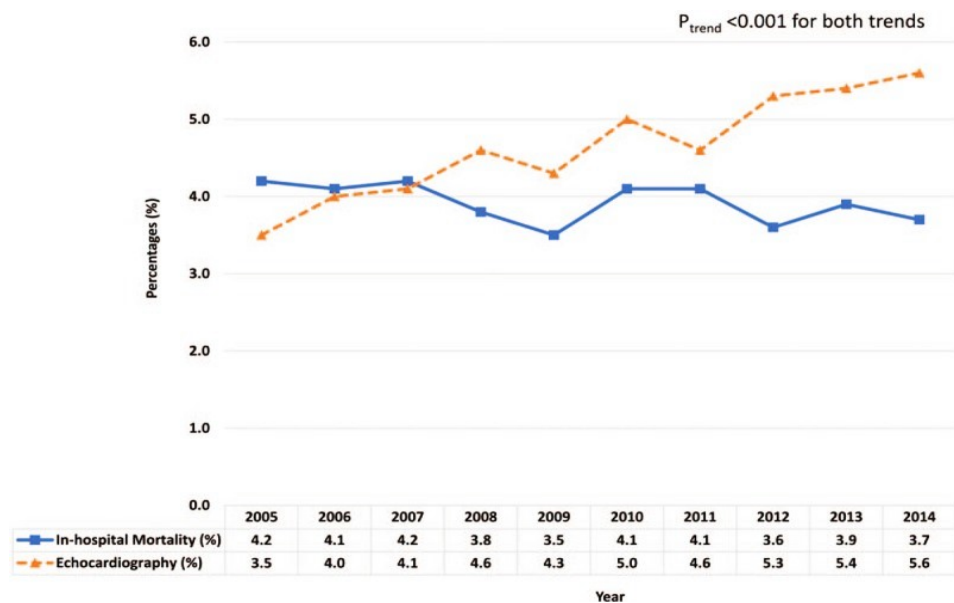


FIG 52 – Percentuale di mortalità intraospedaliera e di utilizzo dell'ecocardiografia nei pazienti con EP dal 2005 al 2014.
[tratta da ref.190]

Questo scarso utilizzo probabilmente può essere dovuto alla sua utilità relativamente bassa: in uno studio condotto su 511 pazienti con diagnosi di EP acuta confermata, la TTE non aveva evidenziato reperti significativi nel 71% dei pazienti, mentre aveva evidenziato una funzione del ventricolo destro del tutto normale nel 33,4% dei pazienti e una disfunzione del ventricolo destro nel 20% dei casi. [60] L'attuale visione è che nel paziente emodinamicamente stabile la valutazione con TTE concorre alla stratificazione del rischio, quindi non è utile se il rischio stimato con score clinici (PESI o sPESI) è basso [191] e l'ACCP Guidelines 2016 ne suggerisce l'utilizzo selettivo e non routinario in questa tipologia di pazienti. [192]

Lo score PESI e la sua forma semplificata sPESI, si basano solo su parametri clinici e non richiedono biomarkers né indagini strumentali. [73,74] Gli score PESI e sPESI sono mostrati nella seguente tabella (TAB.66), desunta dalle voci citate:

	SCORE PESI	SCORE sPESI
<i>Parametro</i>	<i>Punteggio</i>	<i>Punteggio</i>
Età	+ Età in anni	+1 pt (se età > 80 anni)
Sesso maschile	+10 pt	–
Neoplasia	+30 pt	+1 pt
Scopenso cardiaco cronico	+10 pt	+1 pt
Malattia polmonare cronica	+10 pt	+1 pt
FC ≥ 110 bpm	+20 pt	+1 pt
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	+30 pt	+1 pt
FR ≥ 30 apm	+20 pt	–
T < 36°C	+20 pt	–
Alterazione dello stato mentale (disorientamento, letargia, stupor, coma)	+60 pt	–
Saturazione O₂ < 90 %	+20 pt	+1 pt
CLASSI DI RISCHIO PESI	<i>Punteggio Totale</i>	<i>Mortalità a 30 gg</i>
Classe I	≤ 65 pt	0-1,6 %
Classe II	66-85 pt	1,7-3,5%
Classe III	86-105 pt	3,2-7,1%
Classe IV	106-125 pt	4-11,4%
Classe V	≥ 126 pt	10-24,5%
CLASSI DI RISCHIO sPESI	<i>Punteggio Totale</i>	<i>Mortalità a 30 gg</i>
Basso rischio	0 punti	1% (intervallo 95% CI 0-2,1%)
Alto rischio	≥ 1 punto	10,9% (intervallo 95% CI 8,5-13,2%)

TAB 66 – Score PESI e Score sPESI

Sulla scorta di ciò, le indicazioni all'esecuzione della TTE risultano essere quelle riportate nel lavoro di Hritani R et al (2018):

- Classe PESI III-V o sPESI ≥ 1;
- Disfunzione o sovraccarico del ventricolo destro alla angio-TC;
- Tachicardia sinusale (FC > 100 bpm);
- Bradicardia persistente (FC < 40 bpm);
- Aumento dei livelli di troponine o di NT-proBNP;
- Blocco di branca destra completo o incompleto di nuova insorgenza;
- Cambiamenti del segmento ST anteroseptale o dell'onda T.

