



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**PREDITTORI ECOCARDIOGRAFICI DI
MORTALITÀ NELL'EMBOLIA
POLMONARE A RISCHIO
INTERMEDIO**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Gianluca Moroncini

Tesi di Laurea di:

Riccardo Cariani

Correlatore:

Dr. Vincenzo Zaccone

A.A. 2021/2022

INDICE

DEFINIZIONE.....	4
FISIOPATOLOGIA	7
CLINICA	11
DIAGNOSI.....	14
DEFINIZIONE DELLA SEVERITA' CLINICA.....	20
ECOCARDIOGRAFIA	21
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA	25
ALTRI MARKERS PROGNOSTICI	25
TERAPIA	30
L'EMBOLIA POLMONARE A RISCHIO INTERMEDIO: PROBLEMATICHE DI STRATIFICAZIONE CLINICA E PROGNOSTICA.....	33
INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO.....	36
METODI	37
MISURAZIONI.....	39
VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA.....	40
FOLLOW-UP	42
METODI STATISTICI.....	42
RISULTATI	45
CONFRONTO TRA PE A RISCHIO INTERMEDIO-BASSO E PE A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO.....	50
CONFRONTO TRA SOPRAVVISSUTI E NON SOPRAVVISSUTI (SOPRAVVIVENZA GLOBALE).....	54
ANALISI DI KAPLAN-MEIER	55
ANALISI DI REGRESSIONE DI COX.....	59
DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NEI MARCATORI ECOCARDIOGRAFICI	60
DISCUSSIONE.....	61
PREDITTORI ECOCARDIOGRAFICI DI MORTALITÀ NELL'EMBOLIA POLMONARE A RISCHIO INTERMEDIO	62
RAE	62
Rapporto TAPSE/PAPS	62
SV _i , VT _{ILVOT}	63

PRECEDENTI STUDI RIGUARDANTI L'ECOCARDIOGRAFIA E LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO INTERMEDIO DI EMBOLIA POLMONARE	64
IMPLICAZIONI CLINICHE DEL PRESENTE STUDIO	65
LIMITAZIONI	67
CONCLUSIONI.....	68
BIBLIOGRAFIA.....	69

DEFINIZIONE

L'embolia polmonare è una condizione clinica caratterizzata da un'ostruzione acuta, cronica o ricorrente di uno o più vasi arteriosi polmonari determinata, generalmente, da coaguli ematici mobili (emboli) derivanti dalla mobilizzazione o frammentazione di coaguli ematici fissi (trombi) situati a livello del sistema venoso profondo. È possibile riconoscere altre forme di embolia non trombotica, in cui i vasi polmonari risultano essere occlusi da materiale estraneo alla normale composizione del sangue quale aria, grasso, frammenti tumorali, liquido amniotico, talco e cemento per artroplastica. Qualora l'entità dell'ostruzione sia superiore al 50% dell'intero letto vascolare polmonare, si può instaurare una condizione di ipertensione polmonare, di solito di grado relativamente modesto con valori di pressione media nell'arteria polmonare non superiori a 40 mmHg. Tale incremento, seppur modesto, è il massimo incremento raggiungibile dal sistema ventricolare destro: incrementi maggiori si associano ad uno shock ostruttivo e alla morte cardiaca improvvisa. Inoltre, quando l'ostruzione interessa il 70-80% del circolo polmonare, ad essa consegue una drastica riduzione della portata cardiaca e, conseguentemente, della pressione arteriosa sistemica, fino allo shock cardiogeno.

In merito al tromboembolismo venoso, occorre inoltre precisare che esso si verifica a partire da un processo di trombosi venosa. I fattori trombofilici sono determinati dalla classica triade di Virchow, identificata da tre fattori: la stasi ematica, l'ipercoagulabilità e le alterazioni della parete vasale. I fattori trombofilici vengono a loro volta suddivisi in 3 gruppi in base alla forza del rischio trombotico che essi determinano, suddividendosi pertanto in fattori di rischio forti, moderati e lievi [1].

Forti fattori di rischio:

- Ricovero per insufficienza cardiaca o fibrillazione/flutter atriale negli ultimi 3 mesi;
- Interventi chirurgici maggiori;
- Infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi;
- Lesioni del midollo spinale;
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Neoplasie solide od ematologiche: L'aumento del rischio di TEV nei pazienti con cancro è dovuto sia alla presenza del tumore stesso (perché le cellule neoplastiche rilasciano sostanze procoagulanti, come la mucina, e creano uno stato infiammatorio persistente nell'organismo che aumenta il fibrinogeno e livelli di trombina e diminuisce il livello di antitrombina, promuovendo coagulazione) e alla terapia antitumorale (chemioterapia, radioterapia e chirurgia, tutti trattamenti che possono aumentare il rischio di TEV perché provocano danni all'endotelio). In generale si raccomanda la tromboprolifassi con eparina a basso peso molecolare per la maggior parte dei pazienti ricoverati in ospedale con cancro attivo^[2] ^[3];

Fattori di rischio moderati:

- Chirurgia artroscopica del ginocchio;
- Malattie autoimmuni;
- Presenza di accessi venosi centrale;
- Scompenso cardiaco congestizio;
- Eventi infettivi ;
- Terapia contraccettiva orale: il rischio di EP è 3-4 volte maggiore nelle donne che quotidianamente assumono terapia contraccettiva orale, soprattutto nelle formulazioni contenente desogestrel e gestodene ^[4]; anche la terapia ormonale sostitutiva postmenopausale aumenta il rischio di TEV a causa dell' utilizzo degli ormoni;

- Trombofilia congenita: è causata da carenza di antitrombina, di proteina C o di proteina S. Il deficit di questi fattori anticoagulanti comporta un rischio maggiore di malattie tromboemboliche.

Mutazione del fattore V di Leiden: questa mutazione ereditaria è associata ad uno stato di ipercoagulabilità, perché provoca resistenza alla proteina C attivata [3]. Altre mutazioni potenzialmente implicate in una trombofilia sono le mutazioni del fattore II e le mutazioni del JAK-STAT. La combinazione delle mutazioni del fattore V e II (omozigosi, eterozigosi e doppia eterozigosi) genera fenotipi dal rischio trombotico differente.

Fattori di rischio deboli:

- Diabete mellito;
- Ipertensione;
- Immobilità situazionale (prolungato viaggio in auto o aereo);
- Età avanzata;
- Chirurgia laparoscopica;
- Obesità [5];

L'embolia polmonare si configura come la terza patologia cardiovascolare più frequente dopo l'ischemia miocardica e l'ictus cerebrale. L'incidenza globale di questa condizione, che include sia trombosi venosa profonda che embolia polmonare, si attesta, secondo recenti studi su ampia scala, tra 39 e 115 casi su 100,000 persone l'anno; questa ampia variabilità è legata a vari fattori inerenti gli studi, tra cui i criteri di selezione dei pazienti e di diagnosi della malattia. In realtà, studi autoptici suggeriscono che l'incidenza di embolia polmonare può essere sottostimata nei suddetti studi di popolazione, soprattutto a causa delle difficoltà diagnostiche.

L'embolia polmonare causa circa da 300 a 370 mila morti l'anno e di questi pazienti il 34% decede prima che possa essere attuata una terapia o che la stessa possa aver avuto l'effetto desiderato.

FISIOPATOLOGIA

Il quadro acuto di embolia polmonare non solo ha influenza sul circolo polmonare ma inficia in maniera determinante anche il circolo sistemico in quanto genera, in ultima analisi, una riduzione del riempimento ventricolare sinistro con una conseguente riduzione della gittata cardiaca. Oltre alle alterazioni emodinamiche precedentemente descritte, si verifica una alterazione degli scambi gassosi a livello alveolo-capillare.

Da un punto di vista fisiopatologico l'embolia polmonare identifica tre momenti differenti.

In una prima fase si verifica un incremento delle pressioni polmonari le quali però vengono vicariate da meccanismi di compenso, a meno che l'incremento non sia così repentino da determinare una morte cardiaca improvvisa, che comunque rappresenta la prima manifestazione del 33% delle embolie polmonari; durante la seconda fase tali meccanismi si esauriscono determinando l'insorgenza di alterazioni emodinamiche sistemiche fino alla terza fase in cui la compromissione emodinamica è tale da indurre al paziente in uno stato shock fino all'exitus.(Figura 1).

Nella prima fase quindi il materiale embolico raggiunge la circolazione polmonare e genera un incremento della pressione arteriosa polmonare (PAP) che si verifica quando l'occlusione dell'area trasversale dell'arteria polmonare è maggiore del 30/50%.^[6] Tale incremento è spiegato sia da fattori meccanici, determinati dall'occlusione dell'arteria polmonare da parte dell'embolo, sia da un effetto di vasocostrizione mediata dal rilascio di trombossano A2 e di serotonina, che si liberano a causa del danno endoteliale. ^[7] Oltre all'effetto ostruttivo entrano in gioco i sistemi fisiologici di compenso polmonare quali la vasocostrizione ipossica che contribuiscono quindi ad un ulteriore aumento della resistenza vascolare polmonare (PVR) e ad una riduzione della compliance arteriosa. ^[8] Questo brusco aumento del PVR provoca la dilatazione del ventricolo destro, che risulta pertanto alterato nella sua capacità contrattile. A livello ventricolare infatti

si osserveranno una serie di modificazioni fisiopatologiche regolate dalla legge di Frank-Starling: rimanendo nell'ambito di valori fisiologici di volume ventricolare telediastolico, all'aumentare del precarico si osserva un incremento della forza di contrazione ventricolare determinata da un aumento della tensione di parete e dall'allungamento dei miocardiociti; tale fenomeno è giustificato anche dal fatto che il tempo di contrazione del ventricolo destro è prolungato e, attraverso un meccanismo di attivazione neuroumorale, si ha la liberazione di mediatori con intensa attività inotropica e cronotropica positiva. Insieme alla vasocostrizione sistemica, questi meccanismi compensatori migliorano il flusso attraverso il letto vascolare polmonare ostruito e quindi stabilizzano temporaneamente la pressione arteriosa sistemica e la pressione arteriosa polmonare. Tali fenomeni fanno sì che essendo il ventricolo destro una camera di capacità, la tensione che si riesce a produrre dopo l'allungamento dei miocardiociti è limitata nel tempo e insufficiente a generare uno stroke volume destro efficace. La limitazione temporale dell'adattamento è spiegabile sia per motivi emodinamici, poiché la zona ipossica determina liberazione di mediatori che contribuiscono ad aumentare la vasocostrizione, sia perché, come detto in precedenza, il ventricolo destro è una camera di capacità ovvero che riesce ad accogliere volumi elevati ma non è in grado di affrontare una PAP media superiore >40 mmHg. A questo consegue che il tempo di contrazione del ventricolo destro nella diastole precoce risulti aumentato, conducendo all'incurvamento verso sinistra del setto interventricolare.[⁹]

Nel momento in cui il ventricolo destro non è più in grado di contrastare i livelli pressori maggiori di 40 mmhg si entra di fatto nella fase di fallimento dei meccanismi di compenso. Tale fase è rappresentata dalla desincronizzazione dei ventricoli ovvero dall'incapacità dei ventricoli di generare contrazioni sincrone, la quale viene rivelata clinicamente dalla presenza del terzo tono cardiaco e dal ritmo di galoppo. La desincronizzazione viene esacerbata dallo sviluppo del blocco di branca destro che si viene a generare anch'esso dalle variazioni conformazionali del setto interventricolare che altera la normale conduzione elettrica cardiaca. Di

conseguenza, a fronte di una riduzione di volume eiettato dal ventricolo destro, ci sarà un'alterazione nel riempimento durante la fase diastolica del ventricolo sinistro che conduce ad una riduzione della gittata cardiaca (CO) e all'ipotensione sistemica ed alla genesi dello shock ostruttivo con conseguente instabilità emodinamica.[¹⁰]

Pertanto, il compenso fornito dalla stimolazione neuro-ormonale e dalla legge di Frank-Starling viene meno facendo così precipitare il quadro clinico ed entrando nella terza ed ultima fase dove compare la fase di shock ostruttivo extracardiaco ove è possibile osservare una riduzione della contrattilità del ventricolo destro seguita inevitabilmente da una riduzione dell'output cardiaco destro. Tali alterazioni da un punto di vista semeiologico vengono evidenziate dal turgore delle giugulari. Questo evento si traduce nella riduzione del ritorno venoso e del precarico che giunge al ventricolo di sinistra con conseguente ulteriore riduzione della gittata cardiaca e ipotensione arteriosa. Un'altra importante alterazione è rappresentata dall'ischemia acuta del ventricolo destro causato dallo squilibrio tra la domanda e l'offerta di ossigeno ed esacerbato dall'ipotensione sistemica che conduce alla compromissione della coronary driving pressure. La riduzione del flusso coronarico può esitare in un quadro di infarto miocardico acuto con esito ecocardiografico di discinesia/acinesia ventricolare. L'evento terminale, quindi, sarà un arresto cardiocircolatorio concomitante allo shock ostruttivo, legato alla riduzione della gittata cardiaca causata dalla riduzione di sangue eiettato dal ventricolo destro (Figura 1).

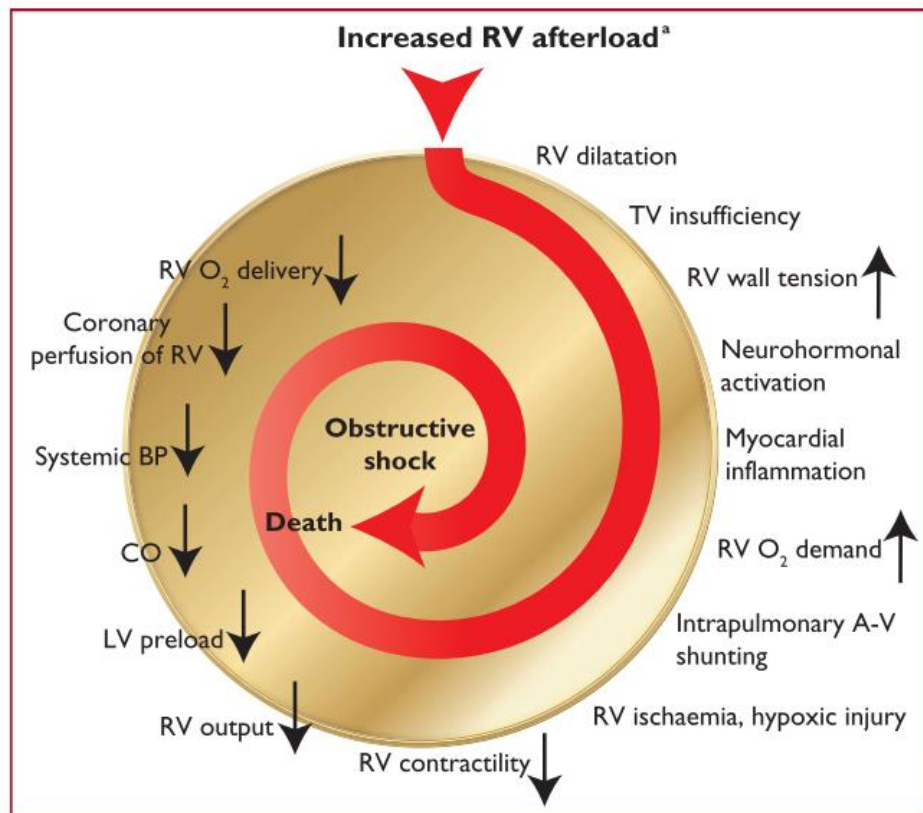


Figura 1: Fattori chiave che contribuiscono al collasso emodinamico e alla morte nell'embolia polmonare acuta. A-V= artero-venosa; BP= pressione arteriosa; CO= gittata cardiaca; LV - ventricolo sinistro; O₂= ossigeno; RV= ventricolo destro; TV= valvola tricuspide. La sequenza esatta degli eventi che seguono l'aumento del postcarico del RV non è del tutto chiara. [11]

Alle alterazioni emodinamiche si affiancano anche quelle respiratorie con una possibile evoluzione verso l'insufficienza respiratoria. Questo si spiega in virtù del fatto che durante l'embolia si vengono a generare zone polmonari dove è presente un ipoafflusso dovuto alla ostruzione embolica e alla vasocostrizione neuromediata, e zone polmonari dove è presente un iperafflusso dovuto alla vasodilatazione compensatoria del letto capillare, determinando quindi lo squilibrio del rapporto ventilazione perfusione (effetto shunt) con conseguente ipossiemia.

