



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di ricerca in MEDICINA CLINICA E SCIENZE DEL COMPORTAMENTO

DIBIMIS

STUDIO DI PREVALENZA E SEVERITÀ DI PRESENTAZIONE CLINICA DI SOGGETTI AFFERENTI AD UN'AREA DI EMERGENZA CON EVIDENZA RADIOLOGICA DI EMBOLIA POLMONARE

IL DOTTORE

DOTT.SSA MARIA DONATA PANNO

IL COORDINATORE

CH.MO PROF. ANTONIO PINTO

IL TUTOR

CH.MO PROF. EMILIO NARDI

CICLO XXXI

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2019

Sommario

INTRODUZIONE.....	2
1 Embolia polmonare.....	2
1.1. Presentazione e diagnosi dell'embolia polmonare in area di emergenza.....	2
1.2. Trattamento dell'embolia polmonare	5
1.3. Definizione di rischio e score di severità	6
1.4. Benefici ospedalizzazione rispetto il trattamento domiciliare dei pazienti con embolia polmonare a basso rischio	9
2 Studio	11
2.1. Obiettivi	11
2.2. Metodi	11
2.3. Risultati	11
2.4. Limitazioni.....	15
2.5. Conclusioni.....	16
Bibliografia	17

INTRODUZIONE

Il presente studio ha come obiettivo quello di valutare l'impatto della diagnosi di embolia polmonare presso un'area di emergenza e di valutare la letteratura in merito.

L'embolia polmonare rappresenta ad oggi un'emergenza clinica ad elevata mortalità se non trattata in modo precoce e adeguato, costituendo la terza causa più comune di morte dopo l'ischemia del miocardio e l'ictus cerebrale (1). Ad esordio spesso subdolo, l'approccio diagnostico mira a considerare i fattori di rischio per tromboembolismo venoso in associazione ai dati clinici, di laboratorio e radiologici per un rapido trattamento che ad oggi si basa soprattutto sull'uso degli anticoagulanti orali. Le complicanze a lungo termine successive al primo episodio tromboembolico possono includere recidive di malattia tromboembolica, sindrome post trombotica e ipertensione polmonare cronica.

1 Embolia polmonare

1.1. Presentazione e diagnosi dell'embolia polmonare in area di emergenza

Si stima che la mortalità e morbilità per i pazienti con embolia polmonare si sia ridotta negli ultimi anni passando da circa il 30 al 2-10 % grazie al miglioramento della prognosi, della valutazione di triage e il trattamento.

Dai dati di letteratura un terzo dei soggetti risulta di età maggiore ai 65 anni (2). La mortalità legata all'embolia polmonare in caso di forma massiva arriva fino al 50% (3). In Italia uno dei registri raccolti nel periodo compreso tra il 2006 al 2010 presso reparti di Cardiologia, Emergenza e Medicina Interna ha mostrato come i soggetti in genere fossero anziani (età >75 anni) e che la mortalità rimanesse legata alla severità emodinamica con cui si presentavano all'esordio (4).

Spesso difficile da diagnosticare, molte volte ci si trova di fronte ad un indiscriminato utilizzo di test diagnostici che non sempre sono necessari (5). Nel 2012, il Massachusetts General Hospital (MGH) ha creato un team di risposta multidisciplinare per fornire in tempi rapidi delle raccomandazioni per il singolo paziente con embolia polmonare. Da questo esempio, molti istituti internazionali hanno cercato di sviluppare dei team di risposta (PERTs Pulmonary Embolism Response Teams) al fine di provvedere in maniera adeguata e rapida ad ogni caso clinico con embolismo venoso (6). Dato le lunghe ore di attesa che si hanno generalmente in pronto soccorso ci si trova spesso di fronte a pazienti che hanno un basso rischio di embolia polmonare che stanno attendendo per eseguire una TC (tomografia computerizzata) non necessaria mentre pazienti ad alto rischio, in cui è fondamentale procedere con urgenza, si trovano ad aspettare la stessa lunga coda.

La diagnosi di embolia polmonare è spesso difficoltosa, soprattutto nel paziente anziano dove i sintomi possono essere mascherati da altre patologie sottostanti. I sintomi possono includere dispnea, dolore toracico, tosse, emottisi, ma può talvolta esordire in modo subdolo data la frequente aspecificità e atipicità del quadro

clinico, strumentale e di laboratorio. Solitamente una dispnea non spiegata dalle patologie di base del paziente e definita come di nuova insorgenza è ritenuta altamente suggestiva. L'embolia polmonare può esordire inoltre come sincope (7). Una altra modalità con cui può presentarsi, seppur più raro è l'arresto cardiaco. Uno studio austriaco di 1246 pazienti che afferivano in area di emergenza in arresto cardiaco ha mostrato come nel 4.8% fosse dovuto a tromboembolismo polmonare. Delle forme di arresto cardiaco il 63% si presentavano con attività elettrica senza polso, il resto con asistolia (32%) o fibrillazione ventricolare (5%) (8).