Nel 2009 è stato elaborato il Bova Score (TAB.67), ritenuto uno strumento particolarmente robusto nel predire l'outcome a 30 giorni nell'embolia polmonare; [122] lo score è stato validato nel 2015 [123] e include:

BOVA SCORE			
<i>Parametro</i>		<i>Punteggio</i>	
Pressione arteriosa sistolica = 90-100 mmHg		+ 2 pt	
Troponina aumentata		+ 2 pt	
RVD (alla TTE o all'angio-TC)		+ 2 pt	
FC ≥ 110 bpm		+ 1 pt	
<i>STADIO</i>	<i>Punteggio Totale</i>	<i>Rischio Complicanze a 30 gg</i>	<i>Rischio Mortalità a 30 gg</i>
I	0-2 punti	4,4 %	3,1 %
II	3-4 punti	18 %	6,8 %
III	≥ 5 punti	42 %	10,5 %

TAB 67 – Bova Score

Poiché questo score è stato incluso nelle nuove linee guida ESC 2019, risulta pertanto necessario avere uno strumento di stima della RVD. Inoltre, le stesse linee guida sanciscono, con grado di evidenza IIA, che “la valutazione del RV attraverso metodi strumentali o biomarkers laboratoristici dovrebbe essere considerata anche in presenza di un basso score PESI o di un sPESI negativo”. È pur vero che lo stesso score consente la possibilità di stima dell'RVD anche mediante le sole immagini TC, che però hanno la limitazione della possibilità di poter valutare solamente il rapporto RVd/LVd.

Gli indici di RVD sono stati variamente definiti da numerosi autori.

L'AHA nel 2011 [193] riportava come:

- RVD se presente almeno uno tra:
 - Dilatazione del RV (RVd/LVd > 0,9 in apicale 4 camere) o disfunzione sistolica del RV, tramite ecocardiografia;

- Dilatazione del RV (RVd/LVd > 0,9 in visione 4 camere), tramite TC;
- Elevazione del BNP (> 90 pg/ml);
- Elevazione dell'NT-proBNP (> 500 pg/ml);
- Cambiamenti elettrocardiografici (blocco di branca destro completo o incompleto di nuova insorgenza, sopra o sottoslivellamento ST anteroseptale, inversione onde T anteroseptali).
- Necrosi miocardica se presente uno tra:
 - Elevazione della Troponina I (> 0,4 ng/ml);
 - Elevazione della Troponina T (> 0,1 ng/ml).

L'ESC nel 2014 [166] riportava come:

- Criteri ecocardiografici di RVD:
 - Dilatazione del RV e/o aumento del rapporto RVd/LVd (con valori > 0,9 o > 1,0);
 - Ipocinesia della parete libera del RV;
 - Aumento della velocità del flusso di rigurgito tricuspide;
 - Combinazione delle precedenti.
- Criteri angio-TC di RVD (in visione 4 camere):
 - Aumento del rapporto RVd/LVd (con valori > 0,9 o > 1,0).

Lo studio PEITHO, [152] preso da noi come riferimento, ha così definito RVD:

- RVOTd > 30 mm in parasternale asse lungo;
- rapporto RVd/LVd > 0.9 in apicale a 4 camere o in subxifoidea;
- ipocinesia della parete laterale del ventricolo destro (con TAPSE depressa);
- velocità di rigurgito tricuspide > 2.6 m/s in apicale a 4 camere.

Le linee guida ESC 2019 [194] hanno riassunto questi concetti nella esemplificativa rappresentazione grafica che segue (FIG.53):

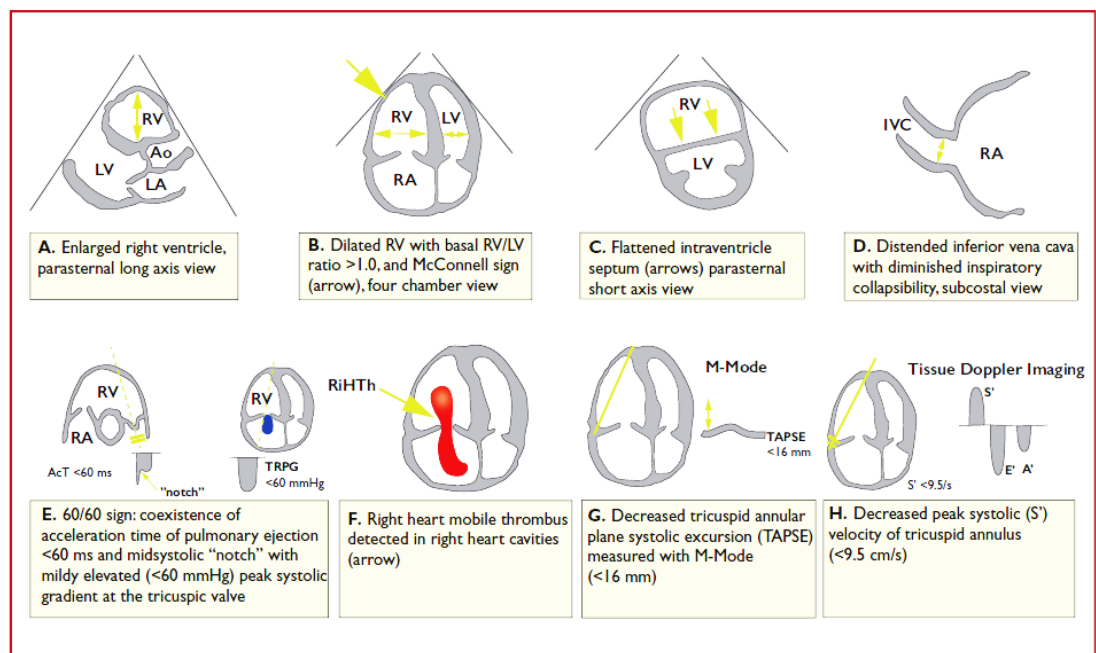


FIG 53 – Rappresentazione grafica dei parametri ecocardiografici nella valutazione dell’RVD. [Tratta da ref.194]

Alla angio-TC polmonare sono stati individuati vari parametri indicativi di RVD, [195] ma in pratica il solo indice facilmente rilevabile è il rapporto $RVd/LVd > 0,9$ o > 1 (a seconda dei vari autori, perché non risulta ancora ben standardizzato [116,117]). Inoltre, lo studio PROTECT ha dimostrato una relazione tra RVD rilevata con TC e quella rilevata con TTE o con biomarkers, tuttavia non ha evidenziato una relazione tra RVD evidenziata tramite TC e prognosi. [196]

La TTE sarebbe pertanto la migliore indagine strumentale nel discriminare i pazienti a rischio di deterioramento clinico, giocando un ruolo importante nella individuazione dei pazienti affetti da embolia polmonare a più alto rischio nel reparto di emergenza.