CLINICA

La presentazione clinica dell'embolia polmonare non permette di identificare segni e sintomi specifici, ed anzi in un numero considerevole di pazienti tale patologia si presenta in maniera del tutto asintomatica (Tabella 1). I pazienti vengono suddivisi in due gruppi in base anche alla tipologia di embolia polmonare, massiva o submassiva. La presentazione tipica dei pazienti con embolia polmonare è determinata dalla triade dolore toracico, dispnea e tachipnea. Al contrario l'ipotensione arteriosa e lo shock e l'arresto cardiaco come sintomi d'esordio sono meno frequenti ma comunque importanti in quanto indicano un'embolia polmonare emodinamicamente instabile [11].

Il dolore toracico è un sintomo molto frequente, ed in genere causato dall'irritazione pleurica determinata da un infarto polmonare conseguente ad embolizzazione distale; in questo caso, il dolore è tipicamente a carattere puntorio, trafittivo e ben localizzabile da parte del paziente. Nel caso, invece, di un'embolia massiva, tale dolore assume dei connotati simil-anginosi, con riferita costrizione toracica e difficoltà nella localizzazione precisa della sede; questo può essere messo in relazione con la sofferenza ischemica delle sezioni destre del cuore e deve essere posto in diagnosi differenziale con una sindrome coronarica acuta, in particolare della coronaria destra o della circonflessa, e con la dissecazione aortica.

La dispnea può essere acuta e severa nei casi di embolia polmonare massiva, oppure lieve e transitoria in caso di embolizzazione di piccole dimensioni. Nei pazienti con storia di patologie cardio-polmonari, l'unico segno di embolia polmonare può essere un peggioramento della preesistente dispnea. In linea generale, si può dire che la dispnea, la sincope e la cianosi sono elementi di sospetto nelle forme di embolia polmonare di maggior gravità, con ostruzioni superiori al 50% del circolo arterioso polmonare; in tal caso, l'esame obiettivo potrà anche evidenziare segni di insufficienza acuta del ventricolo destro quali distensione dei vasi venosi del collo con turgore delle giugulari e ritmo di galoppo all'auscultazione cardiaca. Nonostante l'embolia polmonare e la trombosi venosa

profonda siano due condizioni strettamente associate, quest'ultima si rileva clinicamente solo in circa 1/3 dei casi. Nel considerare l'origine trombotica dell'embolo, bisogna valutare nel dettaglio la possibile presenza di trombosi del circolo venoso profondo degli arti inferiori. La presentazione tipica è quella di gonfiore, tumefazione, rossore e dolore dell'arto coinvolto. Nel dettaglio il dolore può essere di due tipologie differenti: un tipo di dolore spontaneo oppure evocabile attraverso il segno di Bauer. La positività del segno di Bauer è confermata quando, nel momento della compressione a piena mano, il paziente avverte dolore in corrispondenza del polpaccio. Il dolore è correlato alla presenza di uno stato infiammatorio e al superamento della soglia di attivazione dei nocicettori^[11]. Un altro tipo di manifestazione dolorosa è rappresentata dal dolore provocato che viene evocato dal segno di Homan ovvero una sensazione di fastidio al polpaccio provocata dalla dorsiflessione della caviglia con il ginocchio esteso. I rimanenti segni clinici di trombosi venosa profonda si caratterizzano per una scarsa sensibilità in quanto presenti solo nel 50% dei casi: in assenza di occlusione completa del circolo venoso prossimale, la trombosi venosa profonda può non determinare alcun sintomo e rendere impossibile la diagnosi clinica. Ad oggi, i segni clinici sono ritenuti comunque poco affidabili per confermare od escludere una diagnosi di trombosi venosa profonda, e la diagnostica dell'arto gonfio è affidata soprattutto allo score di Wells per TVP, al dDimero e all'ecodoppler venoso degli arti inferiori. A fronte dell'eterogeneità sintomatologica e di presentazione clinica, difatti, diventa di fondamentale importanza l'utilizzo di strumenti di imaging e di laboratorio basati sulla stratificazione della probabilità pretest che permettano di fare una valutazione più precisa della condizione del paziente e di ottimizzare l'utilizzo delle risorse.

	EP confermata (N = 1.880)	EP non confermata (N = 528)
Dispnea	77.1% (1539)	67.5% (356)
a riposo	50.1% (942)	50.8% (268)
dopo esercizio	27% (597)	16.7% (88)
Dolore toracico	71.2% (1337)	58.1% (307)
pleuritico	39.4% (740)	28.4% (150)
retrosternale	15.2% (285)	17% (90)
epigastrico	10.7% (202)	7.4% (39)
all'arto superiore	5.9% (110)	5.3% (28)
Tosse	30.5% (573)	27.4% (145)
senza emottisi	22.9% (430)	22.9% (121)
con emottisi	7.6% (143)	4.5% (24)
Vertigini	12.2% (230)	9.7% (51)
Diaforesi	11.7% (220)	13.3% (70)
Sincope	5.5% (103)	5.7% (30)

Tabella 1: Manifestazioni cliniche in 1.880 pazienti con EP confermata e 528 con EP non confermata. EP= embolia polmonare^{12]}

DIAGNOSI

L'eterogeneità sintomatologica e l'assenza di sintomi specifici per tale patologia rendono necessario l'utilizzo di strumenti che permettano di identificare quanto più precocemente il quadro di embolia. La stratificazione clinica pre-test si basa sull'utilizzo di scores clinici che permettano di stabilire la probabilità di embolia in base alla valutazione di specifici items clinici. Uno dei test più utilizzati è lo score di Wells che tiene in considerazione diversi parametri, tra i quali figurano i fattori di rischio più significativi.

Tra questi:

- Segni e sintomi di trombosi venosa profonda
- EP più probabile rispetto ad una diagnosi alternativa
- Pregressa EP o TVP
- Frequenza cardiaca >100 bpm
- Chirurgia o immobilizzazione nelle scorse 4 settimane
- Emottisi
- Neoplasie

Ad ognuno di questi segni e di sintomi, viene attribuito un punteggio che permetterà di ottenere una probabilità clinica più o meno alta di embolia polmonare. Infatti, suddividiamo i pazienti in:

- Probabilità bassa 0-1
- Probabilità intermedia 2-3
- Probabilità alta >3

Esiste poi una versione semplificata in cui il paziente viene stratificato solamente in rischio non probabile o probabile di embolia polmonare se tale punteggio assume un valore maggiore di >4.

In alternativa allo score di Wells viene utilizzato il Geneva score. Tale score comprende otto variabili alle quali viene attribuito un punteggio:

- età superiore a 65 anni
- precedente profondo trombosi venosa o EP
- intervento chirurgico o frattura avvenuta entro 1 mese
- condizione neoplastica attiva
- dolore unilaterale agli arti inferiori
- emottisi
- frequenza cardiaca

Anche in questo caso i pazienti vengono stratificati in base al rischio di sviluppare embolia polmonare e infatti vengono considerati categoria a bassa probabilità (0–3 punti), a probabilità intermedia (4-10 punti) e ad alta probabilità (> 11 punti) [12]. A fronte di una simile performance diagnostica, lo score di Geneva riesce ad eseguire una predizione della probabilità pre-test adottando unicamente parametri obiettivi, perdendo cioè la componente soggettiva che rappresenta gran parte della capacità predittiva del rischio nello score di Wells.

Una volta definito il sospetto clinico, la conferma diagnostica avviene grazie all'ausilio di una serie di esami strumentali dirimenti.

L'elettrocardiogramma costituisce un elemento valutativo di base dei pazienti nei dipartimenti di urgenza. Sebbene questo esame sia gravato da una bassa sensibilità e specificità, esso risulta utile nel discernere le varie diagnosi differenziali relative al dolore toracico. I reperti più caratteristici di embolia polmonare all'elettrocardiogramma sono rappresentati da: inversione dell'onda T nelle derivazioni da V1 a V4; presenza di onda P polmonare; pattern tipico S1Q3T3. Altamente specifico risulta essere il quadro del blocco di branca destro di nuova insorgenza che, assieme a un quadro clinico suggestivo, aumenta le probabilità di trovarsi davanti a un quadro di embolia polmonare. Altri quadri elettrocardiografici possibili sono rappresentati dalle aritmie atriali tra cui la fibrillazione atriale è la più frequente [11]

L'analisi ecocardiografica durante una condizione di embolia polmonare acuta può essere utilizzata per valutare il sovraccarico di pressione nelle sezioni cardiache

destre. La dilatazione del ventricolo destro si dimostra in almeno il 25% dei pazienti con embolia polmonare e la sua individuazione è utile per la stratificazione del rischio di malattia. Reperti ecocardiografici basati sia su un alterato pattern di eiezione del ventricolo destro (segno 60-60), che su una ridotta contrattilità della parete libera del ventricolo destro rispetto all'apice ventricolare (segno di McConnell), possiedono un alto valore predittivo positivo per embolia polmonare, anche in presenza di una patologia cardiorespiratoria preesistente.^[13] La stima dell'escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspide (TAPSE) combinata con altri parametri quali VTI_{LVOT} e il rapporto TAPSE/PAPS permettono una maggior precisione per la stratificazione della prognosi.

In alcuni pazienti con sospetta embolia polmonare acuta, l'ecocardiografia rileva un aumento dello spessore del ventricolo destro con la presenza di un'alterata velocità del flusso tricuspide indice di un'insufficienza valvolare. La presenza di trombi mobili in atrio destro, ventricolo destro, o in arteria polmonare, sono rilevati mediante ecocardiografia transtoracica in meno del 4% dei pazienti con confermata embolia polmonare. Il loro riscontro permette di confermare la diagnosi di embolia polmonare e sono di solito associati a disfunzione ventricolare ed elevata mortalità precoce. Essi si presentano in genere allungati e sottili e devono essere trattati in maniera rapida e, se necessario, aggressiva, mediante l'utilizzo di farmaci fibrinolitici fino alla dissoluzione completa del trombo stesso. ^[14_15_16] Un ulteriore elemento da considerare in soggetti con forame ovale pervio e con embolia polmonare acuta massiva è la presenza dello shunt destra-sinistra che risulta essere un fattore di aumentata mortalità. ^[17] L'ecocardiografia è quindi un'indagine specifica ma scarsamente sensibile che non permette di escludere, qualora risultasse negativa, la presenza di embolia polmonare. Inoltre, la disfunzione del ventricolo destro evidenziata mediante questa metodica è di grande utilità clinica sia nella valutazione della severità di malattia che nella prognosi a lungo termine e soprattutto per la stratificazione del paziente.

Attraverso l'esame ultrasonografico si può identificare la trombosi venosa profonda, la cui evidenza aumenta in maniera critica la probabilità di embolia polmonare. Infatti con tale procedura è possibile valutare o la presenza di un trombo o un segno di ipocollassabilità della vena. Sfruttando l'effetto Doppler si possono rilevare modificazioni della velocità e direzione del flusso ematico e la visualizzazione di trombi nel circolo venoso profondo. La diagnosi ecografica di trombosi venosa profonda viene posta con la tecnica della compressione: la perdita della comprimibilità [18] associata all'assenza di segnali Doppler o con segnali doppler alterati. Nel dettaglio l'ecografia venosa compressiva (compression ultrasonography, CUS) mostra una sensibilità >90% per la trombosi venosa profonda ed una specificità del 95%. La CUS è in grado di evidenziare una trombosi nel 30-50% dei pazienti con embolia polmonare; inoltre, il riscontro di trombosi nei pazienti con sospetta embolia è di per sé sufficiente per legittimare il trattamento anticoagulante. [19-20]

L'esame radiografico non viene più considerato come esame di scelta in quanto non ha una specificità alta e risulta utile in questo setting esclusivamente nella diagnosi differenziale del dolore toracico. L'introduzione della tecnologia TC spirale ha notevolmente modificato la possibilità di visualizzazione non invasiva delle arterie polmonari fornendo una visione diretta delle anomalie vascolari e la dimostrazione di eventuali depositi trombotici endoluminali [21]. Il volume polmonare analizzato dovrebbe essere compreso tra la sommità dell'arco aortico e la cupola diaframmatica, in modo tale da includere anche i vasi subsegmentari. La TC spirale permette la visualizzazione diretta di eventuali emboli all'interno delle arterie polmonari come aree di minor riempimento all'interno del vaso, oppure come difetti completi di riempimento che lasciano la porzione distale del vaso totalmente non opacizzata. La TC multi-detettore, permette una migliore identificazione dei trombi periferici, aumentando la capacità diagnostica della metodica: riesce infatti a individuare trombi endoluminali sino alla IV-V ed anche VI diramazione arteriosa polmonare[22].

L'angiografia polmonare tomografica computerizzata (CTPA) rappresenta il gold standard per la diagnosi di EP, perché permette un'adeguata visualizzazione delle arterie polmonari fino, almeno, al livello segmentale. I criteri diagnostici CTPA per l'embolia polmonare acuta includono:

- Occlusione arteriosa con mancata visualizzazione dell'intero lume del vaso, a causa di un ampio difetto di riempimento. L'arteria può apparire allargata rispetto ai vasi adiacenti.
- Un difetto di riempimento centrale in un vaso, circondato da materiale di contrasto. Esso può produrre il segno "polo mint" quando le immagini sono acquisite perpendicolarmente all'asse lungo del vaso, o il segno del "binario ferroviario" quando le immagini sono acquisite parallelamente all'asse lungo del vaso
- Un difetto di riempimento intraluminale periferico che forma angoli acuti con la parete arteriosa

Un ulteriore strumento diagnostico è rappresentato dalla scintigrafia polmonare. Questa è una metodica non invasiva, di basso costo e largamente disponibile, che viene effettuata tramite l'iniezione endovenosa di macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc . Queste particelle possiedono un diametro che varia tra i 15 e i 70 μm , esse vanno ad incunearsi nelle arteriole precapillari polmonari fornendo così una mappa della circolazione polmonare. L'utilizzo della scintigrafia polmonare da perfusione come metodica diagnostica d'urgenza, presenta caratteristiche di sicurezza, semplicità e rapidità di esecuzione. Oltre ai test di imaging per la corretta valutazione diagnostica dell'embolia polmonare possono essere utilizzati test laboratoristici. Tra questi la concentrazione dei D-Dimeri è un esame fondamentale per escludere la patologia. Infatti secondo l'algoritmo "YEARS" l'embolia polmonare viene esclusa nei pazienti in assenza di una clinica positiva e livelli di D-dimero <1000 ng/mL, o in pazienti con uno o più elementi clinici e livelli di D-dimero <500 ng/mL. [23] Nella restante parte dei casi, ogni qualvolta ci troviamo un paziente con valori di D-dimero elevato, soprattutto con un forte sospetto preclinico o con una sintomatologia

tipica, si procederà con la valutazione di test di imaging per la conferma diagnostica dell'embolia.

Insieme alla valutazione dei D-Dimeri altro parametro da considerare è il dosaggio della troponina. L'incremento della troponina cardiaca, soprattutto l'innalzamento della troponina T ad alta specificità (hsTnT), è importante predittore di morte precoce nei pazienti con emodinamica stabile. [24] I cut-off della troponina da considerare sono superiori a 45 pg/ml nei pazienti anziani con età superiore a 75 anni con sospetto di embolia polmonare acuta. Per i pazienti che hanno un'età <75 anni si considera un valore di cut-off di hsTnT >14 pg/ml. Pertanto un approccio basato sull'analisi dell'sPESI, il valore di hsTnT, il valore del D-dimero e le evidenze ecocardiografiche di disfunzione del ventricolo destro, identificano i pazienti con un più alto rischio di un esito avverso a 30 giorni e che richiedono il monitoraggio e una terapia di riperfusione precoce. [25]

Considerando la dilatazione del ventricolo destro che si genera in corso di embolia, un ulteriore parametro da tenere in considerazione è il valore dell'NT-proBNP ovvero un complesso proteico che si libera dal miocardio in concomitanza della dilatazione ventricolare. Il cut-off da valutare per prevedere l'outcome di risposta del paziente alla terapia è 500 pg/ml[26]. Se superiore a tale valore il paziente avrà una risposta alla terapia inferiore rispetto a pazienti con un cut-off normale. È emerso un parametro di sofferenza ventricolare che si è rivelato efficace nell'identificazione precoce dell'embolia polmonare; nel dettaglio si tratta del fattore di differenziazione della crescita 15 (GDF-15) una citochina prodotta nel cuore dopo ischemia o sovraccarico di pressione. In particolare, la probabilità di una prognosi avversa è tanto maggiore quanto più sono elevati i valori di GDF-15 che vengono associati con i valori cTnT o NT-proBNP. Tale combinazione risulta essere un utile strumento per la stratificazione del rischio quando unito all'ecocardiografia. A questo proposito le informazioni aggiunte da GDF-15 nei pazienti con evidenza di disfunzione del ventricolo destro sembrano avere una specificità superiore a quella dei soli biomarcatori cTnT o NT-proBNP. Per avere una misurazione significativa, il cutoff è di 4.600 ng/L. [27]

Infine a completamento del quadro laboratoristico è opportuno eseguire un'emogasanalisi per rilevare i valori di PH, pressione parziale di ossigeno e pressione parziale di CO₂. Questi parametri sono fondamentali per valutare la condizione di ipo o ipercapnia e per capire se è presente una condizione metabolismo anaerobio con incremento dei lattati.