In accordo ad una recente meta-analisi, la prevalenza di embolia polmonare individuata in modo inaspettato in soggetti che si sottopongono ad una TC per altre ragioni è risultata di circa il 2.6% (9). Una neoplasia in fase avanzata è associata significativamente ad un rischio aumentato di trovare incidentalmente la tromboembolia polmonare.

Nell'approccio diagnostico ad un paziente con sospetto di embolia polmonare occorre valutare in prima istanza i fattori di rischio per malattia tromboembolica venosa e il risultato degli esami strumentali considerati di primo livello quali elettrocardiogramma a 12 derivazioni, emogasanalisi (EGA), radiografia del torace ed ecocardiogramma transtoracico. I segni vitali associati ad un aumentato rischio di tromboembolia polmonare includono tachicardia (con frequenza cardiaca >100 bpm) e ridotta saturazione di ossigeno rilevato al pulsiossimetro (<95%).

Negli anni sono stati proposti degli strumenti utili al percorso decisionale per la diagnosi di pazienti con rischio di embolia polmonare; essi consentono di stimare la probabilità di diagnosi di embolia polmonare. Tra i più utilizzati lo score di Wells modificato e lo score di Geneva modificato (10,11).

I fattori di rischio per embolia polmonare e tromboembolismo venoso sono molteplici. Il cancro viene considerato uno dei fattori di rischio più importanti ed è contemplato sia nello score di Wells che in quello di Geneva. La neoplasia viene definita attiva se il soggetto è in trattamento o se il tumore ha già causato delle metastasi. È stato osservato inoltre come ci siano delle neoplasie a maggior rischio trombotico come l'adenocarcinoma (pancreatico, colon, ovarico, stomaco e renale), glioblastoma, melanoma metastatico, linfoma e mieloma multiplo (12,13).

L'assunzione di estrogeni, sia a scopo contraccettivo che come terapia sostitutiva ormonale, a prescindere dalla forma usata di somministrazione (orale, transvaginale o transcutanea), incrementa il rischio per embolia polmonare da due fino a tre volte rispetto la popolazione generale (14). Qualsiasi intervento che richieda intubazione endotracheale o anestesia epidurale incrementa il rischio di trombosi ed embolia polmonare per almeno i successivi 30 gg. Gli interventi a maggior rischio sono rappresentati dagli interventi che interessano l'addome, interventi di posizionamento di protesi ortopediche, ed interventi neurochirurgici (15). L'età superiore ai 50 anni è un altro fattore di rischio da considerare.

Tra i fattori di rischio genetici più frequenti, sono chiamati in causa il fattore V Leiden e la mutazione del gene per la protrombina, e i deficit di proteina C e S e dell'antitrombina (16).

Le modifiche strumentali che sono individuate riguardano alterazioni elettrocardiografiche come l'inversione dell'onda T nelle derivazioni V1 fino a V4, aspetto di blocco di branca destro completo o incompleto e pattern S1-Q3-T3. Il dosaggio del D-dimero va considerato come primo test diagnostico nei pazienti definiti a rischio medio o basso per confermare la diagnosi di sospetto, sebbene tutti i fattori di rischio per trombosi venosa profonda (TVP) incrementano i valori di D-dimero, soprattutto l'età. Il dosaggio del D-dimero non andrebbe richiesto in chi ha un'alta probabilità pretest perché un risultato negativo non scongiurerebbe l'esecuzione della TC per la conferma.

L'ecocardiogramma, visualizzando eventuali anomalie del ventricolo destro, rappresenta una metodica efficace, sicura, veloce ma richiede un buon livello di competenza da parte dell'esecutore e richiede un training specifico (17). L'emogasanalisi consentirà di valutare la presenza di ipossia con ipocapnia con tendenza all'alcalosi respiratoria.

Per i pazienti con alta probabilità pretest per embolia polmonare, in accordo alla gestalt clinica o agli strumenti di predizione clinica, va effettuato l'approfondimento diagnostico con l'*imaging*. La TC polmonare è la metodica preferita, mentre la scintigrafia andrebbe utilizzata se la TC non è disponibile o è controindicata. La sensibilità e specificità di una TC, indipendentemente dalla probabilità pretest, raggiungono circa il 90% (18). La TC rimane infatti la metodica più accurata e sicura per escludere la presenza di embolismo polmonare a carico delle arterie segmentarie e principali. La TC ha in più diversi vantaggi, ovvero: è di rapida esecuzione; provvede a fornire una diagnosi chiara, positiva o negativa per presenza di embolia polmonare; è disponibile nella maggior parte degli ospedali; può dimostrare una diagnosi alternativa se non conferma la diagnosi di sospetto (19).