Nonostante quanto riportato, i vari indici di RVD non hanno tutti lo stesso “peso”. In una ampia casistica desunta dal registro RIETE i reperti ecocardiografici più robusti

nel predire un esito infausto sono stati l'ingrandimento dell'atrio destro, l'ipocinesia del ventricolo destro e la presenza di trombi in atrio destro, riscontrati rispettivamente nel 29%, 23% e 2,5% dei casi. [178]

Nel nostro studio, abbiamo riscontrato ingrandimento dell'atrio destro nel 50,6% dei nostri pazienti, ma questo parametro non ha avuto influenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza a 30 e a 90 giorni. In precedenza Kucher et al (2005) avevano evidenziato come parametro significativo per mortalità a 30 giorni la sola ipocinesia del ventricolo destro. [102]

Abbiamo indagato la rilevanza prognostica dei vari indici di disfunzione sia del ventricolo destro che del ventricolo sinistro nel predire la prognosi a breve termine, al fine di valutarne l'interazione e anche la robustezza.

La RVD considerata globalmente come riportato sopra, non mostrava influenza statisticamente significativa, così come l'ingrandimento atriale destro e la TAPSE dicotomizzata.

Il cut-off di TAPSE è stato variamente riportato da alcuni autori: $>18/\geq 18$ [197], $\leq 15/>15$ [198], $\leq 14/>14$. [199] Utilizzando come cut-off il valore di 14 mm abbiamo osservato una sopravvivenza a 30 giorni di 88,6% (IC 95%: 75,4-96,2) per TAPSE < 14 mm contro il 95,5% (IC 95%: 89,1-96,5) per TAPSE ≥ 14 mm. La sopravvivenza a 90 giorni è invece risultata essere di 77,2% (IC 95%: 62,1-88,5) per TAPSE < 14 mm contro il 84,5% (IC 95%: 78,8-89,2) per TAPSE ≥ 14 mm. Pertanto la differenza, anche se ha mostrato un trend favorevole per TAPSE ≥ 14 mm, non ha raggiunto la significatività statistica.

Abbiamo anche indagato il rapporto TAPSE/PAPs, ritenuto un valido indice per la valutazione della funzione del ventricolo destro [200], che in un recente lavoro di

Tello et al (2018) si è dimostrato fortemente correlato alla prognosi in pazienti con ipertensione polmonare: questi Autori, infatti, hanno evidenziato che valori bassi ($< 0,19$ mm/mmHg) individuano una categoria di soggetti con grave compromissione emodinamica, che si riduce poi nella categoria con valori intermedi ($0,19-0,32$ mm/mmHg) e, ancor più, nella categoria con alti valori ($> 0,32$ mm/mmHg). [201] Recentemente alcuni ricercatori hanno anche osservato che un rapporto TAPSE/PAPs $< 0,36$ mm/mmHg correla con una prognosi sfavorevole nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione (HRrEF). [200] Non abbiamo rinvenuto in letteratura specifiche indicazioni su questo parametro nei pazienti con embolia polmonare e nella nostra casistica abbiamo individuato il cut-off pari a $0,40$ mm/mmHg. Pazienti con TAPSE/PAPs $\geq 0,40$ mm/mmHg hanno avuto una maggiore mortalità soprattutto entro i primi 10 giorni, ma il confronto delle curve a 30 e a 90 giorni non ha raggiunto la significatività statistica.

Diversamente, il movimento paradossoso del setto, riscontrato nel 45% dei pazienti, si è dimostrato avere una correlazione con un esito sfavorevole a 30 giorni. Questo reperto, tuttavia, non era incluso nella definizione di RVD, in quanto non previsto dai criteri da noi adottati (Criteri PEITHO).

Delusi da questi risultati abbiamo focalizzato l'attenzione sulla funzione del ventricolo sinistro, dal momento che ci sono sufficienti dati per concludere che nell'ipertensione polmonare pre-capillare l'aumento del volume del ventricolo destro, così come la diminuzione della sua frazione d'eiezione, determina un deterioramento della meccanica e della funzione sistolica del ventricolo sinistro e che questo influenza in modo sfavorevole la prognosi.

Due parametri di funzione del ventricolo sinistro, il volume sistolico o Stroke Volume (SV) ed il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) hanno avuto una accettabile performance, valutata mediante curve ROC: l'AUC dello SV è di 0,66 (IC 95%: 0,54-0,76); l'AUC di LVOT è di 0,71 (IC 95%: 0,57-0,81).

Per quanto riguarda lo SV il miglior cut-off è stato di 31 ml (≤ 31 ml e > 31 ml). La sopravvivenza a 30 giorni è stata significativamente migliore nei pazienti con SV > 31 ml rispetto ai pazienti con SV ≤ 31 ml: 98,8% (IC 95%: 93,5-99,9) rispetto a 87,2% (IC 95%: 80,0-92,2) ($p=0,0025$). Ancora più netta è stata la differenza a 90 giorni: 95,2% (IC 95%: 88,2-98,6) contro 74,8% (IC 95%: 66,4-81,9) ($p=0,0001$).