DEFINIZIONE DELLA SEVERITA' CLINICA

La definizione del rischio di mortalità dei pazienti con embolia polmonare è necessaria al fine di determinare l'approccio terapeutico più appropriato. La stratificazione iniziale del rischio viene effettuata grazie alla valutazione dei sintomi clinici con particolare riguardo ai segni di instabilità emodinamica, che indicano un alto rischio di morte precoce. Se da una parte i pazienti con instabilità emodinamica si caratterizzano per un elevato rischio di mortalità, per i pazienti con embolia polmonare senza segni di instabilità emodinamica un'ulteriore stratificazione del rischio richiede la valutazione di una serie di indicatori prognostici:

- indicatori clinici, di imaging e di laboratorio della gravità dell'EP, per lo più legati alla presenza di disfunzione ventricolare destra;
- presenza di comorbidità e di qualsiasi altra condizione aggravante che possa influire negativamente sulla prognosi.

I criteri di imaging utili per la stratificazione sono rappresentati da:

- valutazione tomografica (TC)
- valutazione ecocardiografica

ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia assume un ruolo centrale per la stratificazione del rischio del paziente. Nelle proiezioni che vengono tipicamente utilizzate nel setting di emergenza, quali 4 camere, 2 camere, parasternale asse corto e subocostale, si possono apprezzare dei segni ecocardiografici suggestivi di embolia polmonare come evidenziato in Figura 2.

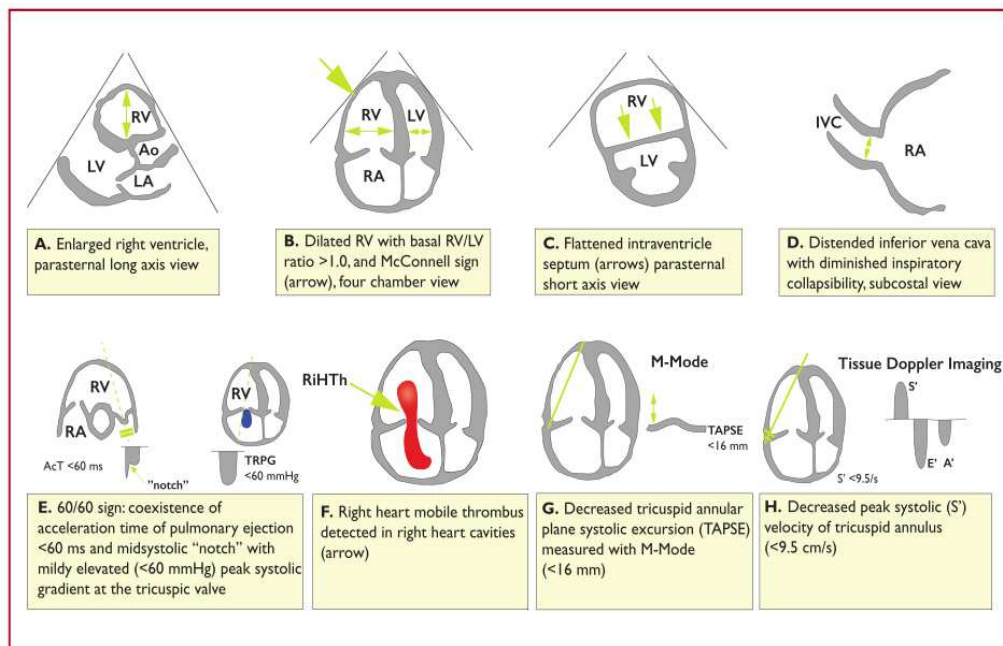


Figura 2: Rappresentazione grafica dei parametri ecocardiografici transtoracici nella valutazione del sovraccarico di pressione del ventricolo destro. A' = velocità di picco diastolico tardivo (durante la contrazione atriale) dell'anulus tricuspide mediante imaging doppler tissutale; AcT= tempo di accelerazione doppler dell'efflusso ventricolare destro; Ao= aorta; E' = velocità di picco diastolico precoce dell'anulus tricuspidalico mediante imaging Doppler; IVC= vena cava inferiore; LA= atrio sinistro; LV= ventricolo sinistro; RA= atrio destro; RiHTh= trombo (o trombi) cardiaco destro; RV= ventricolo destro/ventricolare; S' = velocità sistolica di picco dell'anulus tricuspidalico mediante imaging Doppler tissutale; TAPSE= escursione sistolica del piano anulare tricuspidalico; TRPG= gradiente sistolico di picco della valvola tricuspide. [11]

Nello studio per embolia polmonare risulta fondamentale la valutazione sia del ventricolo destro che del ventricolo sinistro. Le caratteristiche geometriche del ventricolo destro sono variabili e non sempre identificabili in una forma geometrica univocamente determinata, al contrario del ventricolo sinistro dove è più facile definire le caratteristiche morfologiche. [28] I diametri ventricolari destro e sinistro sono misurati in proiezione apicale a quattro camere. La dilatazione del ventricolo destro si evidenzia in più del 25% dei pazienti con embolia. [29] È diagnostico l'allargamento del ventricolo destro quando il diametro basale a quattro camere quando ha una dimensione > 42 mm.

In aggiunta ai diametri è di notevole interesse la valutazione del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) che diventa significativo quando si presenta di dimensioni aumentate a livello valvolare aortico > 3,0 cm e valvolare polmonare > 2,3 cm [30]

Sempre nella proiezione in 4 camere è possibile definire il segno di McConnell. Questo segno è molto significativo perché mostra la compromissione della parete ventricolare destra, media e basale, che risulta ipo o acinetica, associata a un movimento della parete apicale apparentemente normale o ipercinetico. [28] Nella medesima proiezione è misurabile il rapporto tra il diametro del ventricolo destro e del ventricolo sinistro (RV/LV) misurato in telediastole. Quando il rapporto è > 0,9 è indicativo di un sovraccarico del ventricolo destro in quanto è dovuto sia alla dilatazione del ventricolo destro sia allo spostamento del setto interventricolare dal ventricolo destro al ventricolo sinistro. [31].

Nella proiezione parasternale asse corto un segno importante da valutare è l'appiattimento del setto interventricolare, definito come una depressione verso il ventricolo sinistro del setto interventricolare che appare rettilineo e ipomobile. [28] Passando in proiezione subcostale è possibile apprezzare il ridotto collasso della vena cava inferiore durante l'atto respiratorio.

Con l'utilizzo del doppler è identificabile un segno con un'elevata specificità detto detto 60/60. Tale alterazione consiste nella contemporanea riduzione della

velocità di eiezione dell'arteria polmonare, al di sotto di 60 msec, rapportata con la velocità di decelerazione in mesosistole detta notch misurata a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro.[²⁸]

Dato che la contrazione del ventricolo destro si verifica principalmente sul piano longitudinale, tale condizione fisiologica rende la valutazione dell'escursione sistolica del piano anulare tricuspide (TAPSE) un metodo adatto per studiare la funzione sistolica del ventricolo destro. La TAPSE viene eseguita sfruttando la proiezione in finestra apicale a quattro camere (A4C) utilizzando la modalità M-mode attraverso l'anulus tricuspidalico. Questa viene attualmente raccomandata come uno degli strumenti per valutare la funzionalità ventricolare destra. [³²]. La TAPSE è strettamente correlata alla frazione di eiezione del ventricolo destro e ha dimostrato essere facile da eseguire, accurata, riproducibile con poche variazioni inter-osservatore [³³⁻³²]. È un marker prognostico sfruttato soprattutto nella valutazione dei pazienti critici e in patologie tra cui, oltre all'embolia polmonare, l'infarto del miocardio inferiore, la sindrome da distress respiratorio acuto e in tutte le condizioni di aumento delle pressioni polmonari che portano ad un sovraccarico del ventricolo destro. Una TAPSE > 16 mm è considerata come valore fisiologico; valori <16 mm sono indicativi di una ridotta funzione sistolica del ventricolo destro. Nei pazienti critici la proiezione sottocostale è più facile da ottenere rispetto a quella a 4 camere e con tale proiezione si ottiene una più efficace determinazione dell'annulus tricuspidalico [³⁴]. La TAPSE sottocostale risulta essere un metodo alternativo per valutare la disfunzione del ventricolo destro nel paziente critico se la tradizionale visualizzazione A4C non è attuabile.

Un ulteriore parametro da valutare in pazienti con sospetto di embolia polmonare è dato dal rapporto tra l'escursione sistolica del piano anulare tricuspide e la pressione arteriosa sistolica in arteria polmonare (TAPSE/PAPs) che viene definito come indice di accorciamento del ventricolo destro lungo l'asse longitudinale, ed è stato introdotto come una misurazione indiretta non invasiva della funzione contrattile del ventricolo destro. Il rapporto TAPSE/PAPs è un importante parametro clinico e prognostico in pazienti con insufficienza cardiaca con e senza

ipertensione polmonare, ed è un predittore indipendente per identificare le alterazioni ventricolari destre.^[35] Per calcolare la PAPs viene utilizzata la velocità di picco del getto di rigurgito tricuspide sfruttando l'equazione di Bernulli, aggiungendo successivamente la pressione atriale destra (stimato dal collasso inspiratorio e dal diametro della vena cava inferiore) ^[34].

Durante l'esame ecocardiografico è necessario anche valutare la funzionalità del ventricolo sinistro in quanto da un punto di vista fisiopatologico tanto più precocemente viene identificata la disfunzione ventricolare sinistra tanto più si eviterà che il paziente entri nella spirale che conduce allo shock cardiogeno. Un parametro fondamentale per valutare la funzionalità ventricolare sinistra è l'integrale velocità-tempo del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT VTI) il quale rappresenta una misura della funzione sistolica cardiaca e della gittata cardiaca.^[36] È noto che i pazienti con bassa gittata cardiaca abbiano una scarsa perfusione d'organo che conduce verso una condizione di shock. Pertanto, un LVOT VTI estremamente basso è un predittore di mortalità. ^[36] Calcolando LVOT VTI attraverso l'ecocardiografia è possibile ottenere lo stroke volume (SV) o gittata cardiaca. LVOT VTI è ottenuto utilizzando Doppler a onde pulsate (PWD), in visione apicale a cinque o tre camere tracciando l'envelope dello spettro Doppler del flusso LVOT con il volume dell'LVOT, misurato a circa 1 cm di distanza dalla valvola aortica. Come valori assoluti, ^[37] è stato dimostrato che quando la FC rientra nel range di normalità, i valori di LVOT VTI sono di circa 20 ± 3 cm (17–23 cm); questo indica una normale gittata cardiaca. Se durante l'esame il paziente risulta bradicardico i valori LVOT VTI devono essere superiori a 18 cm

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La CTPA permette anche di studiare le anomalie morfologiche del ventricolo destro, come:

- Dilatazione e deformazione del RV (la cavità ventricolare destra appare più grande della cavità ventricolare sinistra sull'asse corto, quindi rapporto RV/LV > 1);
- Reflusso di materiale di contrasto nelle vene epatiche;
- Deviazione del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro;

Questi risultati sono importanti perché la presenza di questi segni è associata ad un alto rischio di morte e di collasso emodinamico; quindi, il riconoscimento precoce dei segni di insufficienza ventricolare destra permette di attuare la stratificazione più corretta del paziente.

ALTRI MARKERS PROGNOSTICI

In aggiunta all'imaging di fondamentale importanza risultano essere gli esami di laboratorio. Considerando che nella fisiopatologia vi è un'alterazione tra domanda e offerta di ossigeno, quello che si osserva è una condizione di ischemia, la quale può portare ad un incremento delle concentrazioni di troponina plasmatica. L'aumento dei livelli circolanti di troponina cardiache ha una specificità relativamente bassa. Tuttavia, se interpretati in combinazione con i risultati clinici e di imaging, possono migliorare l'identificazione di un elevato rischio legato all'EP e l'ulteriore stratificazione prognostica di tali pazienti. I cut-off della troponina quando superiori a 45 pg-mL⁻¹ depongono per una prognosi peggiore dell'embolia. Durante l'evento embolico il sovraccarico di pressione del ventricolo destro dovuto all'EP acuta è associato a un aumento della tensione miocardica, che porta al rilascio di peptide natriuretico di tipo B (BNP) e N-terminale (NT)-proBNP. Pertanto, i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici riflettono la gravità della disfunzione del ventricolo destro ed indirettamente della compromissione emodinamica legata all'insufficienza cardiaca. [38] il cut-off da considerare di NT-proBNP è >600 pg/mL che se combinato con l'aumento della troponina, caratterizza un aumento della mortalità. Tra gli scores clinici che integrano la

gravità dell'EP e le comorbidità, il Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) è quello maggiormente utilizzato nella pratica clinica. [39] La forza principale del PESI risiede nell'identificazione della mortalità dei pazienti a 30 giorni dall'evento embolico. Data la complessità del PESI originale, che comprende 11 variabili, è stata sviluppata e validata una versione semplificata (sPESI).

Parameter	Original version ²²⁶	Simplified version ²²⁹
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)
Male sex	+10 points	—
Cancer	+30 points	1 point
Chronic heart failure	+10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+10 points	
Pulse rate \geq 110 b.p.m.	+20 points	1 point
Systolic BP <100 mmHg	+30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per min	+20 points	—
Temperature <36°C	+20 points	—
Altered mental status	+60 points	—
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point
Risk strata ^a		
	Class I: \leq65 points very low 30 day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)	0 points = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)
	Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	\geq1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)

Figura 3: Indice di gravità dell'embolia polmonare originale e semplificato (PESI)[11]

In tale test (figura 3) vengono considerate diverse variabili quali:

- Età,
- Storia di cancro
- Storia di malattia cardiopolmonare cronica
- Frequenza cardiaca, bpm
- PA sistolica, mmHg
- Saturazione di O₂

Una volta calcolato il PESI, al paziente sarà attribuito un punteggio e, in base a questo, sarà inserito in una classe. Ad ognuna di queste, corrisponderà un rischio di mortalità via via crescente passando dall'1,6 % in classe 1, equivalente ad un PESI <65, al 24,6%, in classe 5, dove i pazienti hanno un PESI superiore a 125. Nel PESI semplificato con un punteggio maggiore di 1 la mortalità a 30 giorni si attesta al 10,9%. Tuttavia una percentuale di pazienti con PESI score basso (categoria I-III) mostrano una *right ventricle dysfunction* all'ecocardiografia: è stato recentemente dimostrato che questi pazienti "discrepanti" hanno comunque una prognosi peggiore, che si attesta sul rischio "intermediate-high", suggerendo una potenzialità dell'ecocardiografia di riclassificare la prognosi del paziente con embolia polmonare.

Early mortality risk		Indicators of risk			
		Haemodynamic instability ^a	Clinical parameters of PE severity and/or comorbidity: PESI class III-V or sPESI ≥ 1	RV dysfunction on TTE or CTPA ^b	Elevated cardiac troponin levels ^c
High		+	(+) ^d	+	(+)
Intermediate	Intermediate-high	-	+ ^e	+	+
	Intermediate-low	-	+ ^e	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assesment optional; if assessed, negative

Figura 4: Classificazione della gravità dell'embolia polmonare e del rischio di morte precoce (in ospedale o a 30 giorni).