Non bisogna trascurare che l'esposizione di una TC determina un'esposizione da 10 fino a 20 mSv di radiazioni. Inoltre il suo uso inappropriato comporta il riscontro di "incidentalomi" la cui prevalenza e significato clinico rimangono ancora non ben descritti (20). Talvolta, il riscontro di noduli polmonari determina delle ansie al paziente che dovrà affrontare innumerevoli esami di follow up e approfondimenti diagnostici (21).

Nella maggior parte dei casi, l'embolia polmonare origina dalla trombosi venosa profonda agli arti inferiori. In uno studio, la presenza di TVP era individuata fino nel 70 % dei soggetti con embolia polmonare accertata (22).

L'embolia polmonare può presentarsi in forma massiva o sub-massiva, equivalente dal punto di vista emodinamico rispettivamente a stabile o instabile (23). La forma massiva si distingue per la presenza di ipotensione (definita come pressione sistolica <90 mmhg per almeno 15 minuti, non dovuta ad altre cause se non all'embolia polmonare e che richiede il trattamento con inotropi) polso assente, o persistente e spiccata bradicardia (FC <40 bpm con segni o sintomi di shock cardiogeno).

L'embolia polmonare sub-massiva invece non presenta ipotensione (PAS \geq 90 mmhg) ma è possibile notare disfunzione ventricolare destra o necrosi miocardica tramite le tecniche di imaging o tramite l'incremento di biomarkers come la troponina I e il peptide natriuretico di tipo B.

Tabella 1: Score di Wells modificato

Sintomi clinici di TVP (dolore alla palpazione, gonfiore alle gambe)	3
Altra(e) diagnosi meno probabile di EP	3
Frequenza cardiaca >100	1.5
Immobilizzazione o chirurgia nelle precedenti 4 settimane	1.5
Precedenti tvp o ep	1.5
Emottisi	1
Neoplasia fase attiva	1
Probabilità: diagnosi definita probabile se il punteggio è >4, non probabile se \leq 4	

Tabella 2: Score di Geneva modificato

Età >65 anni	1
Precedente TVP	1
Intervento chirurgico che abbia richiesto anestesia o intervento a carico degli arti inferiori nell'ultimo mese	1
Neoplasia attiva	1
Dolore ad una gamba	1
Emottisi	1
Dolore alla palpazione del sistema venoso profondo o edema a carico di una sola gamba	1
Frequenza cardiaca:	
74-94 bpm	1
>95 bpm	2
Probabilità definita in base al punteggio come:	
- bassa 0-1	
- intermedia 2-4	
- alta >5	

1.2 Trattamento dell'embolia polmonare

L'approccio terapeutico, si basa attualmente sull'uso di: anticoagulanti somministrati per via parenterale, anticoagulanti orali, fibrinolitici, embolectomia, filtri cavali. Inizialmente viene somministrata l'eparina per via parenterale (per via endovenosa o sottocutanea) per almeno 5-10 giorni con un periodo di sovrapposizione all'anticoagulante orale come il warfarin per poi proseguire soltanto con quest'ultimo, al fine di ottenere e mantenere un INR (international Normalized Ratio) tra 2 e 3(24). Negli ultimi decenni, quattro nuovi anticoagulanti orali diretti hanno ricevuto l'approvazione del FDA (Food and Drug

Administration) dimostrando la non inferiorità rispetto al warfarin nella prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso. Rivaroxaban, apixaban, e edoxaban sono inibitori del fattore X attivato, mentre il dabigatran inibisce il fattore II attivato. Uno dei vantaggi di questi farmaci è rappresentato dalla semplice gestione da parte del paziente, poiché non richiedono monitoraggio e non mostrano interazioni con il cibo (25). La durata della terapia anticoagulante deve essere decisa sulla base delle cause di embolia polmonare, dalle comorbidità e dal rischio di sanguinamento. I pazienti con embolia polmonare senza apparenti cause in forma idiopatica spesso richiedono un trattamento più lungo (superiore a 6 o 12 mesi), mentre soggetti con forme riconducibili ad una causa precisa richiedono tipicamente 3 mesi (26, 27). Il trattamento anticoagulante con eparina non frazionata riduce la mortalità a due settimane del 70 % rispetto i soggetti senza trattamento (28).