Lo stesso è emerso dall'analisi di LVOT, per il quale abbiamo individuato un valore cut-off di 0,18 m ($< 0,18$ m e $\geq 0,18$ m). I pazienti con LVOT $< 0,18$ m hanno avuto una sopravvivenza a 30 giorni di 81,8% (IC 95%: 70,3-90,2) contro il 95,6% (IC 95%: 90,7-98,3) dei pazienti con LVOT normale ($p=0,0009$), mentre una sopravvivenza a 90 giorni di 71,2% (IC 95%: 58,7-81,6) contro il 86,9% (IC 95%: 80,1-92,0) rispettivamente ($p=0,0042$).

In sintesi, nella nostra esperienza, nell'embolia polmonare i parametri funzionali del ventricolo sinistro hanno una maggior rilevanza prognostica a 30 e a 90 giorni rispetto agli indici funzionali del ventricolo destro.

Abbiamo, inoltre, combinato l'indice TAPSE (il parametro che nella nostra casistica è risultato il meglio correlato con la sopravvivenza) con SV e LVOT. Abbiamo considerato a basso rischio i pazienti con TAPSE ≥ 14 mm e LVOT $\geq 0,18$ m o SV > 31 ml, a rischio intermedio i pazienti con TAPSE < 14 mm o LVOT $< 0,18$ m o SV ≤ 31 ml, a rischio alto i pazienti con TAPSE < 14 mm e LVOT $< 0,18$ m o SV ≤ 31 ml.

SV ed LVOT hanno dimostrato sostanzialmente la stessa performance nel definire le classi di rischio dei pazienti con PE. In particolare se:

- $TAPSE \geq 14$ mm e $SV > 31$ ml, nessun paziente è deceduto a 30 giorni e questa evoluzione favorevole si è mantenuta nel tempo, con una sopravvivenza a 90 giorni del 96%. È da indicare che i pazienti deceduti avevano tutti neoplasia attiva;
- $TAPSE < 14$ mm e $LVOT < 0,18$ m, individua pazienti ad elevato rischio di decesso precoce. Infatti l'80% dei decessi in questo gruppo è avvenuto entro il nono giorno;
- uno dei due indicatori prognosticamente sfavorevoli ($TAPSE < 14$ mm o $SV < 0,18$ m) individua pazienti a rischio intermedio. Tuttavia il loro rischio non è significativamente diverso dai pazienti ad alto rischio (mortalità a 90 giorni del 24,5% contro il 26,9%). Ciò nonostante quello che caratterizza i pazienti ad alto rischio è la mortalità particolarmente precoce.

All'analisi multivariata di Cox, tuttavia, solo la combinazione di TAPSE e SV ha dimostrato di influenzare in modo indipendente la sopravvivenza, tanto a 30 giorni quanto a 90 giorni, pertanto abbiamo ritenuto questo l'indice più appropriato. Abbiamo anche verificato, quindi, che lo stesso correla con elevati livelli di troponina, con RVD (così come da noi definita), con frequenza cardiaca, con Bova Score e con Shock Index, rispetto ai quali ha tuttavia un valore predittivo decisamente migliore rispetto al singolo test negativo.

2.4.1 – CONCLUSIONI

Questo lavoro ha evidenziato che, almeno nella nostra coorte di pazienti affetti da embolia polmonare acuta sottoposti ad ecocardiografia transtoracica, gli indici di disfunzione del ventricolo destro hanno una diversa influenza sulla prognosi e l'indice TAPSE e l'indice derivato TAPSE/PAPs si sono rivelati i più robusti nel predire la mortalità a breve termine.

Ma soprattutto, questo lavoro ha dimostrato che la prognosi nel paziente con embolia polmonare è fortemente condizionata dalla funzione sistolica del ventricolo sinistro, valutata tramite SV o LVOT, e che probabilmente parametri derivati dalla combinazione della funzione del ventricolo destro e del ventricolo sinistro (come l'indice TAPSE-SV) potrebbero essere i migliori indicatori nel predire l'outcome a breve termine in questi pazienti.

Questo lavoro ha importanti limiti: è uno studio retrospettivo e, soprattutto, ha la pretesa di fare inferenze sulla sopravvivenza in presenza di una casistica relativamente piccola e selezionata. È pertanto mandatoria una sua “riproduzione” su casistiche più ampie.

Quello che comunque ci sembra di poter affermare è che è tempo di andare oltre la sola valutazione del ventricolo destro nel paziente affetto da embolia polmonare acuta, andando a valutare anche parametri di funzione ventricolare sinistra.

3- BIBLIOGRAFIA

1. **Lee J-H, Park J-H.** Role of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Thromboembolism.
J Cardiovasc Ultrasound. 2008 Mar;16(1):9-16.
2. **Masotti L, Landini GC, Lorenzini G, et al.** Prognostic stratification of pulmonary embolism: what does it change from 2014 European Society of Cardiology guidelines?
Reviews in Health Care 2014; 5(4): 153-160.
3. **Masotti L, Antonelli F, Venturini E, et al.** La stratificazione prognostica dell'embolia polmonare in fase acuta.
L'internista/Medicinaclinica.it 2008; 6.
4. **Zanobetti M, Converti C, Conti A, et al.** Prognostic value of emergency physician performed echocardiography in patients with acute pulmonary thromboembolism.
West J Emerg Med. 2013 Sep;14(5):509-17.
5. **Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A.** Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism.
Exp Clin Cardiol. 2013 Spring;18(2):129-38.
6. **Goldhaber SZ, Elliott CG.** Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis.
Circulation. 2003 Dec 2;108(22):2726-9.
7. **Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, et al.** Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis.
BMC Cardiovasc Disord. 2014 May 6;14:64.
8. **Desai H, Natt B, Bime C, et al.** Pulmonary Embolism with Right Ventricular Dysfunction: Who Should Receive Thrombolytic Agents?
Am J Med. 2017 Jan;130(1):93.e29-93.e32.
9. **Zonzin 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 (12): 1342-1356.
10. **Aujesky D, Hughes R, Jiménez D.** Short term prognosis of pulmonary embolism.
J Thromb Haemost 2009; 7 Suppl 1: 318 21.
11. **Barco S, Mahmoudpour SH, Planguette B, et al.** Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.
Eur Heart J. 2019 Mar 14;40(11):902-910.
12. **Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al.** Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients.
Chest. 2008 Feb;133(2):358-62.
13. **Becattini C, Agnelli G.** Acute pulmonary embolism: risk stratification in the emergency department.
Intern Emerg Med. 2007 Jun;2(2):119-29.
14. **Kucher N, Goldhaber SZ.** Risk stratification of acute pulmonary embolism.
Semin Thromb Hemost. 2006 Nov;32(8):838-47.