- Una delle seguenti presentazioni cliniche: arresto cardiaco, shock ostruttivo (pressione sistolica < 90 mmHg o necessità di vasopressori per raggiungere una pressione > 90 mmHg nonostante un adeguato stato di riempimento, in combinazione con ipoperfusione degli organi terminali), o ipotensione persistente (pressione sistolica < 90 mmHg o calo della pressione sistolica ≥ 40 mmHg per > 15 min, non causata da aritmia di nuova insorgenza, ipovolemia o sepsi)
- I risultati di imaging (TTE o CTPA) rilevanti dal punto di vista prognostico nei pazienti con embolia polmonare acuta e i corrispondenti livelli di cut-off sono presentati graficamente nella Figura.
- L'innalzamento di altri biomarcatori di laboratorio, come NT-proBNP > 600 ng/L, H-FABP > 6 ng/mL o copeptina > 24 pmol/L, può fornire ulteriori informazioni prognostiche.
- L'instabilità emodinamica, combinata con la conferma della PE alla CTPA e/o con l'evidenza di disfunzione del RV alla TTE, è sufficiente per classificare un paziente nella categoria della embolia polmonare ad alto rischio
- Possono essere presenti segni di disfunzione RV alla TTE (o alla CTPA) o livelli elevati di biomarcatori cardiaci, nonostante un PESI calcolato pari a I-II o un sPESI pari a 0. In questi casi, non è necessaria la misurazione delle troponine o di altri biomarcatori cardiaci. [11]

Come evidenziato dalla Figura 4 combinando parametri clinici, di imaging e di laboratorio si possono stratificare i pazienti nelle varie categorie di rischio. Gli indicatori che vengono valutati sono:

- stabilità emodinamica,
- parametri clinici di severità e comorbidità (PESI III-V) o s-PESI > 1
- disfunzione ventricolare destra valutata attraverso TTE o CTPA
- livelli ematici di troponina cardiaca.

In base alla presenza di questi quattro elementi il paziente viene suddiviso in 4 categorie: rischio alto in cui è presente instabilità emodinamica e disfunzione ventricolare destra; rischio intermedio ulteriormente suddiviso in rischio intermedio alto in cui sono presenti tutti gli indicatori eccetto l'instabilità emodinamica e rischio intermedio basso valutato in base alla presenza dei sintomi

con la presenza o meno di alterazioni all'imaging o laboratoristiche; rischio basso dove il paziente può presentarsi come paucisintomatico.

La valutazione del rischio inizia nel momento del sospetto della malattia e dell'avvio dell'iter diagnostico. In questa fase è fondamentale discriminare i pazienti con sospetta embolia polmonare ad alto rischio, da quelli con embolia polmonare a rischio intermedio o a rischio basso. Il primo step è quello di andare a valutare la condizione di instabilità emodinamica viene definita da:

- arresto cardiaco
- pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o pressione sistolica maggiore di 90 mmHg ma che necessita di farmaci vasopressori, oppure da ipoperfusione d'organo espressa dall'obnubilamento del sensorio, dall'oliguria e dall'aumento dei lattati
- persistente ipotensione definita da una pressione inferiore a 90 mmHg o da un calo maggiore di 40 mmHg della durata maggiore di 15 minuti. [11]

La presenza di un'alterazione emodinamica è una discriminante fondamentale per categorizzare il paziente in una forma ad alto rischio, poiché i pazienti che si presentano con un'alterazione emodinamica sono pazienti che hanno una mortalità molto elevata se non trattata in maniera tempestiva. In questo caso si procederà immediatamente con la terapia fibrinolitica senza ulteriori test diagnostici.

In assenza di instabilità emodinamica, si raccomanda un'ulteriore stratificazione in rischio intermedio, alto o basso, o rischio basso, classificazione che condiziona la scelta successiva del trattamento.

In aggiunta ai parametri clinici ed emodinamici, per stratificare ulteriormente questa categoria di pazienti, coloro che mostrano la contemporanea disfunzione ventricolare destra, evidenziata all'ecocardiografia o alla CTPA, e contemporaneamente livelli di biomarker cardiaci elevati, in particolare la troponina cardiaca, sono classificati nella categoria a rischio intermedio-alto. In questi casi si raccomanda un attento monitoraggio e l'ospedalizzazione precoce

del paziente per valutare tempestivamente un possibile aggravamento del quadro con forme di scompenso o di un collasso emodinamico e, di conseguenza, la necessità di una terapia riperfusiva immediata. I pazienti in cui la funzione ventricolare destra appare normale all'ecocardiografia o CTPA, e/o che hanno livelli normali di biomarcatori cardiaci, appartengono alla categoria di rischio intermedio-basso e in questo caso l'approccio terapeutico sarà o di somministrazione di anticoagulante, oppure la dimissione del paziente quando siamo effettivamente nelle forme a basso rischio.

TERAPIA

La terapia dell'embolia polmonare è finalizzata a supportare le funzioni vitali, con particolare riguardo alla funzione cardiorespiratoria, e a favorire la risoluzione della condizione trombotica sottostante attraverso la somministrazione di terapia anticoagulante o fibrinolitica. La compromissione della funzione respiratoria, che si manifesta attraverso l'ipossiemia, rappresenta una delle conseguenze più gravi dell'embolia polmonare ed è dovuta ad uno squilibrio tra ventilazione e perfusione. A tale proposito, laddove fosse rilevata una $SO_2 < 90\%$, risulterebbe indicata la somministrazione di ossigeno supplementare; peraltro, allorché la semplice supplementazione di ossigeno non fosse sufficiente a raggiungere la saturazione target, abbiamo a disposizione ulteriori strumenti di supporto respiratorio quali cui l'ossigeno ad alti flussi (ad es. una cannula nasale ad alto flusso) [38] e la ventilazione meccanica (non invasiva o invasiva). L'insufficienza ventricolare destra acuta con conseguente bassa gittata sistemica è la principale causa di morte nei pazienti con embolia polmonare. Questa condizione è reversibile attraverso la correzione di tre meccanismi fondamentali:

- Ripristino dello stato volemico ed ottimizzazione delle forze di Frank-Starling, obiettivo che in genere viene raggiunto attraverso la somministrazione di un

carico adeguato di liquidi cristalloidi isotonici (es. soluzione fisiologica 0,9% o Ringer lattato)[⁴⁰]

- Correzione dell'insufficienza cardiaca con la somministrazione di farmaci inotropi positivi e vasopressori quali, ad esempio, la dobutamina o la noradrenalina, che tuttavia viene riservato ai pazienti non responsivi al carico di liquidi.[⁴¹]
- Nei pazienti con EP ad alto rischio e instabilità emodinamica si può procedere con l'utilizzo di strategie di supporto invasivo quale l'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation). È stato utilizzato in situazioni critiche anche il sistema Impella. [⁴⁰]

La terapia medica prevede l'utilizzo di farmaci con attività anticoagulante e, in condizione di estrema instabilità emodinamica, l'utilizzo di farmaci fibrinolitici al fine di sciogliere completamente il trombo e ripristinare la normale funzionalità cardio-polmonare.

Nel dettaglio i farmaci anticoagulanti utilizzati sono:

- eparine non frazionate (UnFractionated Heparine – UFH);
- eparine a basso peso molecolare (Low Molecular Weight Heparine – LMWH) e fondaparinux;
- anticoagulanti orali: inibitori della vitamina K (wafarin) e NOAC (Novel Oral AntiCoagulant), fra cui:
 - dabigatran (inibitore del fattore IIa),
 - rivaroxaban, apixaban e edoxaban (inibitori del fattore Xa).

La terapia gold-standard per l'embolia polmonare con instabilità emodinamica è rappresentata dalla fibrinolisi sistemica. Questa riduce l'entità della ostruzione polmonare, la pressione arteriosa polmonare (PAP) e le resistenze vascolari polmonari (PVR); questi miglioramenti sono accompagnati da una riduzione della dilatazione del ventricolo destro visibili all'ecocardiografia. I farmaci più utilizzati in questa condizione sono:

- RtPA: farmaci come Alteplase, Monteplase e Tenecteplase, che agiscono come attivatori del plasminogeno tissutale ricombinante, che simulano l'azione dell'attivatore tissutale del plasminogeno tPA (attivatore del plasminogeno tissutale)
- Urochinasi: attivatore del plasminogeno (uPA).
- Streptochinasi

L'urokinasi e la streptochinasi, tuttavia, è ad oggi pressochè abbandonato per lo scarso rapporto rischio-beneficio di tali farmaci.

L'EMBOLIA POLMONARE A RISCHIO INTERMEDIO: PROBLEMATICHE DI STRATIFICAZIONE CLINICA E PROGNOSTICA

I dati in letteratura relativi alla ulteriore definizione del rischio dell'embolia polmonare già definita come a rischio intermedio (IR-PE) sono scarsi. Non è ancora stato dimostrato se l'ecocardiografia transtoracica possa essere utile per valutare ulteriormente il rischio di morte in questo tipo di pazienti. Come detto sopra, la stratificazione iniziale del rischio si basa sulla rilevazione precoce di segni clinici e sintomi di instabilità emodinamica [42]. I pazienti con insufficienza del ventricolo destro (RV) clinicamente evidente, shock cardiogeno o ipotensione persistente alla presentazione devono essere prontamente indirizzati a un trattamento di riperfusione urgente con trombolisi sistemica o, in alternativa, con tecniche chirurgiche o catetere-dirette. Nei pazienti che si presentano con un quadro emodinamicamente stabile l'ulteriore stratificazione del rischio richiede la valutazione di parametri clinici, di laboratorio e di imaging, per lo più correlati alla presenza di disfunzione del ventricolo destro (RVD). La necessità della ulteriore stratificazione nel rischio intermedio deriva dall'importanza di stabilire se i pazienti in questa categoria di rischio debbano essere sottoposti o meno a trattamento fibrinolitico. Infatti una fibrinolisi tempestiva riduce da un lato il rischio di scompenso emodinamico o di morte, ma dall'altro è associata a un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore. A fronte di ciò i pazienti a rischio intermedio vengono stratificati in una sottocategoria denominata "categoria a rischio intermedio-alto", in base alla presenza di disfunzione del ventricolo destro e di livelli elevati di troponina cardiaca.

Il principale problema riscontrato in questo tipo di pazienti deriva dal fatto che considerando la forma complessa e non regolare del ventricolo destro persistono diverse perplessità sulla corretta definizione di disfunzione ventricolare destra, [43]. Inoltre, manca ancora una definizione univoca e standardizzata di disfunzione ventricolare destra che utilizzi parametri riproducibili e affidabili in grado di

identificare facilmente i pazienti che necessitano di un trattamento più aggressivo [44]. Esiste poi una significativa eterogeneità sia nel cut-off che nelle performance prognostiche dei singoli parametri che definiscono la disfunzione ventricolare destra [45]: il brusco aumento del postcarico del ventricolo destro durante l'embolia polmonare acuta può infine tradursi in un'alterazione del riempimento del ventricolo sinistro (LV) con una riduzione finale della gittata cardiaca (CO) e della perfusione tissutale. In tale condizione, in letteratura non è mai stato valutato se i segni di un alterato riempimento del ventricolo sinistro e di conseguenza di una ridotta gittata cardiaca, siano associati ad un esito sfavorevole nei pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio. Infatti l'identificazione di parametri alterati a carico del ventricolo sinistro potrebbe inquadrare nei pazienti a rischio intermedio un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di sviluppare un'instabilità emodinamica, meritevole di un approccio medico più intensivo. Lo scopo è quindi quello di indagare il potere predittivo di diversi parametri ecocardiografici della funzione ventricolare destra e sinistra in pazienti con PE a rischio intermedio.

Nel dettaglio i soggetti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto presentano parametri alla tac ed ecocardiografici a livello ventricolare destro, peggiori rispetto a quelli dell'embolia polmonare a rischio intermedio-basso.

L'aumento delle dimensioni della camera atriale destra (RAE) è più frequente nei pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto. Sempre in questi pazienti è valutabile un aumento di dimensioni della camera ventricolare destra e una dimensione ridotta della camera ventricolare sinistra, indipendentemente dalla tecnica di imaging impiegata. I pazienti con rischio intermedio-alto hanno mostrato dimensioni ventricolari sinistre di fine diastole più piccole rispetto ai pazienti a rischio intermedio-basso. Tra queste quelle più significative sono:

- Il diametro di fine diastole ventricolare sinistro LV-EDD < 43 cm
- Il volume fine-diastole indicizzato del ventricolo sinistro, iLV-EDV.

Nei pazienti invece a rischio intermedio basso sono stati valutati ed identificati parametri SVi e VTI_{LVOT} più elevati. Tra i vari parametri ecocardiografici, nei pazienti a rischio intermedio-alto, un parametro predittivo di morte è rappresentato dall'indice di stroke volume (dSVi) che se patologico identificava i pazienti a più alto rischio di morte rispetto ai pazienti con dSVi normale che invece avevano un rischio di morte significativamente inferiore. Tale differenza non è stata osservata nei pazienti con rischio intermedio basso. Ciò che potrebbe risultare significativo è che tra i pazienti a rischio intermedio-alto, l' VTI_{LVOT} patologico è associato a un rischio di morte significativamente più elevato rispetto a un VTI_{LVOT} normale. Tale parametro VTI_{LVOT} valutato nel gruppo di pazienti a rischio intermedio-basso è un significativo predittore di morte. Infine anche il rapporto tra e TAPSE/PAPs ha mostrato presentazioni simili. Infatti nel gruppo a rischio intermedio-alto, un dTAPSE/PAPs patologico era associato a un rischio di morte più elevato rispetto a un dTAPSE/PAPs normale.

Nel gruppo a rischio intermedio-basso, invece, un dTAPSE/PAPs patologico non era significativamente associato a un aumento del rischio di morte rispetto a un dTAPSE/PAPs normale.

INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

L'embolia polmonare rappresenta una condizione clinica grave, soprattutto quando viene diagnosticata in modo errato e non trattata, poiché può portare a un tasso di mortalità fino al 30% [46]. Tuttavia sappiamo che il tasso di mortalità scende all'8% con una diagnosi e un trattamento appropriati [46]. Pertanto, la stratificazione del rischio di embolia polmonare è obbligatoria per stabilire il trattamento appropriato dei pazienti. Secondo le linee guida, la stratificazione iniziale del rischio si basa sul rilevamento precoce di segni clinici e sintomi di instabilità emodinamica [47]. Le linee guida raccomandano di stratificare ulteriormente i pazienti a rischio intermedio in una sottocategoria denominata "categoria a rischio intermedio-alto", in base alla presenza di disfunzione ventricolare destra e di livelli elevati di troponina cardiaca. Questi pazienti devono essere ricoverati e monitorati attentamente per eseguire, se necessario, una trombolisi di salvataggio [43]. Come sottolineato in precedenza persistono diverse perplessità sulla corretta definizione di RVD, considerando la forma complessa e non regolare del ventricolo destro [43]. Inoltre, manca ancora una definizione univoca e standardizzata di RVD che utilizzi parametri riproducibili e affidabili in grado di identificare facilmente i pazienti che necessitano di un trattamento più aggressivo [44]. Inoltre, esiste una significativa eterogeneità sia nel cut-off che nelle performance prognostiche dei singoli parametri che definiscono la RVD [45]. L'eventuale identificazione di parametri associati a una prognosi peggiore tra i pazienti con PE a rischio intermedio può essere di estrema importanza, in quanto potrebbe delineare un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di sviluppare un'instabilità emodinamica pericolosa per la vita, meritevole di un approccio medico più intensivo. Lo scopo del presente studio è stato quello di indagare il potere predittivo di diversi parametri ecocardiografici della funzione ventricolare destra e sinistra in una coorte di pazienti con PE a rischio intermedio.

METODI

Sono stati arruolati pazienti emodinamicamente stabili ricoverati per embolia polmonare a rischio intermedio in un centro regionale di terzo livello (Dipartimento di Medicina Interna e Subintensiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona, Italia) dal 01/01/2008 al 12/12/2018. L'embolia polmonare è stata diagnosticata in tutti i pazienti attraverso l'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA).

In tale valutazione sono stati esclusi i pazienti

- (i) con diagnosi di embolia polmonare senza CTPA,
- (ii) a basso rischio di embolia polmonare,
- (iii) valutati con ecocardiografia 36 ore dopo il ricovero,
- (iv) con dati ecocardiografici incompleti,
- (v) con shock emodinamico al momento del ricovero
- (vi) con una frazione d'eiezione ridotta (< 50%) o una cardiomiopatia dilatativa,
- (vii) erano affetti da malattie croniche del ventricolo destro,
- (viii) erano affetti da un precedente infarto miocardico.