Per quanto riguarda le altre opzioni, uno studio condotto nel 2010 su 22 aree di emergenza statunitensi ha mostrato come il trattamento iniziale dei pazienti con embolia polmonare in forma grave sia ancora scarsamente standardizzato (4). Il trattamento più comunemente usato sono risultati gli anticoagulanti, in una minoranza di casi viene adoperata la terapia trombolitica o la trombectomia. Nel caso in cui ci sia la controindicazione all'uso di anticoagulanti orali e il rischio di sanguinamento sia ritenuto inaccettabile, vi è l'indicazione all'introduzione del filtro cavale, anche in assenza di una diagnosi di trombosi venosa profonda.

Per i soggetti con instabilità emodinamica la terapia trombolitica sistemica è accettata come terapia standard; nel caso in cui vi sia la controindicazione alla terapia trombolitica in pazienti selezionati può essere considerata l'embolectomia.

Come terapia di supporto bisogna eseguire la supplementazione con ossigeno terapia al fine di mantenere una saturazione periferica di ossigeno (spO₂) >90%. La somministrazione di farmaci vasopressori per endovena va considerata quando non viene raggiunta un'adeguata perfusione tramite l'infusione di liquidi.

1.3 Definizione di rischio e score di severità

Negli ultimi anni sono stati proposti molti sistemi utili per inquadrare dal punto di vista clinico i pazienti con embolia polmonare al fine di definire la classe di rischio di ogni soggetto. Si definiscono ad alto rischio se emodinamicamente instabili e in caso di embolia polmonare massiva e sub massiva. Vi è la categoria dei soggetti a rischio intermedio, in cui è presente danno d'organo come ischemia cardiaca, e/o encefalopatia ma senza i criteri di instabilità emodinamica. Infine la classe di soggetti a basso rischio riguarda i soggetti stabili che non hanno ancora un danno d'organo che potrebbero beneficiare di una terapia domiciliare, piuttosto che in regime di ricovero ordinario. Solitamente i pazienti a basso rischio sono inoltre pazienti che non hanno neoplasie. La distinzione è utile a fini prognostici perché si stima che i pazienti a basso rischio

hanno una percentuale di sopravvivenza ad un anno del 95%, mentre soggetti ad alto rischio un tasso di mortalità del 40% a 90 giorni (29).

I sistemi validati per la quantificazione del rischio nei soggetti con embolia polmonare sono: il Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), il sistema semplificato PESI (sPESI) i criteri Hestia (HC) (vedi tabella 3 e 4).

Lo score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) include età, sesso, storia di neoplasia, anamnesi positiva per insufficienza cardiaca cronica, storia di malattia polmonare ostruttiva cronica, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, temperatura corporea, alterazione dello stato mentale, saturazione di ossigeno rate (30). I pazienti con PESI score di classe I e II sono considerati a basso rischio e potenziali candidati ad un trattamento domiciliare. Lo score semplificato PESI (sPESI) considera invece età >80 anni, storia di neoplasia, storia di malattia cardiaca o polmonare cronica, FC > 110 bpm, PAS < 100mmHg e spO₂ < 90 (31). I pazienti senza nessuna di tale variabile possono essere definiti a basso rischio.

Il sistema Hestia considera delle variabili e se almeno una di queste è soddisfatta i pazienti non possono essere trattati al domicilio. Da diversi studi è emerso che il sistema sPESI risulta avere una maggiore affidabilità tra osservatori rispetto il sistema Hestia.

Tra i pazienti con diagnosi di embolia polmonare, con pressione sistolica >90 mm Hg, di età inferiore a 50 anni, la probabilità di morte imputabile direttamente ad essa è definita inferiore all'1% (32).

Alcune linee guida raccomandano inoltre il dosaggio della troponina ultra sensibile per la stratificazione del rischio (17). Elevati valori dei peptidi natriuretici, inclusi la forma cerebrale (BNP) e la forma pro -BNP hanno mostrato di essere fattori predittivi di eventi avversi a breve termine nella forma acuta di embolia polmonare (33).

La presenza di forame ovale pervio è un'altra condizione predisponente ad eventi embolici paradossi in caso di embolia polmonare.

Uno dei registri che ha valutato l'andamento dei pazienti a distanza di mesi dalla diagnosi di embolia polmonare, è stato lo studio ICOPER. L'obiettivo principale del registro è stato quello di valutare la mortalità per qualsiasi causa a 3 mesi di tali soggetti. La mortalità a 3 mesi è risultata in totale del 17.5% dei casi, per lo più attribuibile a embolismo polmonare (nel 45.1%), ad una neoplasia (17.6%), a morte improvvisa (11.8%), a insufficienza respiratoria (11.8%), ad un'emorragia (2.5%), ad un ictus (2.5%), ad una sindrome coronarica acuta (1.3%) e nei rimanenti casi ad altre cause (7.3%). La percentuale di recidive a 3 mesi è stata del 7.9% (34).