15. **Goldhaber SZ.** Acute pulmonary embolism: risk stratification.
Pathophysiol Haemost Throb 2006; 35(1-2): 153-6.
16. **Kjaergaard J, Schaadt BK, Lund JO, et al.** Quantification of right ventricular function in acute pulmonary embolism: relation to extent of pulmonary perfusion defects.
Eur J Echocardiogr. 2008 Sep;9(5):641-5.
17. **Lualdi JC, Goldhaber SZ.** Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications.
Am Heart J 1995;130(6):1276-1282.
18. **Goldhaber SZ.** Echocardiography in the management of pulmonary embolism.
Ann Intern Med 2002; 136(9): 691-700.
19. **McIntyre KM, Sasahara AA.** The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease.
Am J Cardiol. 1971 Sep;28(3):288-94.
20. **Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, et al.** Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers.
Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 567-75.
21. **Cowger Matthews J, McLaughlin V.** Acute Right Ventricular Failure in the Setting of Acute Pulmonary Embolism or Chronic Pulmonary Hypertension: A Detailed Review of the Pathophysiology, Diagnosis, and Management.
Curr Cardiol Rev. 2008 Feb; 4(1): 49-59.
22. **Veillard-Baron A, Page B, Augarde R, et al.** Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate.
Intensive Care Med 2001;27:1481-6.
23. **Jardin F, Dubourg O, Guéret P, et al.** Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement.
J Am Coll Cardiol 1987;10(6):1201-6.
24. **Bullock RE, Hall RJ.** Left ventricular function and mitral valve opening in massive pulmonary embolism.
Br Heart J. 1982 Oct;48(4):413-5.
25. **Alpert JS, Francis GS, Vieweg WV, et al.** Left ventricular function in massive pulmonary embolism.
Chest. 1977 Jan;71(1):108-11.
26. **Ascah KJ, King ME, Gillam LD, et al.** The effects of right ventricular hemodynamics on left ventricular configuration.
Can J Cardiol. 1990 Apr;6(3):99-106.
27. **Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP.** Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale.
Chest. 1997 Jan;111(1):209-17.
28. **Louie E, Rich S, Brundage B.** Doppler echocardiographic assessment of impaired left ventricular filling in patients with right ventricular pressure overload due to primary pulmonary hypertension.
J Am Coll Cardiol 1986;8:1298-306.
29. **Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER, et al.** Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk.
Circ Heart Fail. 2013 Jul;6(4):748-55.

30. **Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH.** Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion.
Pulm Circ. 2011 Jul-Sep;1(3):365-76.
31. **D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, et al.** The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism.
Am Rev Respir Dis. 1983 Jul;128(1):170-2.
32. **Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C.** Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients.
Clin Exp Emerg Med. 2016 Sep; 3(3): 117–125.
33. **Goldhaber SZ, Elliott CG.** Acute Pulmonary Embolism: Part II Risk stratification, treatment and prevention.
Circulation. 2003 Dec 2;108 (22):2834–38.
34. **Park JR, Chang SA, Jang SY, et al.** Evaluation of right ventricular dysfunction and prediction of clinical outcomes in acute pulmonary embolism by chest computed tomography: comparisons with echocardiography.
Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Apr;28(4):979-87.
35. **Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR et al.** Imaging of acute pulmonary embolism: an update.
Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Jun;8(3):225-243.
36. **Stein PD, Henry JW.** Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes.
Chest. 1997 Oct;112(4):974-9.
37. **Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al.** Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism.
Am J Respir Crit Care Med. 1999 Mar;159(3):864-71.
38. **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.** Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER).
Lancet. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
39. **Toosi MS, Merlini JD, Leeper KV.** Prognostic value of the shock index along with transthoracic echocardiography in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism.
Am J Cardiol 2008 Mar 1;101(5):700-705.
40. **Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al.** Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism.
Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2105-2108.
41. **van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al.** Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography.
JAMA 2006 Jan 11;295 (2):172-179.
42. **Wells PS, Anderson DR, Rodger 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 Mar;83(3):416–420.
43. **Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, et al. Christopher Study Investigators.** Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism.
Thromb Haemost 2008;99:229-234.

44. **Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, et al.** Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism.
Thromb Haemost 2009;101:197-200.
45. **Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al.** Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score.
Ann Intern Med 2006;144:165-171.
46. **Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al.** Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism.
Arch Intern Med 2008;168:2131-2136.
47. **Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al.** Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.
J Thromb Haemost 2010;8:957-970.
48. **Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Prometheus Study Group.** Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study.
Ann Intern Med 2011;154:709-718.
49. **Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, et al.** Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pre-test probability for suspected pulmonary embolism.
Ann Emerg Med. 2013 Aug;62(2):117-124.e2.
50. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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.
51. **Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al.** D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review.
Ann Intern Med 2004;140(8):589-602.
52. **Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al.** Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study.
JAMA 2014;311:1117-1124.
53. **Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al.** Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis.
BMJ 2013;346:f2492.
54. **Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al.** Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism.
N Engl J Med 2006;354(22):2317-2327.
55. **Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, et al.** ECG-gated 64-MDCT angiography in the differential diagnosis of acute chest pain.
AJR Am J Roentgenol 2007;188:76-82.
56. **Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, et al.** CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism.
JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:841-9.