I livelli di troponina I (TnI) nel siero sono stati misurati con il test Siemens Dimension Vista Cardiac.

L'embolia polmonare a rischio intermedio è stata definita secondo le linee guida ESC/ERS come:

- indice di severità dell'embolia polmonare (PESI) di classe III-V o un PESI semplificato (sPESI) ≥ 1 e concomitante
- disfunzione ventricolare destra (RVD) definita secondo i criteri PEITHO: Secondo questo studio [48] la RVD viene confermata se viene riscontrato almeno uno dei seguenti criteri ecocardiografici:
 - tratto di efflusso diastolico del RV (RVOTd) > 30 mm (proiezione in parasternale ad asse lungo),

- diametro di fine diastole diastolico del rapporto tra ventricolo destro e ventricolo sinistro (RV/LV) $> 0,9$ mm (proiezione in apicale a 4 camere).
- ipocinesia della parete libera del RV,
- velocità di rigurgito tricuspideale (TRV) $> 2,6$ m/s
- rapporto del diametro RV/LV CTPA $> 0,9$.

I pazienti sono stati ulteriormente stratificati in: rischio intermedio-alto o intermedio-basso in base alla presenza di un aumento dei livelli sierici di TnI superiore al 99° percentile.

MISURAZIONI

Per ogni paziente sono state raccolte:

età	frequenza respiratoria (RR),
sexo	temperatura corporea (Tc),
altezza,	stato mentale alterato
peso,	saturazione dell'ossigeno (SpO2),
superficie corporea (BSA),	troponina I (TnI)
frequenza cardiaca (HR),	neoplasia attiva
pressione arteriosa sistolica (SBP),	storia di insufficienza cardiaca (HF)
malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO).	

Tabella 2: variabili considerate per ogni paziente

Per ciò che concerne i vari punteggi utilizzati per la stratificazione sono stati calcolati:

- il punteggio PESI (PESI),
- la classe PESI (PESic)
- il punteggio BOVA (BOVAs) secondo le definizioni correnti [11]

L'indice di shock (SI) è stato definito come rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica HR/SBP cut-off derivato dalla letteratura di 0,9 [49].

Le immagini considerate alla CTPA sono:

- Diametro ventricolo destro (CT-RV),
- Diametro ventricolo sinistro (CT-LV),
- Rapporto ventricolo destro/ ventricolo sinistro CT-RV/LV [50].

VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA

Tutti i pazienti sono stati valutati con un sistema ecografico Philips HD-7 con una sonda cardiaca da 3,5 MHz. Ogni soggetto è stato sottoposto, entro le prime 36 ore dal ricovero, ad un'ecocardiografia completa che valutava:

- Tratto di efflusso del ventricolo destro in telediastole (RVOTd)
- escursione sistolica del piano anulare della tricuspide (TAPSE)
- dilatazione dell'atrio destro (RAE)
- velocità di rigurgito della tricuspide (TRV)
- pressione atriale destra (RAP)
- pressione dell'arteria polmonare (PAPs)
- rapporto TAPSE/PAPs
- rapporto RV/LV telediastolico del ventricolo in vista apicale a quattro camere [RV/LV(A4C)]
- disfunzione ventricolare destra (RVD)
- diametro ventricolare sinistro telediastolico (EDD) e telesistolico (ESV)
- volume ventricolare sinistro telediastolico (iLV-EDV) e telesistolico (iLV-ESV) indicizzati per superficie corporea.
- integrale della velocità del tratto di efflusso LV (VTI_{LVOT}) e il movimento paradossale del setto (P_{SEPT})
- stroke volume indicizzato (SVi), definito come differenza tra volume ventricolare di fine diastole meno volume ventricolare di fine sistole il tutto diviso per la superficie corporea. $[(iLV_{EDV}-iLV_{ESV})]$
- indice cardiaco (CI), definito come $[(SV*HR)/BSA]$.

Le proiezioni ecocardiografiche comprendevano:

- le finestre parasternali ad asse lungo e corto
- le finestre apicali a 4, 2 e 5 camere
- le finestre sottocostali, compresa la valutazione del collasso respiratorio della vena cava inferiore.

È stata realizzata anche la valutazione Doppler a onde pulsate e continue, eseguita su tutte e quattro le camere cardiache.

Per quanto concerne le dimensioni e la funzione del ventricolo destro sono state valutate secondo le attuali linee guida dell'American society of echocardiography [15]. Per la funzione ventricolare destra sono stati considerati come marcatori della funzione:

- il rapporto ventricolo destro e sinistro con visione in 4 camere RV/LV(A4C)
- TAPSE
- TAPSE/PAPs.

FOLLOW-UP

Sono stati registrati i decessi in ospedale o quelli avvenuti durante il follow-up a 30, 60 e 90 giorni dalla dimissione ospedaliera, raccogliendo la data di ammissione e di dimissione dal reparto, il giorno del controllo ambulatoriale (30 e 90 giorni) e il giorno del decesso. Da questi dati sono stati definiti il decesso in ospedale e la mortalità complessiva del campione. Il follow-up è stato effettuato in un reparto dedicato alla patologia tromboembolica, dove gli stessi medici curanti hanno gestito i pazienti dimessi. Nel caso in cui il paziente fosse deceduto dopo la dimissione, il decesso è stato segnalato dal medico di base del soggetto.

METODI STATISTICI

Variabili dicotomiche	Variabili continue	Varabili categoriche
<ul style="list-style-type: none"> • Sesso, • AC, • BPCO, • HR > 110 bpm, • SBP < 100 mmHg, • RR ≥ 30, • Tc < 36 °C, • stato mentale alterato, SpO2 < 90%, • RAE • RVD, • SEPT • morte in ospedale, mortalità a 30, 90 giorni e globale 	<ul style="list-style-type: none"> • Età • Peso • Altezza • BSA • PESI • SBP • HR • RR (ritmo respiratorio) • SpO2 (saturazione ossigeno) • Tnl • RVOTd • TAPSE, • RV/LV (A4C), • TRV 	<ul style="list-style-type: none"> • PESIc, • BOVAs • RAP

<ul style="list-style-type: none"> • Tnl, • SI, • CT-RV/LV • RV/LV (A4C) 	<ul style="list-style-type: none"> • PAPs • TAPSE/PAPs • Diametro Ventricolo destro alla tomografia computerizzata (CT-RV) • Diametro Ventricolo sinistro alla tomografia computerizzata (CT-LV) • Rapporto ventricolo destro ventricolo sinistro alla tomografia computerizzata (CT-RV/LV) • iLV-EDV • iLV-ESV • SVi, • VTI_{LVOT} • CI 	
--	--	--

Tabella 3: variabili statistiche

È stato adottato un cut-off di 0,9 per il rapporto RV/LV. L'adozione di un cut-off di 1,0 per CT-RV/LV non ha influenzato significativamente i risultati. Sono state quindi raccolte le variabili dicotomizzate [dTnl, dSI, dCT-RV/LV, dRV/ LV(A4C)]. Tutte le variabili continue sono state sottoposte a test di normalità con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili a distribuzione normale sono state confrontate con il test T per campioni indipendenti e presentate come media e deviazione standard (SD). Le variabili non normalmente distribuite sono state confrontate con il test U di Mann-Whitney e presentate come mediana e range interquartile.

Le variabili dicotomiche e ordinali sono state confrontate con il test del Chi-quadro e presentate come numero e percentuale. I cutoff per TAPSE, TAPSE/PAPs, VTI_{LVOT}, SVi, LV-EDD e LV-ESD sono stati calcolati con l'analisi della

curva ROC sulla mortalità totale. Le variabili analizzate sono state quindi raccolte come dicotomiche (TAPSE, TAPSE/PAPs, dVTI_{LVOT}, SVi, LV-EDD, dLV-ESD) in base ai cut-off ottenuti. Per quanto concerne la sopravvivenza è stata valutata con curve di Kaplan-Meier; i confronti sono stati eseguiti con il test log-rank. Abbiamo testato la presenza di multicollinearità con il fattore di inflazione della varianza (VIF), adottando un cut-off ≤ 10 per diagnosticare questo potenziale bias: nessuna delle variabili considerate mostra un VIF superiore a questo valore. L'adozione di iLV al posto di LV non ha modificato significativamente l'analisi di sensibilità. Infine, sono state analizzate le differenze ecocardiografiche tra maschi e femmine nella PE a rischio intermedio-basso e intermedio-alto. Sono anche state valutate le differenze di sesso nei marcatori ecocardiografici tra pazienti sopravvissuti e non sopravvissuti.

RISULTATI

Dei 326 pazienti, 56 sono stati esclusi per incompletezza dei dati e 16 per shock emodinamico al momento del ricovero. I dati relativi al follow-up sono sintetizzati nella Tabella 4. Il gruppo di studio finale era composto da 254 soggetti. I pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia-transtoracica (TTE) in media entro 12 ore dal ricovero, un tempo in linea con gli studi che valutano la RVD nella fase acuta della PE [51-52-53]. La RVD era presente sia all'ecocardiografia che alla CTPA in 179 soggetti (70,5%), solo all'ecocardiografia o alla CTPA in 35 pazienti (13,8%). Al contrario 40 pazienti (15,7%) non presentavano RVD indipendentemente dalla tecnica di imaging utilizzata. Per quanto riguarda i parametri ecocardiografici, il ventricolo destro non era dilatato in media, mentre TAPSE, PAPs e RAP erano compromessi nella maggior parte dei pazienti. Inoltre, presentavano dimensioni ventricolari sinistre mediamente normali, come dimostrato dai valori non alterati dei diametri e dei volumi ventricolari sinistri sistolici e diastolici. SVi e CI erano leggermente ridotti nella maggior parte dei pazienti (Tabella 4).

I migliori cut-off, in base a sensibilità (Se), alla specificità (Sp), valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV), sono stati sintetizzati nella Tabella 5.

<i>Clinical Data</i>	
Hours from admission to echo (median,[IQR])	12[21]
Age (mean,±SD), years	63.7(±17.31)
Females (n,%)	131(51.6%)
BSA(mean,±SD),m²	1.86(±0.19)
Intermediate-high risk PE (n,%)	159(62.6%)
AC(n,%)	90(35.4%)

HF(n,%)	25(9.8%)
COPD(n,%)	22(8.7%)
HR(mean,±SD),bpm	92.92(± 20.2)
HR>110 bpm(n,%)	72(28.3%)
SBP(mean,±SD),mmHg	125.04(±21.00)
SBP<100 mmHg (n,%)	25(9.8%)
MAP(mean,±SD),mmHg	78.6(±8.82)
RR≥30(n,%)	41(16.1%)
Tc<36°C(n,%)	3(1.2%)
Altered mental status(n,%)	16(6.3%)
SpO ₂ <90%,(n,%)	75(29.5%)
Tnl(median,[IQR]),ng/ml	0.60[0.20]
PESIs(mean,±SD)	102.6(±42.48)
PESIs(median,[IQR])	3[4]
SI(mean,±SD)	0.77(± 0.26)
BOVAs(median,[IQR])	2[4]
<u>Echocardiographic Characteristics</u>	
RVOTd (mean, ±SD), mm	34.27 (±6.37)
TAPSE (mean, ±SD), mm	18.72 (±5.15)
TAPSE/PASp (mean, [IQR]), mm/mmHg	0.523 [0.43]
RAE (n, %)	124 (48.8%)
RV/LV (A4C) (mean,±SD)	0.97 (±0.26)
P _{SEPT} (n, %)	106 (41.7%)

TRV (mean,±SD), m/sec	2.68 (±0.63)
RAP (median, [IQR]), mmHg	10 [10]
PASp (mean,±SD), mmHg	41.48 (±16.45)
LV-EDD (mean,±SD), mm	43.19 (±8.32)
LV-ESD (mean,±SD), mm	27.67 (±8.87)
iLV-EDV (mean,±SD), ml/m ²	47.98 (±20.28)
iLV-ESV (mean,±SD), ml/m ²	18.07 (±12.85)
SVi(mean,±SD), ml/m ²	29.90 (±12.45)
VTI _{LVOT} (mean,±SD), m	0.20 (±0.041)
CI (mean,±SD), ml/min/m ²	2692.32 (±1225.90)
<u>Clinical Outcomes</u>	
In-hospital death (n, %)	10 (3.9%)
Overall mortality (n, %)	44 (17.5%)

Tabella 4: A4C apical four-chamber view, AC active cancer, bpm beats per minute, BOVAs BOVA score, BSA body surface area, CI cardiac index, COPD chronic obstructive lung disease, EDD end-diastolic diameter, ESD end-systolic diameter, HF heart failure, HR heart rate, iLV-EDV indexed left ventricle end-diastolic volume, iLV-ESV indexed left ventricle end-systolic volume, IQR interquartile range, LV left ventricle, MAP mean arterial pressure, PAPs estimated pulmonary pressure, PE pulmonary embolism, PESIs PESI score, PESIc PESI class, PSEPT paradoxical septum movement, RR respiratory rate, SBP systolic blood pressure, RAE right atrium enlargement, RVOTd end-diastolic right ventricle outflow tract, SD standard deviation, SVi indexed stroke volume, RAP right atrial pressure, RV right ventricle, SpO2 peripheral oxygen saturation, TAPSE tricuspid annulus plane systolic excursion, Tc body temperature, TnI troponin I, TRV tricuspid regurgitant velocity, VTILVOT velocity–time integral in the left ventricle outflow tract

	Intermediate-Low (n=95)	Intermediate-High (n=159)	p
<u>Clinical Scores</u>			
SI (mean,±SD)	0.69 (±0.19)	0.82 (±0.29)	0.0001
dSI (n, %)	16 (16.8%)	55 (34.6%)	0.002
PESlc (median, [IQR])	2[1]	4[2]	0.0001
BOVAs (median, [IQR])	2[4]	4[3]	0.0001
<u>CTPA Characteristics</u>			
CT-RV (mean, ±SD), mm	39.79 (±7.80)	44.83 (±7.84)	0.0001
CT-LV (mean, ±SD), mm	36.30 (±6.48)	32.71 (±7.62)	0.0001
CT-RV/LV (mean, ±SD)	1.14 (±0.37)	1.44 (±0.42)	0.0001
<u>Echocardiographic Characteristics – Right Ventricle</u>			
RVOTd (mean, ±SD), mm	33.3 (±6.61)	35.9 (±5.78)	0.0001
TAPSE (mean,±SD), mm	19.8(±5.19)	17.0 (±4.74)	0.0001
RV/LV(A4C) (mean, ±SD)	0.91 (±0.21)	1.04 (±0.26)	0.0001
TRV (mean, ±SD), m/sec	2.56(±0.61)	2.88(±0.60)	0.0001
RAP (median, [IQR]), mmHg	10[5]	10[15]	0.002
RAE (n,%)	29 (11.6%)	98 (39.0%)	0.0001
PASp (mean, ±SD), mmHg	36.5 (±14.1)	46.8 (±15.8)	0.0001
TAPSE/PASp (mean, ±SD), mm/mmHg	0.66 (±0.37)	0.43 (±0.26)	0.0001
<u>Echocardiographic Characteristics – Left Ventricle</u>			
LV-EDD (mean, ±SD), mm	45.2 (±7.65)	41.8 (±8.57)	0.009

LV-ESD (mean, ±SD), mm	28.9 (±8.42)	26.7 (±8.97)	0.146
iLV-EDV (mean, ±SD), ml/m²	52.5 (±20.0)	44.5 (±19.9)	0.010
iLV-ESV (mean, ±SD), ml/m²	19.5 (±13.3)	16.7 (±12.5)	0.139
SVi (mean,±SD), ml/m²	33.0 (±12.4)	27.8 (±12.2)	0.010
VTI_{LVOT} (mean, ±SD), m	0.20 (±0.04)	0.18 (±0.04)	0.005
P_{SEPT} (n,%)	30 (12.3%)	77 (31.6%)	0.004
<u>Clinical Outcomes</u>			
In-hospital death (n, %)	0 (0.0%)	10 (3.9%)	0.013
Overall Mortality (n, %)	4 (1.6%)	40 (15.9%)	0.0001