Tabella 3: Criteri Hestia

Emodinamicamente instabile? ^(a)
Necessita trombolisi o embolectomia ?
Sanguinamento attivo o alto rischio di sanguinamento? ^(b)
Necessità di mantenere ossigeno terapia per mantenere la spo2 > 90% per più di 24?
La diagnosi di EP è stata diagnosticata durante la terapia anticoagulante?
Sono stati somministrati anti dolorifici endovena per più di 24 ore?
Ha un motivo medico o sociale per richiedere un trattamento ospedaliero per più di 24 ore?
Clearance della creatinina <30 mL/min? ^(c)
Grave insufficienza epatica ? ^(d)
Gravidanza?
Storia documentata di trombocitopenia eparina indotta?
<p>Se ad una delle domande la risposta è SI, il paziente non può essere dimesso.</p> <p>a) PAS < 100 mm Hg con FC > 100 bpm o condizioni che richiedono il ricovero in unità di terapia intensiva.</p> <p>b) sanguinamento gastrointestinale nei precedenti 14 giorni, recente stroke (meno di 4 settimane), recente intervento (meno di due settimane), difetti nell'emostasi o trombocitopenia (conta piastrinica < 75 × 10⁹/L), ipertensione non controllata (PAS > 180 mm Hg o pressione diastolica > 110 mm Hg).</p> <p>c) clearance calcolata della creatinina secondo la formula di Cockcroft-Gault.</p> <p>d) a discrezione del curante.</p>

Tabella 4: Pulmonary Embolism Severity index score (PESI)

Criteria:	
Età	+1 per ogni anno
Sesso maschile	+10
Neoplasia	+10
Insufficienza cardiaca	+10
Malattia polmonare cronica	+10
Frequenza cardiaca ≥ 110 bpm	+20
Pressione sistolica < 100 mmHg	+30
Frequenza respiratoria ≥ 30 atti al minuto	+20
Temperatura < 36 °C	+20
Stato mentale alterato †	+60
Spo2 $< 90\%$ ‡	+20
<p>Il punteggio totale è ottenuto dalla somma dell'età del paziente con i punti di ogni variabile. Uno score < 66 indica una classe di rischio I, 66-85 classe di rischio II, 86-105 classe di rischio III, 106-125 classe di rischio IV e > 125 classe di rischio V.</p> <p>†disorientamento, letargia, stupore o coma.</p> <p>‡con o senza la supplementazione di ossigeno terapia</p>	

1.4 Benefici ospedalizzazione rispetto il trattamento domiciliare dei pazienti con embolia polmonare a basso rischio

La decisione di dimettere o ricoverare presso un reparto di medicina interna o d'urgenza i pazienti con embolia polmonare appare talvolta controverso. Se appare chiaro che i pazienti definiti ad alto rischio richiedano un'ospedalizzazione, la scelta per i pazienti invece a basso rischio non sempre è così netta. In generale i vantaggi di una ospedalizzazione includono uno stretto monitoraggio, il pronto trattamento dell'eventuale comparsa di complicanze ma talvolta un'ospedalizzazione "eccessiva" porta a peggiorare la prognosi in pazienti che potrebbero continuare la terapia al domicilio (35).

Uno degli studi esaminati analizzava l'esito dei pazienti ricoverati per embolia polmonare. In particolare il 2.5% dei pazienti ricoverati mostrava: confusione, infezioni nosocomiali, cadute ed eventi definiti severi (5).

Si calcola che circa il 90% dei pazienti venga in genere ricoverato (36). La durata media dei ricoveri è di 10.3 ± 4.6 giorni (37). Dallo studio IPER i fattori correlati alla mortalità intra-ospedaliera sono risultati legati all'età (> 75 anni -HR 1.50, 95% CI 1.01-2.25), immobilizzazione > 3 giorni prima della diagnosi di embolia polmonare (HR 2.54, 95% CI 1.72-3.77) e instabilità emodinamica (HR 6.38, 95% CI 4.26-9.57) (38).

Alcuni dei fattori identificati come ostacolo per la dimissione del paziente sono stati individuati nel management del paziente alla terapia anticoagulante al domicilio, la resistenza di alcuni clinici, la difficoltà nella stratificazione nel rischio e la mancanza di un protocollo comune nella stratificazione nel rischio (39).