57. **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: 1230-1235.
58. **Kjaergaard J, Schaadt BK, Lund JO, et al.** Quantitative measures of right ventricular dysfunction by echocardiography in the diagnosis of acute non-massive pulmonary embolism.
J Am Soc Echocardiogr 2006;19:1264-1271.
59. **Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, et al.** Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism.
Ann Emerg Med 2014;63:16-24.
60. **Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al.** Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients.
J Am Soc Echocardiogr 2016;29:907-913.
61. **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;129:1044-1049.
62. **Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, et al.** Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis.
J Thromb Haemost 2016;14:1765-1772.
63. **Le Gal G, Righini M, Sanchez O, 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;95:963-966.
64. **Zhan ZQ, Wang CQ, Nikus KC, et al.** Electrocardiogram patterns during hemodynamic instability in patients with acute pulmonary embolism.
Ann Noninvasive Electrocardiol 2014;19:543-51.
65. **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.
66. **Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al.** Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study.
Radiology 1993;189:133-6.
67. **Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, et al.** Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism.
Chest. 1996;109: 78-81.
68. **Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al.** Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism.
Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2105-2108.
69. **Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al.** Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism.
Eur Heart J 1995;16:534-8.
70. **Konstantinides S, Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism: risk assessment and management.
Eur Heart J. 2012 Dec;33(24):3014-22.

71. **Konstantinides S, Barco S, Lankeit M, et al.** Management of Pulmonary Embolism: An Update.
J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 1;67(8):976-90.
72. **Vanni S, Nazerian P, Pepe G, et al.** Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach.
J Thromb Haemost 2011;9: 1916-1923.
73. **Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al.** Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism.
Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1041-1046.
74. **Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. RIETE Investigators.** Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism.
Arch Intern Med 2010;170:1383-1389.
75. **Righini M, Roy PM, Meyer G, et al.** The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism.
J Thromb Haemost 2011;9:2115-2117.
76. **Sam A, Sanchez D, Gomez V, et al.** The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism.
Eur Respir J 2011;37:762-766.
77. **Kreit JW.** The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism.
Chest 2004; 125: 1539-45.
78. **Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al.** Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction.
Circulation 2000;101:2817-22.
79. **Sanchez O, Trinquart L, Colombet I et al.** Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review.
Eur Heart J 2008;29:1569-77.
80. **Rougé A, Lemarié J, Cravoisy-Popovic A, et al.** Prognosis of Pulmonary Embolism with Right Ventricular Dysfunction.
J Cardiovasc Dis Diagn 2017;5:260.
81. **Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al.** The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis.
Crit Care 2011, 15(2):R103.
82. **Klok FA, Mos IC, Huisman MV.** Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.
Am J Respir Crit Care Med 2008;178:425-430.
83. **Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al.** Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism.
Eur Respir J 2014;43:1669-1677.
84. **Kucher N, Goldhaber SZ.** Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism.
Circulation 2003;108:2191-2194.

85. **Rodrigues ACT, Cordovil A, Gianini M^onaco C, et al.** Assessing prognosis of pulmonary embolism using tissue-doppler echocardiography and BNP. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Jul-Sep; 11(3): 338–344.
86. **Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G.** Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-433.
87. **Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, et al.** Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015;45:1323-1331.
88. **Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al.** Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:1836-1844.
89. **Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al.** Troponin-based risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 136(4):974-982.
90. **Palmieri V, Gallotta G, Rendina D, et al.** Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with non-massive pulmonary embolism in the Emergency Department in combination with clinically based risk score. *Intern Emerg Med* 2008, 3(2):131-138.
91. **Zhu L, Yang YH, Wu YF, et al.** Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chin Med J (Engl)* 2007, 120:17-21.
92. **Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al.** Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a meta-analysis. *J Crit Care* 2015;30:1151.e1_7.
93. **Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al.** Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2150-2157.
94. **Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, et al.** Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160:294-300.
95. **Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al.** Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224_229.
96. **Dellas C, Tschepe M, Seeber V, et al.** A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111(5).
97. **Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV.** Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1172-6.
98. **Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al.** Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25; 843-8.
99. **Konstantinides S.** Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:496-50.

- 100. Stawicki SP, Seamon MJ, Kim PK, et al.** Transthoracic echocardiography for pulmonary embolism in the ICU: finding the “right” findings.
J Am Coll Surg 2008;206:42-7.
- 101. Gibson N, Sohne M, Buller H.** Prognostic value of echocardiography and spiral computer tomography in patients with pulmonary embolism.
Curr Opin Pulm Med 2006; 11: 380-4.
- 102. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ.** Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher.
Arch Intern Med 2005;165:1777-81.
- 103. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al.** Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism.
Heart 1997;77:346-349.
- 104. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al.** Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate.
Am Heart J 1997;134:479-487.
- 105. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, et al.** Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism.
Eur Respir J 2013; 42: 681-8.
- 106. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, et al.** Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects.
Am Heart J. 1998 May;135(5 Pt 1):868-74.
- 107. Jimenez D, Escobar C, Marti D, et al.** Prognostic value of transthoracic echocardiography in hemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism.
Arch Bronconeumol 2007, 43(9):490-494.
- 108. ten WM, Sohne M, Quak E, et al.** Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism.
Arch Intern Med 2004;164:1685-1689.
- 109. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al.** Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism.
Am J Cardiol 1996;78:469-473.
- 110. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszyk P, et al.** Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism.
Am J Cardiol 2002;90:507-511.
- 111. Pruszyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al.** Prognostic value of Echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism.
JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Jun;7(6):553-60.
- 112. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al.** Pulmonary embolism: One-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis.
Circulation 1999;99:1325-30.
- 113. Zhu L, Yang Y, Wu Y, et al.** Value of right ventricular dysfunction for prognosis in pulmonary embolism.
IJC 2008;127:40-45.
- 114. Côté B, Jiménez D, Planquette B, et al.** Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism.
Eur Respir J. 2017 Dec 14;50(6). pii: 1701611.