Tabella 5: A4C apical four-chamber view, BOVAs BOVA score, BSA body surface area, CT computed tomography, CTPA computed tomography with pulmonary angiography, dSI dichotomous shock index, EDD enddiastolic diameter, ESD end-systolic diameter, iLV-EDV indexed left ventricle end-diastolic volume, iLVESV indexed left ventricle end-systolic volume, IQR interquartile range, LV left ventricle, PAPs estimated pulmonary pressure, PESIc PESI class, PSEPT paradoxical septum movement, RAE right atrium enlargement, RVOTd end-diastolic right ventricle outflow tract, SI shock index, SD standard deviation, SVi indexed stroke volume, RAP right atrial pressure, RV right ventricle, SpO2 peripheral oxygen saturation, TAPSE tricuspid annulus plane systolic excursion, Tc body temperature, TRV tricuspid regurgitant velocity, VTILVOT velocity–time integral in the left ventricle outflow tract

CONFRONTO TRA PE A RISCHIO INTERMEDIO-BASSO E PE A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO

I soggetti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto presentavano parametri CTPA ed ecocardiografici ventricolari destri peggiori rispetto a quelli dell'embolia a rischio intermedio-basso, come mostrato nella Tabella 6:

	Non-Survivors (n=44)	Survivors (n=210)	p
<u>Clinical Scores</u>			
SI (mean,±SD)	0.74 (±0.24)	0.89 (±0.30)	0.0001
dSI (n, %)	47 (22.7%)	23 (52.3%)	0.0001
TnI (median, [IQR]), ng/ml	0.09 [0.36]	0.09 [0.26]	0.7801
PESlc (median, [IQR])	5 [1]	3 [2]	0.0001
BOVAs (median, [IQR])	4 [3]	4 [2]	0.035
<u>CTPA Characteristics</u>			
CT-RV (mean, ±SD), mm	43.6 (±8.60)	43.0 (±8.14)	0.688
CT-LV (mean, ±SD), mm	33.4 (±7.21)	34.0 (±7.51)	0.614
CT-LV/RV (mean, ±SD)	1.36 (±0.36)	1.34 (±0.44)	0.775
<u>Echocardiographic Characteristics – Right Ventricle</u>			
RVOTd (mean, ±SD), mm	34.8 (±5.96)	35.9 (±7.50)	0.289
TAPSE (mean, ±SD), mm	17.6 (±5.72)	18.1 (±4.94)	0.548
RV/LV (A4C) (mean, ±SD)	0.98(±0.23)	1.05(±0.32)	0.110

TRV (mean, \pmSD), m/sec	2.76 (\pm 0.59)	2.76 (\pm 0.63)	0.995
RAP (median, [IQR])	10 [10]	10 [10]	0.999
RAE (n, %)	23 (9.05%)	104 (40.1%)	0.742
PASp (mean, \pmSD), mmHg	43.2 (\pm 14.0)	42.9 (\pm 16.3)	0.926
TAPSE/PASp (mean, \pmSD), mm/mmHg	0.50 (\pm 0.35)	0.52 (\pm 0.31)	0.600
<u>Echocardiographic Characteristics – Left Ventricle</u>			
LV-EDD (mean, \pmSD), mm	39.9 (\pm 9.33)	43.9 (\pm 8.03)	0.005
LV-ESD (mean, \pmSD), mm	25.2 (\pm 10.0)	28.1 (\pm 8.47)	0.048
iLV-EDV (mean, \pmSD), ml/m²	39.8 (\pm 20.9)	49.4 (\pm 19.9)	0.006
iLV-ESV (mean, \pmSD), ml/m²	15.1 (\pm 12.6)	18.5 (\pm 12.9)	0.124
SVi (mean, \pmSD), ml/m²	24.7 (\pm 10.9)	30.9 (\pm 12.6)	0.004
VTI_{LVOT} (mean, \pmSD), m	0.17 (\pm 0.03)	0.20 (\pm 0.04)	0.0001
P_{SEPT} (n, %)	25 (9.84%)	82 (32.3%)	0.045

Tabella 6: A4C= apical four-chamber view; BOVAs= BOVA score; BSA= body surface area; CT= computed tomography; CTPA= computed tomography with pulmonary angiography; dSI= dichotomous shock index; EDD= end-diastolic diameter; ESD= end-systolic diameter; iLV-EDV= indexed left ventricle end-diastolic volume; iLV-ESV= indexed left ventricle end-systolic volume; IQR=interquartile range; LV=left ventricle; PASp= estimated pulmonary pressure; PESIc= PESI class; PSEPT= paradoxical septum movement; RAE= right atrium enlargement; RVOTd= end-diastolic right ventricle outflow tract; SI= shock index; SD= standard deviation; SVi= indexed stroke volume; RAP= right atrial pressure; RV= right ventricle; SpO2= peripheral oxygen saturation; TAPSE= tricuspid annulus plane systolic excursion; Tc= body temperature; Tnl= troponin I; TRV= tricuspid regurgitant velocity; VTILVOT= velocity-time integral in the left ventricle outflow tract.

È stato evidenziato che la RAE era più frequente nei pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto ma non era associata ad un elevata mortalità a 30 giorni ($p = 0,382$) o a 90 giorni ($p = 0,394$). I pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto mostravano dimensioni più elevate del ventricolo destro e più basse del ventricolo sinistro, indipendentemente dalla tecnica impiegata.

I pazienti con rischio intermedio-alto mostrano una dimensione ventricolare sinistra inferiore (LV-EDD, iLV-EDV) rispetto ai pazienti a rischio intermedio-basso. Di conseguenza, SVi e VTI_{LVOT} erano più elevati nei pazienti a rischio intermedio-basso. Oltre il 30% dei pazienti a rischio intermedio-alto presentava una P_{SEPT}, dato che era presente solo nel 12,3% dei pazienti a rischio intermedio-basso.

Per quanto riguarda gli esiti clinici, nessuno dei pazienti a rischio intermedio-basso è deceduto in ospedale, mentre il 3,9% dei pazienti a rischio intermedio-alto è morto durante il ricovero. La mortalità complessiva è stata significativamente più alta nei pazienti a rischio intermedio-alto rispetto a quelli a rischio intermedio-basso. In base ai parametri ecocardiografici, è stato osservato che, tra i pazienti a rischio intermedio-alto, un SVi patologico identificava i pazienti a più alto rischio di morte (34 soggetti, 13,3%), mentre i pazienti con SVi normale avevano un rischio di morte significativamente inferiore in questo gruppo (4 soggetti, 1,57%, $p = 0,0001$). Tra i pazienti di livello intermedio-basso, un SVi patologico era associato a un rischio di morte simile (3 soggetti, 1,18%) rispetto a un SVi normale (1 soggetto, 0,39%, $p = 0,377$).

Tra i pazienti di livello intermedio-alto, un VTI_{LVOT} patologico era associato a un rischio di morte significativamente più elevato (31 pazienti, 12,2%) rispetto a un VTI_{LVOT} normale (7 pazienti, 2,75%). L'VTI_{LVOT} ha mantenuto la sua capacità discriminante anche nel gruppo a rischio intermedio-basso. In questo gruppo infatti un VTI_{LVOT} patologico è stato associato a un rischio di morte più elevato (4 pazienti, 1,57%), rispetto ai pazienti con VTI_{LVOT} normale (0 pazienti, 0,0%, $p = 0,023$). TAPSE/PAPs hanno avuto prestazioni simili: nel gruppo a rischio

intermedio-alto, il rapporto TAPSE/PAPs patologico è stato associato a un rischio di morte più elevato (33 soggetti, 12,9%) rispetto ai pazienti con VTI_{LVOT} normale. Nel gruppo di rischio intermedio-basso, invece, il rapporto TAPSE/PAPs patologico (3 pazienti, 1,18%) non era significativamente associato ad un aumento del rischio di morte rispetto a un rapporto TAPSE/PAPs normale (1 paziente, 0,39%, $p = 0,948$).

CONFRONTO TRA SOPRAVVISSUTI E NON SOPRAVVISSUTI (SOPRAVVIVENZA GLOBALE)

Nella valutazione ecocardiografica dell'architettura e della funzione del ventricolo destro non sono state registrate differenze nelle dimensioni delle camere e nella funzione sistolica. La PAPs è risultata quasi identica in entrambe le coorti. D'altra parte, i non sopravvissuti presentavano diametri e volumi di fine diastole delle camere ventricolari sinistre più piccoli rispetto ai sopravvissuti. I non sopravvissuti hanno mostrato anche diametri leggermente più piccoli con una tendenza verso un ESV più piccolo, che però non ha raggiunto la significatività statistica. Sempre nei non sopravvissuti è stata riscontrata una SVi notevolmente ridotta rispetto ai sopravvissuti. Di conseguenza, l' $V_{TI_{LVOT}}$ è risultato ridotto nei non sopravvissuti rispetto ai sopravvissuti. È interessante notare che il P_{SEPT} è stato riscontrato più frequentemente nei sopravvissuti (32,3%) rispetto ai non sopravvissuti (9,86%).

ANALISI DI KAPLAN-MEIER

La disfunzione ventricolare destra ecocardiografica, diagnosticata secondo i criteri dello studio PEITHO, non ha predetto una mortalità a 30 o 90 giorni nella nostra coorte. Il TAPSE non è stato associato a un aumento della mortalità a 30 o 90 giorni. Il P_{SEPT} era associato a una ridotta sopravvivenza a 30 giorni, ma non a una ridotta sopravvivenza a 90 giorni.

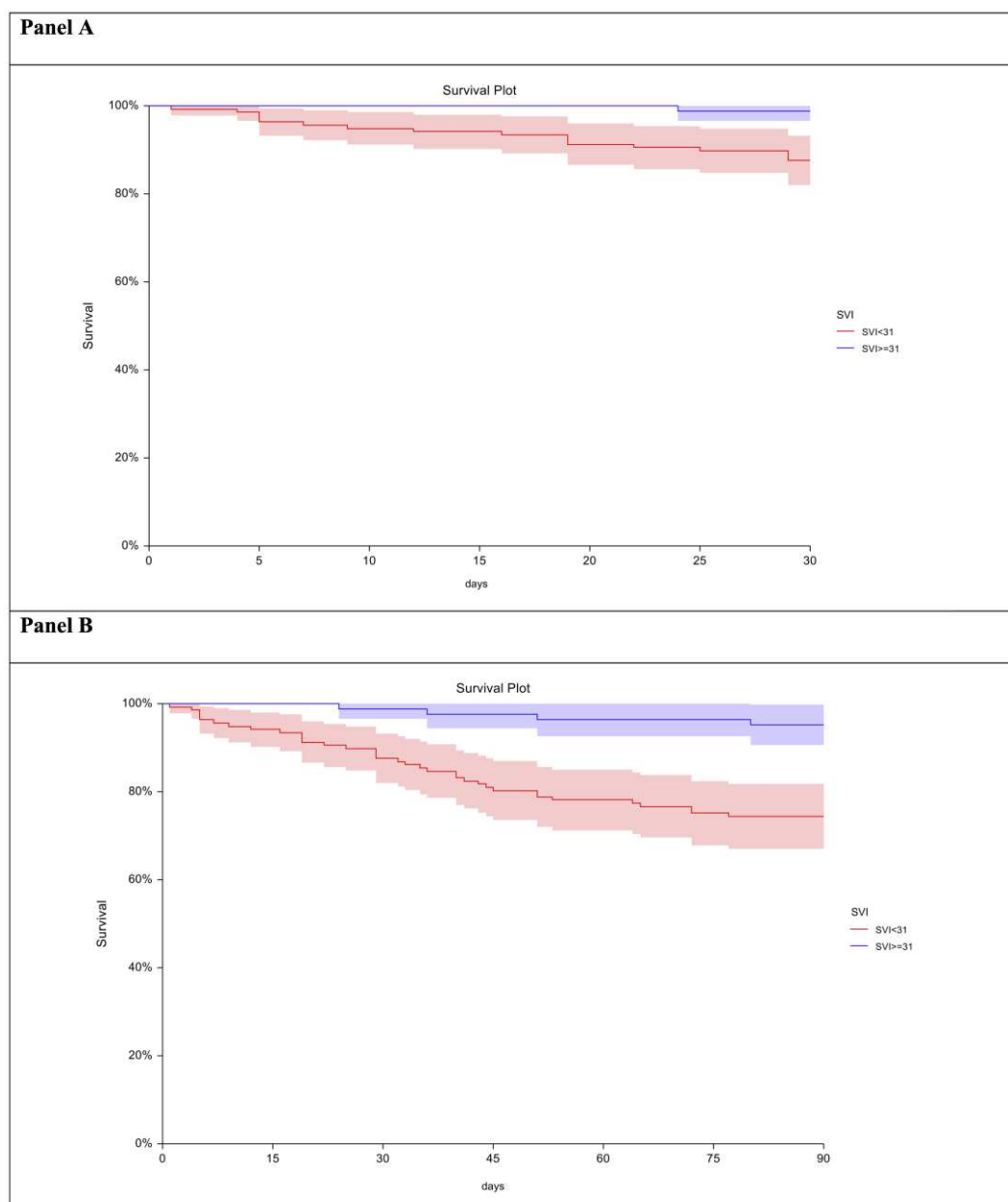


Figura 5: survival plots of SVI, showing 30-day (Panel A) and 90-day (Panel B) survival.

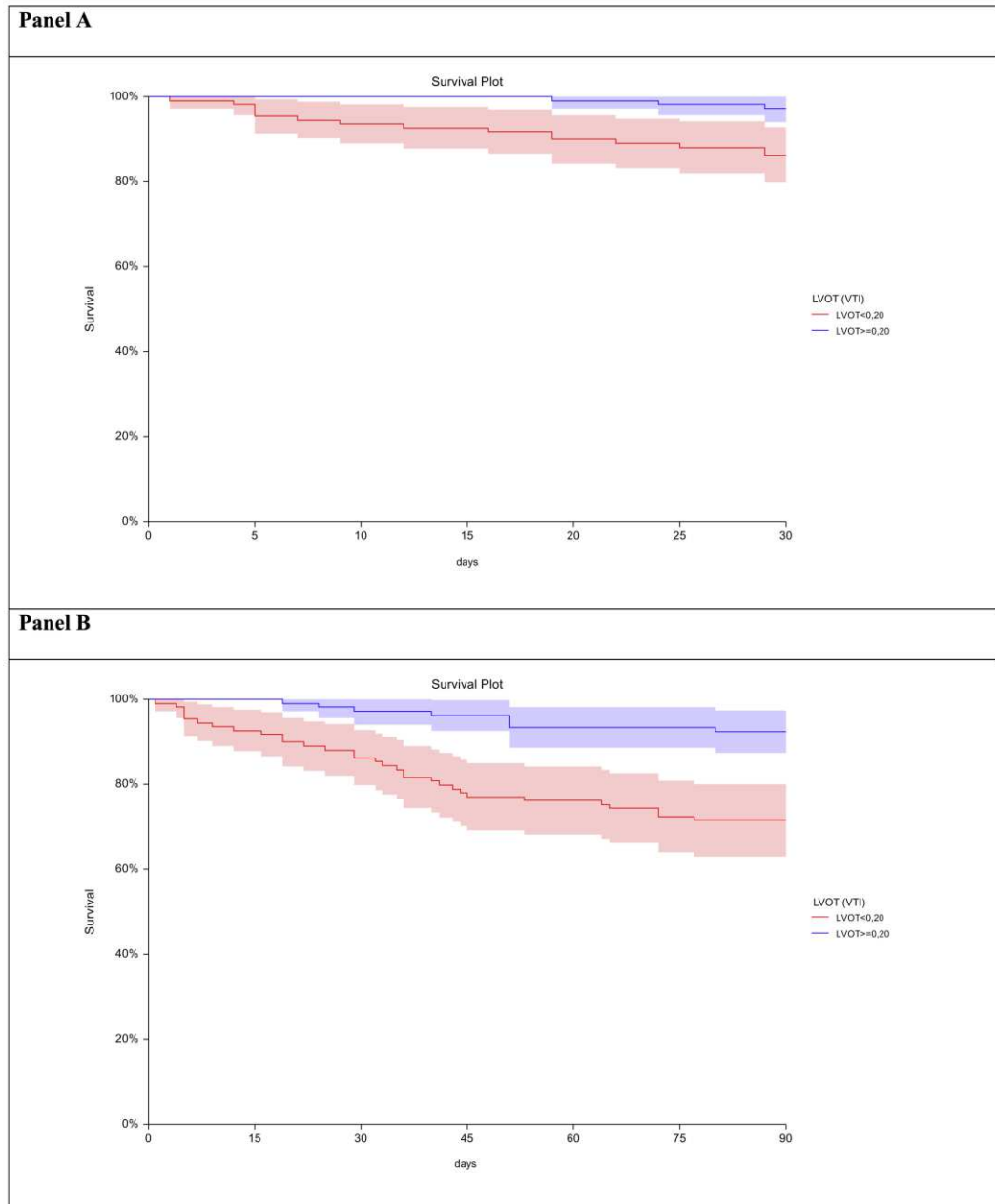


Figura 6: survival plot of dV -TILVOT, showing 30-day (Panel A) and 90-day (Panel B) survival

L'SVi (Figura 5) e VTI_{LVOT} (Figura 6) alterati erano entrambi fortemente associati a un aumento della mortalità a 30 e 90 giorni. Nessun altro parametro è risultato associato ad una più alta mortalità a 30 e 90 giorni. I pazienti sono stati ulteriormente stratificati in base a TAPSE e SVi, essendo la TAPSE un indice di riferimento della funzione ventricolare destra e SVi

un'espressione della performance del ventricolo sinistro nella fase acuta dell'embolia polmonare. Secondo questo modello, è stato osservato che la coesistenza della TAPSE e dell'SVi normali era associata a una prognosi buona a 30 e 90 giorni (HR 0,14; 95% CI 0,08-0,27), mentre la presenza di un TAPSE anormale o di un SVi ridotto era associata a un aumento significativo del rischio di mortalità a 30 e 90 giorni (HR 6,97; 95% CI 3,67-13,21), come mostrato nella Figura 7.