I fattori da considerare nel momento in cui si considera l'eventuale management del paziente al domicilio devono includere non solo fattori clinici, ma anche i fattori psicosociali e le comorbidità. Bisogna analizzare i

fattori di rischio tramite gli scores clinici e se presenti variabili come la presenza di ipossiemia, se si sono verificati episodi sincopali o simil sincopali, tachicardia, e se coesiste trombosi venosa profonda. Le comorbidità analizzate includono sanguinamento attivo, trombocitopenia, insufficienza renale, intervento chirurgico maggiore recente, disturbi della coagulazione, dolore che necessita il trattamento con oppiacei, obesità. La valutazione dovrebbe anche includere le capacità del paziente ad attenersi alla prescrizione terapeutica, alle possibilità di continuare ad eseguire degli stretti follow up e alla disponibilità di eventuali *caregivers* (40). Recentemente la British Thoracic Society ha varato delle linee guida al fine di standardizzare l'approccio per i pazienti definiti a basso rischio. È emerso come una volta identificati a basso rischio dagli scores di severità occorre inoltre valutare se presenti i fattori sopramenzionati. I pazienti definiti così elegibili al trattamento domiciliare dovrebbe ricevere delle istruzioni scritte e verbali a proposito delle possibilità di recidiva, di sanguinamento maggiore e delle varie possibili complicanze. I centri dovrebbero inoltre fornire dei contatti telefonici in modo da favorire eventuale assistenza se necessaria (41).

2 Studio

2.1 Obiettivi

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza di diagnosi di embolia polmonare in un range di 6 anni presso il Dipartimento di Emergenza e Accettazione dell'ASLTO4 sito in Ciriè dal 2006 al 2011. Sono state valutate le modalità di presentazione di questi soggetti (es dispnea e/o dolore toracico), il codice assegnato in triage, i fattori di rischio per tvp/ep nella coorte, compresi i parametri clinici riportati come valori tensivi, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria e i valori ematochimici come proteina C reattiva, d dimero, troponina T.

Un altro elemento analizzato è stato la terapia domiciliare e le patologie concomitanti, in più si è preceduto a vedere quanti pazienti sono stati dimessi e quanti ricoverati.

2.2 Metodi

È stata condotta un'analisi retrospettiva di una coorte di soggetti con embolia polmonare diagnosticata in DEA. Sono stati ottenuti i dati tramite l'analisi della codifica della diagnosi di dimissione di tromboembolia polmonare tramite SDO (schede di dimissione ospedaliera) dal database elettronico del DEA in particolare sono stati ricercati come diagnosi di uscita della SDO i seguenti codici: 4151, 45340. È stata effettuata l'analisi di prevalenza con calcolo dei range medi e differenze statistiche con t test e chi quadrato in funzione delle variabili. È stato considerato statisticamente significativo un p value < 0,05.

Le analisi sono state eseguite mediante il software statistico STATA 13.

Inoltre è stata condotta l'analisi della letteratura mediante pubmed dei dati pubblicati dal 2008 al 2018, in sola lingua inglese, introducendo come punti chiavi di ricerca "pulmonary embolism emergency discharge" e "management of low risk pulmonary embolism".

2.3 Risultati

I dati ottenuti su un numero di accessi di 44000 circa soggetti l'anno afferenti al pronto soccorso sopra menzionato con i criteri adottati per la ricerca sono stati in totale 368. Di questi in realtà quelli che aveva una diagnosi di tromboembolia polmonare sono risultati 78. Gli altri infatti sono stati esclusi dall'analisi in quanto ricevevano un codice di chiusura della scheda di dimissione che non combaciava ad una diagnosi clinica/strumentale di embolia polmonare.

Tra i soggetti che effettivamente avevano l'embolia polmonare rispetto il totale il codice più comunemente assegnato in triage era "giallo", ovvero un livello di gravità tale per cui il paziente è in potenziale pericolo di vita e il cui tempo di attesa non dovrebbe comunque superare i 20 minuti ed è necessaria una rivalutazione

infermieristica dopo 5-15 minuti dalla prima e comunque in relazione allo stato clinico del paziente. I soggetti che non avevano l'embolia polmonare erano pazienti invece che più spesso ricevevano un codice di assegnazione definito "verde" che non necessitò cioè di una valutazione immediata. L'età media dei pazienti con embolia polmonare è risultata 70 anni, in accordo alla letteratura in merito. Il sintomo più comune di presentazione è risultato definito come "patologia acuta". Il sistema infatti utilizzato in triage consente di assegnare al paziente oltre al colore di triage anche il motivo d'accesso e molte volte si inserisce in modo generico patologia acuta, per indicare un sintomo che non si trova nel menù a scaletta fornito dal sistema. Tramite la ricerca sul diario clinico dei pazienti i sintomi di presentazione descritti dal medico includevano: dolore toracico, dispnea, sincope, malessere generale, sudorazione provando ancora una volta l'esordio spesso subdolo della patologia.

I valori di pressione arteriosa media sono risultati di circa 126 mmhg per pressione sistolica e 77 mmhg per la pressione diastolica. Uno dei valori che oscillava di più era la saturazione di ossigeno al pulsiossimetro.