- 115. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, et al.** Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value.
J Thorac Imaging 2014; 29: W7-W12.
- 116. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al.** Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test.
Eur Heart J 2011;32:1657-1663.
- 117. Becattini C, Agnelli G, Germini F, et al.** Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis.
Eur Respir J 2014;43(6): 1678-1690.
- 118. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, et al.** Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism.
Circulation. 2004 Nov 16;110(20):3276-80.
- 119. Park JR, Chang SA, Jang SY, et al.** Evaluation of right ventricular dysfunction and prediction of clinical outcomes in acute pulmonary embolism by chest computed tomography: comparisons with echocardiography.
Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Apr;28(4):979-87.
- 120. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al.** New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography.
AJR Am J Roentgenol 2001;176:1415-20.
- 121. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al.** The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE.
J Intern Med 2007; 261: 74-81.
- 122. Bova C, Pesavento R, Marchiori A, et al; TELESIO Study Group.** Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism.
J Thromb Haemost 2009; 7:938-944.
- 123. Fernandez C, Bova C, Sanchez O, et al.** Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism.
Chest 2015;148:211-218.
- 124. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A.** Pulmonary Embolism, part II: Management.
Exp Clin Cardiol. 2013 Spring; 18(2): 139-147.
- 125. Manier G, Castaing Y.** Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism.
Am Rev Respir Dis 1992;145:130-136.
- 126. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, et al.** Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock.
Crit Care Med. 1985 Dec;13(12):1009-12.
- 127. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al.** Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism induced right ventricular failure.
Crit Care Med 2007;35:1948-1954.
- 128. Bhat T, Neuman A, Tantary M, et al.** Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review.
Rev Cardiovasc Med 2015;16:1-8.

- 129.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 Aug 10;110(6):744-9.
- 130.Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, et al.** High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism?
Am J Emerg Med 2013;31:463.e1_2.
- 131.Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD.** Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy.
Eur J Emerg Med 2017;24:230-232.
- 132.Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A.** Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review.
Perfusion 2015;30:611-616.
- 133.Meneveau N, Guillon B, Planquette B, et al.** Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases.
Eur Heart J 2018;39:4196-4204.
- 134.Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al.** Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion.
Lancet 1993;341507-511.
- 135.Stein PD, Matta F.** Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused.
Am J Med. 2012 May;125(5):465-70.
- 136.Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al.** Intracranial haemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project.
Stroke. 2000 Aug;31(8):1802-11.
- 137.Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al.** Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism.
Chest. 2006 Apr;129(4):1043-50.
- 138.Witt DM, Clark NP, Kaatz Set al.** Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism.
J Thromb Thrombolysis 2016;41:187-205.
- 139.van Es N, Coppens M, Schulman S, et al.** Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials.
Blood. 2014 Sep 18;124(12):1968-75.
- 140.van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al.** Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.
Thromb Haemost 2010;103:1116-1127.
- 141.Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group.** Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism.
N Engl J Med 2009;361:2342-52.
- 142.Camm AJ, Bounameaux H.** Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor.
Drugs 2011;71:1503-1526.

- 143. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al.** Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism.
N Engl J Med 2013;369(15):1406-1415.
- 144. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D.** Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor.
J Thromb Thrombolysis 2011;31:478-492.
- 145. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators.** Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism.
N Engl J Med 2013;369:799-808.
- 146. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al.** The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor.
Nat Rev Drug Discov 2011;10:61-75.
- 147. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.** Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism.
N Engl J Med 2012; 366(14):1287-1297.
- 148. Goldhaber SZ, Piazza G.** Optimal Duration of Anticoagulation after Venous Thromboembolism.
Circulation. 2011 Feb 15; 123(6): 664-667.
- 149. Kearon C, Akl EA.** Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
Blood 2014 123:1794-1801.
- 150. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism.
N Engl J Med 1999;340:901-907.
- 151. The PEITHO Steering Committee.** Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial.
Am Heart J 2012;163(1):33-38.
- 152. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators.** Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism.
N Engl J Med 2014;370:1402-1411.
- 153. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al; Hestia Study Investigators.** Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study.
J Thromb Haemost 2011;9:1500-1507.
- 154. Lankeit M, Konstantinides S.** Is it time for home treatment of pulmonary embolism?
Eur Respir J 2012;40(3):742-749.
- 155. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al.** Home treatment in pulmonary embolism.
Thromb Res 2010;126(1):e1-e5.
- 156. Lin BW, Schreiber DH, Liu G et al.** Therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry.
Am J Emerg Med. 2012 Nov;30(9):1774-81.
- 157. Becattini C, Agnelli G.** Risk stratification and management of acute pulmonary embolism.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):404-412.

- 158.Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al.** Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry).
J Am Coll Cardiol. 2011 Feb 8;57(6):700-6.
- 159.Tapson VF, Weinberg AS.** Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. *UpToDate* May 16, 2019.
- 160.Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, et al.** 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study.
Circulation. 2014 Sep 2;130(10):829-36.
- 161.Dentali F, Ageno W, Pomero F, et al.** Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy.
Thromb Haemost. 2016 Jan;115(2):399-405.
- 162.de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al.** Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011.
Eur Respir J. 2014 Oct;44(4):942-50.
- 163.Dentali F, Di Micco G, Giorgi Pierfranceschi M, et al.** Rate and duration of hospitalization for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in real-world clinical practice.
Ann Med. 2015;47(7):546-54.
- 164.Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, et al.** Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.
BMJ Open 2016;6:e010324.
- 165.Fields JM, Davis J, Girson L, et al.** Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis.
J Am Soc Echocardiogr. 2017 Jul;30(7):714-723.e4.
- 166.Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.** 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.
Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
- 167.Cugno M, Depetri F, Gnocchi L, et al.** Validation of the Predictive Model of the European Society of Cardiology for Early Mortality in Acute Pulmonary Embolism.
TH Open. 2018;2(3):e265-e271.
- 168.Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al.** Left ventricular dysfunction induced by nonsevere idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pressure-volume relationship study.
Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):181-9.
- 169.Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al.** The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure.
J Am Coll Cardiol. 2003 Aug 20;42(4):736-42.
- 170.Lerman BJ, Popat RA, Assimes TL, et al.** Association of Left Ventricular Ejection Fraction and Symptoms With Mortality After Elective Noncardiac Surgery Among Patients With Heart Failure.
JAMA. 2019 Feb 12;321(6):572-579.