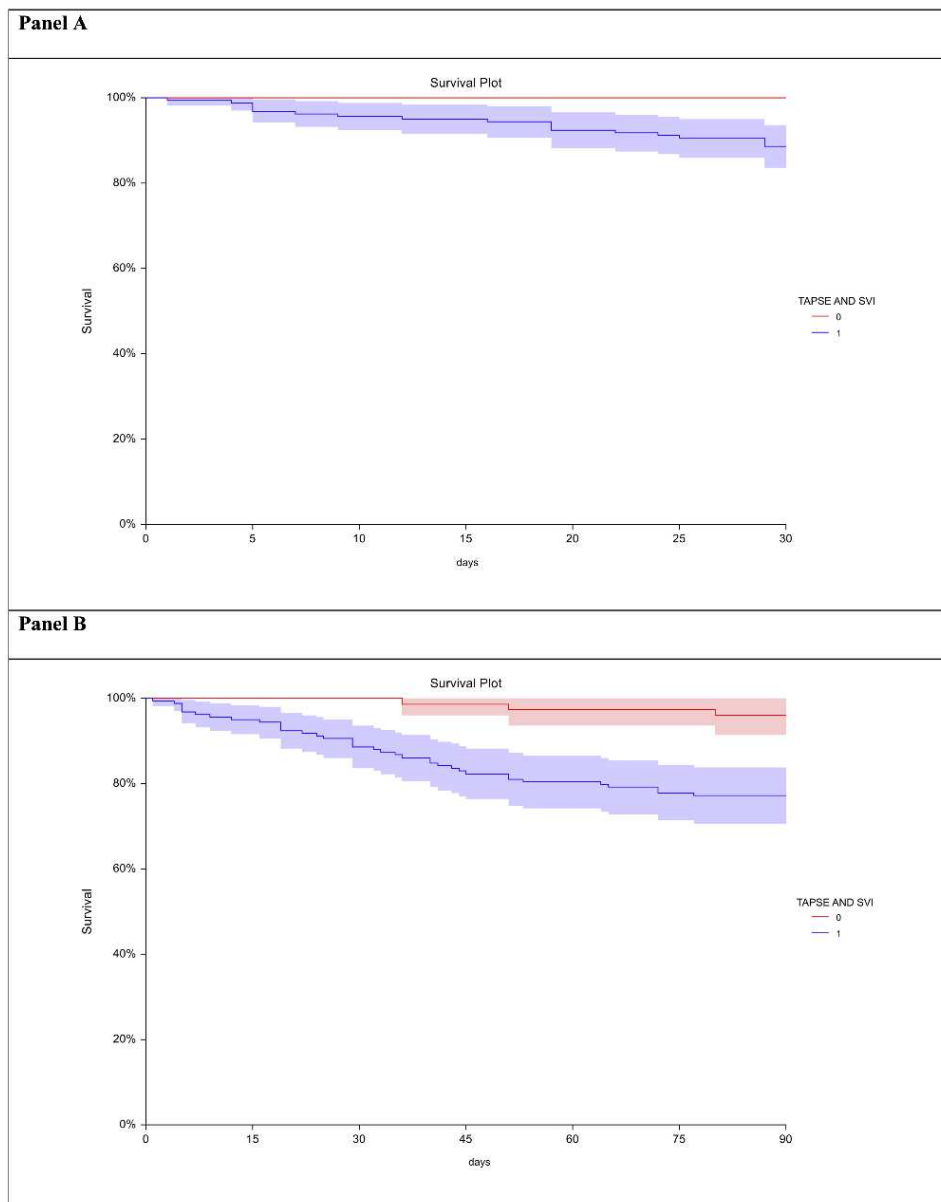


Figura 7: survival plot for combined dTAPSE and dSVi, showing 30-day (Panel A) and 90-day (Panel B) survival

È stato anche valutato il ruolo del VTI_{LVOT} come marcatore delle prestazioni del ventricolo sinistro costruendo un modello che considerasse la TAPSE e il VTI_{LVOT} , osservando che la presenza di una TAPSE e di un VTI_{LVOT} normali era associata ad una buona prognosi a 30 e 90 giorni (HR 0,18; 95% CI 0,10-0,21) mentre la presenza di un TAPSE o VTI_{LVOT} ridotti è associata ad un aumento significativo della mortalità a 30 e 90 giorni (HR 5,41; 95% CI 2,93-9,99), come mostrato nella Figura 8.

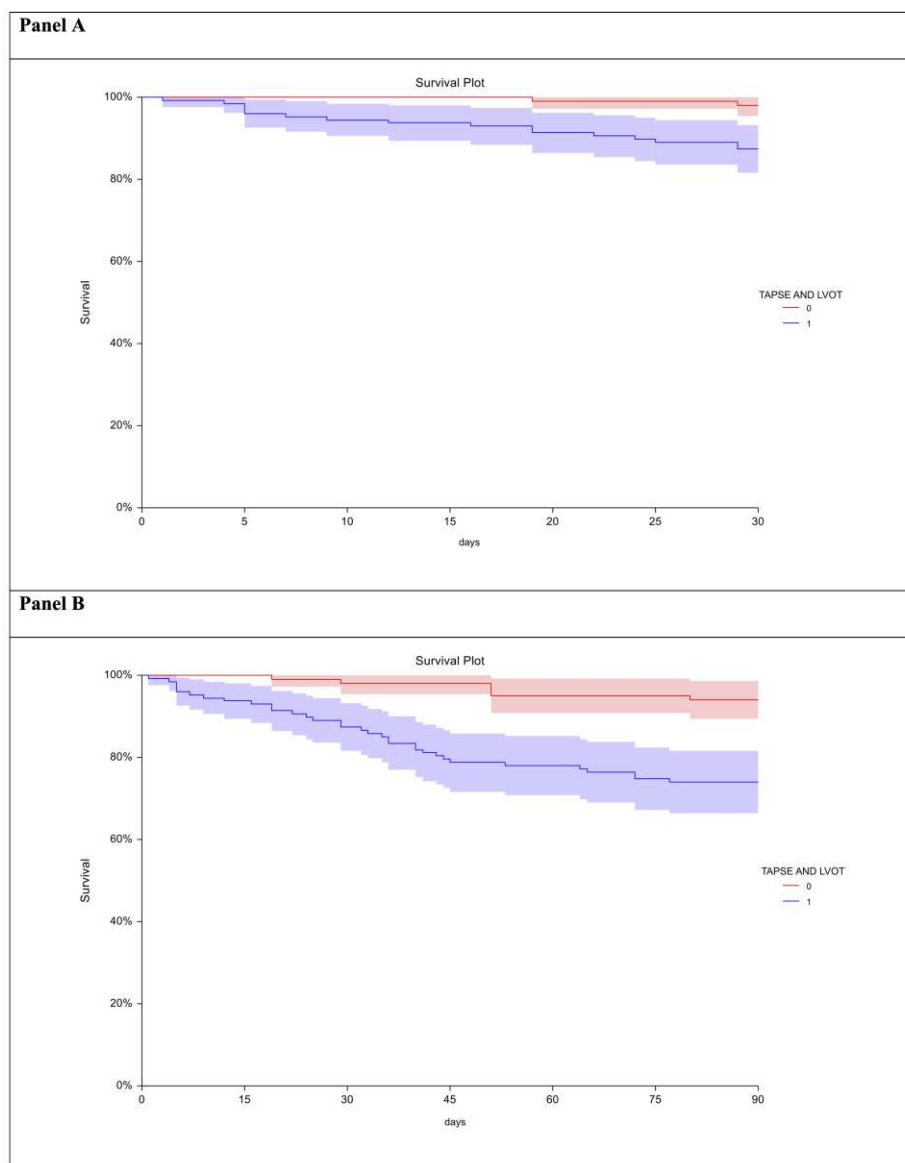


Figura 8: survival plot for combined TAPSE and VTI_{LVOT} , showing 30-day (Panel A) and 90-day (Panel B) survival

ANALISI DI REGRESSIONE DI COX

Come mostrato dalla tabella 4 nella regressione Cox il PESI score è risultato un predittore indipendente di mortalità a 90 giorni, mentre lo score BOVA non è risultato predittore indipendenti.

Parameter	VIF	HR	95% CI	p
PESlc	1.552	2.899	1.908-4.404	0.0001
dSI	1.937	1.687	0.326-8.724	0.533
BOVAs	4.874	0.918	0.557-1.514	0.918
dTnl	4.334	1.447	0.657-3.189	0.359
dCT-RV/LV	1.787	0.952	0.192-4.712	0.952
RVOTd, mm	1.438	1.038	0.963-1.119	0.328
RAE	2.042	3.432	1.193-9.876	0.022
dRV/LV(A4C)	2.125	0.799	0.143-4.455	0.798
TRV, m/sec	1.861	0.463	0.194-1.104	0.082
dTAPSE/PASp	1.437	4.833	1.230-18.986	0.024
dSVi	1.530	11.199	2.697-48.096	0.001
dVTI _{LVOT}	1.395	4.212	1.384-12.820	0.011
dLV-EDD	2.891	1.062	0.281-4.018	0.929
dLV-ESD	2.246	1.187	0.384-3.668	0.766

Tabella 4 BOVAs= BOVA score; dSI= dichotomous shock index; dTnl= dichotomous Troponin I; dCT-RV/LV= dichotomous computed tomography right ventricle/left ventricle ratio; dLV-EDD= dichotomous left ventricle end diastolic volume; dLV-ESD= dichotomous left ventricle end systolic volume; dRV/LV= dichotomous right ventricle/left ventricle ratio; dTAPSE/PASp= dichotomous TAPSE/PASp; dSVi= dichotomous indexed stroke volume; dVTI_{LVOT}= dichotomous velocity time integral in the left ventricle outflow tract; PESlc= PESI category; RAE= right atrium enlargement; RVOTd= diastolic right ventricle outflow tract diameter; TRV= tricuspid regurgitant velocity, VIF= Variance Inflation Factor.

Né la TnI né il rapporto visto alla TC, RV/VL (sia al cut-off di 0,9 che al cut-off di 1,0) sono risultati predittori indipendenti di mortalità. Analogamente, anche RV/LV, quando valutato con l'ecocardiografia, non è risultato associato in modo indipendente alla mortalità. Per quanto riguarda gli altri parametri ecocardiografici, RVOT non ha predetto in modo indipendente la mortalità, mentre il RAE ha predetto in maniera indipendente la mortalità. La TRV, che a sua volta dipende dalle pressioni polmonari, ha mostrato solo una tendenza alla predizione.

È interessante notare che il rapporto TAPSE/PAPs è risultato un potente predittore indipendente di mortalità. I marcatori della performance e del riempimento ventricolare sinistro (dSVi, dVTILVOT) sono risultati potenti predittori indipendenti di mortalità, mentre confrontando le misure delle dimensioni ventricolari sinistre non è stato possibile ottenere lo stesso risultato. Il sesso essendo già stato incluso nel punteggio PESI, non è stato aggiunto al modello multivariato.

DIFFERENZE LEGATE AL SESSO NEI MARCATORI ECOCARDIOGRAFICI

La valutazione dei diametri LV e i volumi indicizzati sono risultate significativamente differenti tra maschi e femmine nei soggetti con PE a rischio intermedio-alto e intermedio-basso e tra pazienti sopravvissuti e non sopravvissuti; tuttavia, questi marcatori mostrano una differenza di sesso anche nei soggetti normali, come evidenziato dalle attuali linee guida [11]. VTI_{LVOT} e SVi, invece, non hanno mostrato differenze significative tra i sessi, suggerendo che questi parametri potrebbero essere affidabili, indipendentemente dal sesso. Tra i parametri ventricolari destri, il rapporto RV/LV sembra essere meno influenzato dal sesso, mentre gli altri parametri mostrano differenze significative tra maschi e femmine nei soggetti con embolia polmonare a rischio intermedio-alto e tra i pazienti non sopravvissuti.

DISCUSSIONE

Il risultato principale del presente studio è che, in una coorte di pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio, due indici di compromissione delle dimensioni e della performance del cuore destro (RAE, dTAPSE/PAPs) e due indici che riflettono la performance del ventricolo sinistro (SVi, VTI_{LVOT}) siano risultati predittori indipendenti di mortalità insieme al PESIs, al contrario della valutazione TC e della TnI. È interessante notare che nella coorte considerata la TnI ha mostrato un potere predittivo limitato, in contrasto con la letteratura corrente. Tuttavia, questo dato dovrebbe essere valutato in un contesto di embolia polmonare a rischio intermedio. I pazienti non sopravvissuti erano inoltre caratterizzati da dimensioni ventricolari sinistre ridotte e prestazioni cardiache alterate e da un modello di cuore destro simile a quello dei sopravvissuti.

I risultati aggiuntivi e nuovi dello studio attuale sono che i pazienti a rischio intermedio-alto hanno mostrato un pattern ecografico caratterizzato da dimensioni e pressioni ventricolari destre aumentate associato a dimensioni ventricolari sinistre inferiori insieme ad un movimento paradossale del setto interventricolare.

PREDITTORI ECOCARDIOGRAFICI DI MORTALITÀ NELL'EMBOLIA POLMONARE A RISCHIO INTERMEDIO

I quattro parametri risultati predittori indipendenti di mortalità, possono essere suddivisi in due categorie a seconda che appartengano al cuore destro piuttosto che al sinistro.

RAE

Il RAE è risultato un marker sensibile di precoce aumento del sovraccarico pressorio delle camere atriali destre, poiché riflette una disfunzione diastolica, che a sua volta compare prima delle anomalie sistoliche [54] ed è associata a una prognosi peggiore di embolia polmonare [55].

Rapporto TAPSE/PAPS

Il rapporto TAPSE/PAPs è un valido surrogato dell'elastanza di fine sistole (Ees/Ea) per la valutazione dell'accoppiamento ventricolare destra con il circolo polmonare (RV-PA) [56], la cui alterazione è in grado di predire in modo indipendente gli esiti nello scompenso cardiaco e nell'ipertensione arteriosa polmonare [57]. A differenza della valutazione invasiva dell'RV-PA, questo parametro di facile valutazione e riproducibilità può essere facilmente eseguito nella pratica clinica. RV-PA è un parametro fondamentale in quanto viene valutato quando si osserva un flusso inappropriato attraverso il letto polmonare. Infatti tale parametro è modificato in caso di aumento del post carico nel ventricolo destro e tale modificazione è osservata attraverso l'adattamento della contrattilità del ventricolo [58]. Pertanto nell'embolia polmonare la compromissione dell'RV-PA porta ad una riduzione di riempimento del ventricolo sinistro che si traduce in una riduzione della gittata e della perfusione d'organo,

a causa del fenomeno dell'indipendenza ventricolare, in base al quale la funzione di un ventricolo è alterata da cambiamenti nel riempimento dell'altro ventricolo [59]. A questo proposito, i dati hanno evidenziato che la valutazione della sola TAPSE potrebbe essere insufficiente nel predire un esito sfavorevole e il suo valore dovrebbe essere correlato al postcarico. Secondo i dati valutati, solo una TAPSE molto ridotta (< 14 mm) è associata ad una più alta mortalità, ma non è comunque in grado di predire in modo indipendente la mortalità.