I valori di frequenza respiratoria non sono sempre riportati. Uno dei pazienti con embolia polmonare era una donna in post partum, mentre gli altri soggetti erano generalmente anziani con plurimorbilità. Il sesso più colpito è risultato quello femminile.

I pazienti dimessi sono risultati cinque, dimostrando come la maggior parte dei pazienti venga generalmente ricoverata. Questi pazienti erano per lo più i pazienti già seguiti ambulatorialmente presso l'ambulatorio di oncologia. Sono stati anche registrati due decessi, entrambi con storia di neoplasia in fase avanzata, una donna con un leiomiomasarcoma mentre un uomo con diagnosi di carcinoma del pancreas.

Tabella 5: caratteristiche cliniche

	Popolazione totale (n 368)*	Soggetti con diagnosi di embolia polmonare indicata nella diagnosi di uscita (n 78)	Sogg. Senza conferma di EP (n 290)	P value Paz con EP vs senza EP
Maschi /femmine	172/196	35/43	137/152	0.67 (NS)
Età media (ds)	66.4(17.13)	70.5 (14.99)	65.3 (17.52)	0.01
Codice accesso in PS:				
-rosso (%)	10.32	6.78	0.34	
-giallo	61.6	35.59	4.48	0.51(NS)
-verde chiaro 1/30	16.9	33.9	13.45	0.11 (NS)
-verde scuro 1/60	9.74	23.73	69.31	0.03
-bianco	1.43	0	12.41	
Motivo accesso: (%)				
-dolore toracico	1.36	5.34	0.34	
-patologia acuta	48.1	38.46	50.69	0.03
-dispnea, patologia respiratoria	4.35	15.38	1.38	0.455 (NS)
-patologia cardiovascolare	3.8	5.13	3.45	0.07 (NS)
-dolore a un arto, trauma	22.55	7.7	26.55	0.002
-perdita di coscienza, malessere generale	2.72	11.53	0.34	
-altri motivi (pat neurologica, dolore al capo etc)	5.71	3.84	6.22	0.05
- non identificato, accesso improprio	11.41	12.8	11.03	0.05
<p>*Popolazione totale si riferisce al numero di soggetti individuati dal 2006 al 2011 che venivano dimessi con i seguenti codici di chiusura ospedaliera ICD-9-CM : 415.1, 415.11, 415.19, 453.8, 453.9.</p> <p>ds: deviazione standard</p> <p>NS non significativo</p>				

Tabella 6: caratteristiche cliniche dei pazienti con embolia polmonare

	Valore medio (\pm deviazione standard)
Pazienti dimessi /pazienti ricoverati	5/71
Pressione sistolica (mmHg)	126,26(\pm 28,9)
Pressione diastolica (mmHg)	77,8(\pm 18,16)
Frequenza (bpm)	98,38(\pm 24,1)
SpO2 (%)	90,7(\pm 7,47)
Proteina C reattiva (mg/l)	5,37(\pm 3,43)
D-Dimero (VN fino a 0.5mcg/ml)	17,33(\pm 4,08)
Troponina I (ng/ml)	0,05 (\pm 0,021)
Temperatura corporea	36,9(\pm 0,91)
Anamnesi per neoplasia (n)	11
TVP accertata	4

La ricerca in letteratura utilizzando MEDLINE riguardanti il trattamento domiciliare dei pazienti con embolia polmonare a basso rischio (in un periodo compreso 2008-2018; in sola lingua inglese) ha permesso di ottenere 129 studi. Dalla ricerca sono emersi studi randomizzati di non inferiorità per il trattamento domiciliare versus trattamento in regime di ricovero ospedaliero, review e casi clinici. Negli ultimi anni infatti dato l'incremento del numero di diagnosi di tromboembolismo venoso, si è assistito anche ad un aumentato interesse da parte del mondo della ricerca per un trattamento domiciliare sicuro e affidabile nonché per la rapida dimissione dei pazienti affetti. Sono state elaborate delle linee guida da parte delle società internazionali come l'European Society of Cardiology (ESC), dell'American Heart Association (AHA), dell'American College of Chest Physicians (ACCP) e dell' American College of Physicians (ACP) per stimare il rischio di mortalità a 30 giorni e la morbilità a lungo termine, raccomandando la combinazione di fattori prognostici clinici, come i criteri contenuti nel simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) e dati strumentali , ottenuti da ecocardiogramma o TC, o elettrocardiogramma o dai valori sierici di troponina.