- 171. Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, et al.** Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 9;72(15):1804-1813.
- 172. Padervinskienė L, Krivickienė A, Hoppenot D, et al.** Prognostic Value of Left Ventricular Function and Mechanics in Pulmonary Hypertension: A Pilot Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Study. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(3):73.
- 173. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, et al.** Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest.* 2001 Jun;119(6):1761-5.
- 174. Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT, et al.** Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Apr;290(4):H1528-33.
- 175. Knight DS, Steeden JA, Moledina S, et al.** Left ventricular diastolic dysfunction in pulmonary hypertension predicts functional capacity and clinical worsening: a tissue phase mapping study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Dec 29;17:116.
- 176. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL.** Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988 Sep; 44(3):837-45.
- 177. NCSS 12 Statistical Software (2018).** NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. ncss.com/software/ncss.
- 178. Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, et al. RIETE Investigators.** Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018 Sep 4;7(17):e009042.
- 179. Marconi L, Carrozzi L, Aquilini F, et al.** Five-year follow-up of pulmonary embolism under anticoagulation: The PISA-PEET (Pulmonary Embolism Extension Therapy) study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(34):e4364.
- 180. Jiménez D, Bikdeli B, Quezada A, et al. RIETE Investigators.** Hospital volume and outcomes for acute pulmonary embolism: multinational population based cohort study. *BMJ.* 2019 Jul 29;366:l4416.
- 181. Vougiouklakis T, Fragkouli K, Mitselou A, et al.** A comparison of the provisional clinical diagnosis of death with autopsy findings. *Rom J Leg Med*19(3)177-182(2011).
- 182. Wittschieber D, Klauschen F, Kimmritz AC, et al.** Who is at risk for diagnostic discrepancies? Comparison of pre- and postmortal diagnoses in 1800 patients of 3 medical decades in East and West Berlin. *PLoS One.* 2012;7(5):e37460.
- 183. Spiliopoulou C, Papadodima S, Kotakidis N, et al.** Clinical diagnoses and autopsy findings: a retrospective analysis of 252 cases in Greece. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Feb;129(2):210-4.

- 184. Kuijpers CC, Fronczek J, van de Goot FR, et al.** The value of autopsies in the era of high-tech medicine: discrepant findings persist.
J Clin Pathol. 2014 Jun;67(6):512-9.
- 185. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, et al.** National Trends in Pulmonary Embolism Hospitalization Rates and Outcomes for Adults Aged ≥ 65 Years in the United States (1999 to 2010).
Am J Cardiol. 2015 Nov 1;116(9):1436-42.
- 186. Alkinj B, Pannu BS, Apala DR, et al.** Saddle vs Nonsaddle Pulmonary Embolism: Clinical Presentation, Hemodynamics, Management, and Outcomes.
Mayo Clin Proc. 2017 Oct;92(10):1511-1518.
- 187. Kim SY, Hong KJ, Shin SD, et al.** Validation of the Shock Index, Modified Shock Index, and Age Shock Index for Predicting Mortality of Geriatric Trauma Patients in Emergency Departments.
J Korean Med Sci. 2016 Dec;31(12):2026-2032.
- 188. Kilic T, Ermis H, Gülbas G, et al.** Prognostic role of the simplified pulmonary embolism severity index and shock index in pulmonary embolism.
Pol Arch Med Wewn. 2014;124(12):678-87.
- 189. Dubourg O, Mansencal N.** Update on echocardiography in pulmonary embolism An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.
eJournal Cardiology Practice 2004; 2, (22).
- 190. Patel B, Shah M, Garg L, et al.** Trends in the use of echocardiography in pulmonary embolism.
Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(35):e12104.
- 191. Hritani R, Alrifai A, Soud M, et al.** Which patients with pulmonary embolism need echocardiography?
Cleve Clin J Med. 2018 Nov;85(11):826-828.
- 192. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al.** Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report.
Chest. 2016 Feb;149(2):315-352.
- 193. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al.** Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association.
Circulation. 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
- 194. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC).
Eur Respir J. 2019 Aug 31.
- 195. Dupont MV, Drăgean CA, Coche EE.** Right ventricle function assessment by MDCT.
AJR Am J Roentgenol. 2011 Jan;196(1):77-86.

- 196. Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, et al. PROTECT Investigators.** Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study.
Thorax. 2014 Feb;69(2):109-15.
- 197. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, et al.** Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy.
Heart Lung Vessel. 2015;7(2):151-158.
- 198. Paczyńska M, Sobieraj P, Burzyński Ł, et al.** Tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) has superior predictive value compared to right ventricular to left ventricular ratio in normotensive patients with acute pulmonary embolism.
Arch Med Sci. 2016 Oct 1;12(5):1008-1014.
- 199. Samraa SR, Gomaa A, Shaalan A.** Assessment of acute pulmonary embolism outcome in hospital through Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion versus Pulmonary Embolism Severity Index score.
Egypt J Chest Dis Tuberc. 2017 Oct;66(4):663-66.
- 200. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al.** Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Nov 1;305(9):H1373-81.
- 201. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al.** Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension.
Int J Cardiol. 2018 Sep 1;266:229-235.