SV_i, VTI_{LVOT}

Lo studio esposto è il primo che si concentra solo su pazienti emodinamicamente stabili. Infatti, la ricerca effettuata ha rivelato che gli indici di funzione del ventricolo sinistro (SV_i, VTI_{LVOT}) hanno un impatto statisticamente e clinicamente significativo sui tassi di mortalità. Per SV_i, il miglior valore di cut-off per la mortalità, calcolato in base all'analisi della curva ROC, è stato 31 ml/m². Questo valore era associato a tassi di sopravvivenza più elevati sia a 30 che a 90 giorni. Analogamente, un VTI_{LVOT} ridotto, che rappresenta un parametro più riproducibile della gittata del ventricolo sinistro rispetto a SV_i [60], ed è stato associato a tassi di mortalità più elevati sia a 30 che a 90 giorni.

È interessante notare che né la valutazione TC delle dimensioni del ventricolo destro e sinistro né i livelli di TnI sono risultati predittori indipendenti di mortalità nel nostro studio. Sebbene sia molto facile da eseguire con la CTPA per la diagnosi di embolia polmonare acuta, la dilatazione del ventricolo destro di solito si verifica molto più tardivamente nei modelli in cui si sviluppa un sovraccarico di pressione del cuore destro (RV) [61]. Pertanto i pazienti con embolia polmonare stabile svilupperanno in uno stadio tardivo un sovraccarico pressorio, da cui deriva la dilatazione del ventricolo destro.

Sebbene sia ben noto il potente valore predittivo delle troponine come marcatori di danno miocardico, il loro ruolo come marcatori isolati di prognosi sfavorevole è discutibile e anche le linee guida suggeriscono la loro integrazione con altri test clinici e di imaging multimodale [62, 63]. Una possibile spiegazione della mancanza

di potere predittivo della TnI nella coorte analizzata potrebbe essere che il campione di studio era composto da pazienti già gravati da un'embolia polmonare a rischio intermedio. Si può ipotizzare quindi che la troponina possa essere efficace nel discriminare l'embolia polmonare a basso rischio da quella a rischio intermedio, mentre perde il suo potere predittivo all'interno della categoria a rischio intermedio.

PRECEDENTI STUDI RIGUARDANTI L'ECOCARDIOGRAFIA E LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO INTERMEDIO DI EMBOLIA POLMONARE

È stato valutato il significato prognostico di diversi parametri ecocardiografici che identificano la RVD nei pazienti con embolia polmonare. Non è ancora chiaro se la RVD ecocardiografica sia un predittore affidabile di esiti avversi nei pazienti emodinamicamente stabili con embolia polmonare acuta [64]. Alcuni autori hanno dimostrato che un rapporto ecocardiografico RV/LV > 0,9 era un fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera [65]. Al contrario, uno studio prospettico ha dimostrato che un valore di TAPSE \leq 15 mm è preferibile al rapporto RV/ LV per la stratificazione del rischio nei pazienti con embolia polmonare inizialmente normotesi. Inoltre da una recente meta-analisi di 15 studi è emerso che la presenza di RVD valutata all'ecocardiografia è associata alla mortalità a breve termine nei pazienti con PE senza compromissione emodinamica [45]. Tuttavia, sebbene i marcatori ecocardiografici avessero un eccellente valore predittivo negativo (VNP) e, quindi, dovessero essere in grado di predire un buon esito in modo efficiente, il rapporto di confidenza per predire la mortalità nei pazienti con dilatazione del ventricolo destro è risultato insoddisfacente. A sostegno dell'inadeguata capacità predittiva di mortalità degli attuali criteri RVD, vi sono anche i dati estrapolati dallo studio PEITHO [66].

Questo studio ha dimostrato che, sebbene il gruppo di pazienti sottoposti a trattamento fibrinolitico fosse associato ad un tasso inferiore di morte o instabilità emodinamica, il tasso delle complicanze emorragiche era estremamente elevato. L'assenza di una differenza di mortalità, in termini assoluti, è stata in parte spiegata dal basso tasso di mortalità (1,5%) riscontrato nello studio rispetto a quello atteso. Questo può essere spiegato in virtù di una selezione inadeguata del campione. Pertanto, la ricerca di parametri in grado di consentire una migliore stratificazione prognostica dei pazienti con embolia polmonare è fondamentale per selezionare i sottogruppi di pazienti meritevoli di un trattamento più intensivo.

Nello studio attuale, la presenza di parametri ecocardiografici utilizzati di routine, ovvero $RV/LV \geq 0,9$ $TAPSE < 14$ mm, per la valutazione di RVD non è risultata associata ad un tasso di mortalità più elevato sia a 30 che a 90 giorni,. D'altra parte, i parametri della performance sistolica del ventricolo sinistro sono potenti predittori di mortalità. I dati analizzati sono però in contrasto con lavori pubblicati [67], in cui gli autori hanno utilizzato un metodo diverso per valutare la SVi e hanno riportato un valore predittivo indipendente simile di questo indice. Tuttavia, i nostri dati hanno dimostrato per la prima volta che i parametri derivati dall'eco predicono in modo indipendente la prognosi in misura maggiore rispetto a CTPA e TnI.

IMPLICAZIONI CLINICHE DEL PRESENTE STUDIO

Per stratificare adeguatamente i pazienti con embolia polmonare, le attuali linee guida [11] prevedono una suddivisione dei pazienti in diverse classi di rischio. Nei pazienti che si presentano senza instabilità emodinamica, che rappresentano la maggior parte dei casi, un'ulteriore stratificazione del rischio richiede la valutazione di parametri clinici, di laboratorio e di imaging, per lo più correlati alla presenza di RVD. La RVD è presente in oltre il 25% dei pazienti con embolia

polmonare emodinamicamente stabile [68] e rappresenta un punto critico nella gestione dell'embolia. Infatti, sebbene la RVD sia stata inclusa nella strategia di stratificazione del rischio, la sua definizione non è generalmente accettata o validata [64]. Inoltre, per quanto riguarda i singoli parametri che contribuiscono a definire l'RVD, diversi studi clinici, volti a valutare le prestazioni diagnostiche e prognostiche e i cut-off di riferimento dei diversi parametri, hanno mostrato risultati notevolmente eterogenei [45, 64]. Lo studio corrente ha proposto il concetto che l'ulteriore stratificazione del rischio intermedio dovrebbe comprendere anche un'accurata ecocardiografia transtoracica con approccio specialistico.

Nel dettaglio per identificare l'alterazione della RVD, la valutazione della RAE dovrebbe precedere quella del ventricolo destro (RV). Inoltre, secondo i dati dello studio, la valutazione della performance del cuore destro non può basarsi solo su una valutazione isolata della TAPSE. In altre parole, i pazienti in cui il ventricolo destro non è in grado di adattare la propria contrattilità a un brusco aumento delle pressioni polmonari, hanno probabilmente un esito peggiore, come dimostrato dal valore predittivo di TAPSE/PAPs. I dati analizzati suggeriscono che è fondamentale porre attenzione non solo alla funzione sistolica del ventricolo destro ma anche alla funzione sistolica del ventricolo sinistro, quando si valuta il quadro di embolia polmonare emodinamicamente stabile. Infine, i dati analizzati potrebbero generare l'ipotesi che i pazienti con questo pattern di imaging possano beneficiare di strategie di riperfusion precoce. Tuttavia, questa ipotesi dovrebbe essere confermata da futuri e solidi studi clinici. La persistenza di segni di disfunzione del ventricolo destro è stata associata a un aumento del rischio di ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH) [69], mentre il ruolo predittivo degli altri marcatori ecocardiografici, in particolare SVi e VTILVOT, non è stato ancora studiato in questo contesto.

LIMITAZIONI

I limiti dello studio sono legati alla sua natura retrospettiva e monocentrica. Tuttavia, i pazienti sono stati arruolati in modo prospettico. Un'altra limitazione è l'ampio hazard ratio dovuto al basso numero di eventi, in relazione alla piccola dimensione del campione. La bassa mortalità intraospedaliera osservata potrebbe essere dovuta alle dimensioni ridotte del campione, all'elevato livello di competenza del centro e all'esclusione, per protocollo, di pazienti con condizioni ad alto rischio (ad esempio, ricoverati con shock, arresto cardiaco o ipotensione persistente). Alcune limitazioni relative all'esame ecocardiografico: per ottenere una maggiore dimensione del campione, abbiamo esteso l'arruolamento a tutti i pazienti in un arco di tempo di 36 ore dalla diagnosi, e questo potrebbe aver parzialmente falsato le misurazioni, poiché i pazienti con una RVD valutata tardivamente potrebbero avere prestazioni cardiache migliori rispetto ai pazienti valutati precocemente. L'esame ecocardiografico in sé costituisce un ulteriore limite in quanto è una metodologia operatore dipendente, ma è necessario sottolineare come nello studio corrente le valutazioni ecocardiografiche siano state effettuate da un singolo operatore esperto e attraverso un'unica macchina, limitando così la variabilità inter- e intra-operatoria.

CONCLUSIONI

Come osservato nell'embolia polmonare a rischio intermedio, RAE, il rapporto TAPSE/PAPs, SVi e VTI_{LVOT} predicono in modo indipendente la prognosi e riscono a farlo con performance migliori rispetto alla CT ed alla TnI. È interessante notare che, grazie al loro elevato VPN, questi marcatori potrebbero essere utili per escludere i pazienti che meritano un monitoraggio e un trattamento più intensivo a causa dell'elevata probabilità di complicarsi fino allo shock. Se confermate con ulteriori studi, i pazienti che presentano questo pattern ecocardiografico richiederanno un monitoraggio clinico più attento e potranno beneficiare di una strategia di riperfusione precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
2. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-464. doi:10.1001/archinte.166.4.458
3. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113(17):3911-3917. doi:10.1182/blood-2008-08-175745
4. van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14(7):1393-1403. doi:10.1111/jth.13349
5. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation*. 2009;120(19):1850-1857. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863241
6. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971;28(3):288-294. doi:10.1016/0002-9149(71)90116-0
7. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48(1):23-33. doi:10.1016/s0008-6363(00)00168-1
8. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1731-7. doi:10.1152/ajpheart.00336.2006
9. Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):750-757. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.041
10. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart Br Card Soc*. 2011;97(6):473-478. doi:10.1136/hrt.2010.193375

11. 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). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
12. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):482-492. doi:10.1007/s11239-015-1250-2
13. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):507-511. doi:10.1016/s0002-9149(02)02523-7
14. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):53-57. doi:10.1160/TH13-04-0303
15. Mansencal N, Attias D, Caille V, et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol*. 2011;21(2):240-245. doi:10.1007/s00330-010-1942-0
16. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245-2251. doi:10.1016/s0735-1097(03)00479-0
17. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97(19):1946-1951. doi:10.1161/01.cir.97.19.1946
18. Beek E van, Brouwers EMJ, Song B, Bongaerts AHH, Oudkerk M. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A meta-analysis. *Clin Appl Thromb*. 2001;7(2):87-92.
19. 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(12):1044-1049. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009
20. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):243; author reply 244-245. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00015
21. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47(3):869-875. doi:10.1183/13993003.00819-2015
22. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH

- after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):598-605.
doi:10.1160/TH13-07-0538
23. Eddy M, Robert-Ebadi H, Richardson L, et al. External validation of the YEARS diagnostic algorithm for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(12):3289-3295. doi:10.1111/jth.15083
 24. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation.* 2011;124(24):2716-2724.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177
 25. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1323-1331. doi:10.1183/09031936.00174514
 26. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8(6):1235-1241. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x
 27. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(9):1018-1025. doi:10.1164/rccm.200712-1786OC
 28. Mediratta A, Addetia K, Medvedofsky D, Gomberg-Maitland M, Mor-Avi V, Lang RM. Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with McConnell's Sign. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2016;33(5):696-702.
doi:10.1111/echo.13142
 29. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(9):907-913.
doi:10.1016/j.echo.2016.05.016
 30. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2006;7(2):79-108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014
 31. Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):750-757. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.041
 32. Main AB, Braham R, Campbell D, Inglis AJ, McLean A, Orde S. Subcostal TAPSE: a retrospective analysis of a novel right ventricle function assessment method from the subcostal position in patients with sepsis. *Ultrasound J.* 2019;11:19.
doi:10.1186/s13089-019-0134-7

33. Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-1041. doi:10.1164/rccm.200604-547OC
34. Lobo JL, Holley A, Tapson V, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(7):1020-1027. doi:10.1111/jth.12589
35. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229-235. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.053
36. Tan C, Rubenson D, Srivastava A, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):18. doi:10.1186/s12947-017-0109-4
37. Goldman JH, Schiller NB, Lim DC, Redberg RF, Foster E. Usefulness of stroke distance by echocardiography as a surrogate marker of cardiac output that is independent of gender and size in a normal population. *Am J Cardiol*. 2001;87(4):499-502, A8. doi:10.1016/s0002-9149(00)01417-x
38. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39(4):919-926. doi:10.1183/09031936.00088711
39. 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(8):1041-1046. doi:10.1164/rccm.200506-862OC
40. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27(3):540-544. doi:10.1097/00003246-199903000-00032
41. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1948-1954. doi:10.1097/01.CCM.0000275266.33910.8D
42. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108(4):978-981. doi:10.1378/chest.108.4.978
43. Ferrara F, Gargani L, Ostenfeld E, et al. Imaging the right heart pulmonary circulation unit: Insights from advanced ultrasound techniques. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2017;34(8):1216-1231. doi:10.1111/echo.13594
44. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(20):e774-e801. doi:10.1161/CIR.0000000000000707

45. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103. doi:10.1186/cc10119
46. 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;18(2):129-138.
47. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1524-1531. doi:10.1056/NEJMoa1602172
48. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097
49. Keller K, Coldewey M, Geyer M, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Shock index for outcome and risk stratification in acute pulmonary embolism☆. *Artery Res*. 2016;15(C):30-35. doi:10.1016/j.artres.2016.05.002
50. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):459-468. doi:10.1111/jth.12521
51. 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 Lond Engl*. 1993;341(8844):507-511. doi:10.1016/0140-6736(93)90274-k
52. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci*. 2011;341(1):33-39. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181f1fc3e
53. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2151-2156. doi:10.1001/archinte.166.19.2151
54. Chow V, Ng ACC, Chung T, Thomas L, Kritharides L. Right atrial to left atrial area ratio on early echocardiography predicts long-term survival after acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11(1):1-9. doi:10.1186/1476-7120-11-17
55. Lobo JL, Fuertes JAG, Rivas A, et al. Right atrial enlargement and prognosis in the hemodynamically stable pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl 56). Accessed May 26, 2022. https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/2827
56. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right

Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047

57. Guazzi M. Use of TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension: An easy shortcut in a congested road. *Int J Cardiol*. 2018;266:242-244. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.053
58. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-243. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.047
59. Walker CM, Chung JH, Reddy GP. "Septal Bounce." *J Thorac Imaging*. 2012;27(1):w1. doi:10.1097/RTI.0b013e31823fd9bd
60. Blanco P. Rationale for using the velocity-time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J*. 2020;12(1):21. doi:10.1186/s13089-020-00170-x
61. Trip P, Rain S, Handoko ML, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1603-1612. doi:10.1183/09031936.00156714
62. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuß G, Münzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1170-1178. doi:10.1183/13993003.01605-2015
63. Fernández 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(1):211-218. doi:10.1378/chest.14-2551
64. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1685-1689. doi:10.1001/archinte.164.15.1685
65. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. 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;133(2):358-362. doi:10.1378/chest.07-1231
66. 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.e1. doi:10.1016/j.ahj.2011.10.003
67. Prospero-Porta G, Solverson K, Fine N, Humphreys CJ, Ferland A, Weatherald J. Echocardiography-Derived Stroke Volume Index Is Associated With Adverse In-Hospital Outcomes in Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: A

Retrospective Cohort Study. *Chest*. 2020;158(3):1132-1142.
doi:10.1016/j.chest.2020.02.066

68. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-913.
doi:10.1016/j.echo.2016.05.016
69. Barco S, Russo M, Vicaut E, et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2019;108(7):772-778. doi:10.1007/s00392-018-1405-1