Vanni e colleghi hanno analizzato i dati di quattro ospedali italiani in un periodo compreso di circa 3 anni. Hanno valutato i pazienti che venivano dimessi entro 48 ore dalla diagnosi di embolia polmonare e quelli che venivano ricoverati. La decisione di ricoverarli era basata non solo sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente ma anche sulla compliance alla terapia prescritta nonché sulla base del background familiare e sociale. Tra i criteri adoperati per l'analisi dei pazienti dimissibili rispetto i pazienti meritevoli di ricovero, la proporzione di pazienti definita a basso rischio dipendeva dal metodo usato, ovvero i criteri Hestia hanno

selezionato la proporzione più grande di pazienti che potevano essere rapidamente dimessi rispetto i criteri PESI e sPESI e rispetto la gestalt clinica (42).

Tra il 2007 e il 2011 è stato condotto uno studio clinico randomizzato open-label per testare la non inferiorità del trattamento domiciliare rispetto il trattamento ospedaliero in pazienti con embolismo venoso. I pazienti definiti a basso rischio (con pesi score di classe I e II) venivano assegnati random in un rapporto 1 :1 al trattamento al domicilio (dimessi dall'ospedale entro 24 ore dall'ingresso) o al trattamento intraospedaliero con enoxeparina sottocute (<5 giorni) seguita dall'anticoagulante orale (≥ 90 giorni). L'outcome primario analizzato era la recidiva di malattia tromboembolica venosa, outcome di sicurezza invece sanguinamento a 14 o 90 giorni e mortalità a 90 giorni. I risultati hanno mostrato che un paziente che aveva proseguito al domicilio sviluppava un episodio di recidiva di tromboembolismo venoso entro 90 giorni, un paziente per entrambi i gruppi era deceduto entro 90 giorni, e due dei pazienti al domicilio manifestava sanguinamento maggiore entro 14 giorni rispetto i pazienti trattati in ospedale (*95% UCL 3.6%; p=0.031*). Hanno dimostrato anche come altri studi in precedenza, che i pazienti dimessi più velocemente raggiungono meno velocemente il target di INR, richiedono la sovrapposizione con eparina per qualche giorno in più (43,44).

Nel Worcester study (WTE) gli autori mostrano come importanti fattori da valutare per la dimissione del paziente includono la presenza di comorbidità e/o recenti patologie che possano compromettere l'outcome del paziente che riceverà il trattamento domiciliare piuttosto che in ambiente ospedaliero (45).

Un altro studio svolto in Canada ha identificato i pazienti dimessi e ricoverati con embolia polmonare. La quota di pazienti che veniva ricoverata era generalmente la classe di pazienti con punteggio sPESI ≥ 1 (31.2% vs 65.2% dei soggetti dimessi), neoplasia (14.7% and 22.3%; $p=0.003$) e malattia polmonare (10.1% and 20.6%; $p<0.0001$) (46).

2.4 Limitazioni

Uno dei limiti dello studio deriva dal fatto che è uno studio osservazionale, non randomizzato e retrospettivo. Durante la ricerca è stato utilizzato il codice assegnato alla diagnosi di dimissione per individuare i soggetti dimessi dal pronto soccorso con diagnosi di embolia polmonare. Molte volte sono stati individuati degli errori nell'assegnazione del codice ICD, pertanto alcuni soggetti avevano una diagnosi di embolia polmonare con discrepanza rispetto al codice individuato. Di alcuni pazienti non veniva annotato nella diaria clinica la frequenza respiratoria, mentre il parametro biumorale che non sempre veniva dosato era la proteina c reattiva o il valore di troponina. Inoltre dai dati elettronici con l'analisi effettuata a posteriori non è stato possibile analizzare i dati elettrocardiografici che sono conservati in cartaceo.

2.5 Conclusioni

L'embolia polmonare è una importante causa di mortalità e morbilità, l'uso dei nuovi anticoagulanti orali non vitamina k dipendenti ha modificato negli ultimi anni il percorso decisionale nei pazienti affetti. Analizzare i dati di un'area di emergenza ha permesso di valutare i dati attuali che in qualche modo sono destinati ad essere modificati dalle attuali evidenze. I nostri dati, a proposito delle caratteristiche cliniche, sono risultati per lo più sovrapponibili ai dati di letteratura. I soggetti con embolia polmonare sono generalmente anziani, con comorbilità, con neoplasie, con coesistente trombosi venosa profonda.

Uno dei soggetti era una donna in post partum, che aveva avuto una gravidanza complicata da gestosi gravidica. I pazienti dimessi sono risultati soltanto in numero di cinque, e tre di loro erano pazienti inviati dall'ambulatorio di oncologia che pertanto venivano ben seguiti una volta dimessi. Quest'ultimo dato appare discordante con quanto sopra esposto in quanto generalmente la neoplasia viene considerata uno dei criteri per ricoverare i pazienti piuttosto che per proseguire la terapia al domicilio.

Bibliografia

- (1) Balahura AM, Guță A et al. Pulmonary thromboembolism in an emergency hospital: Are our patients different? *Rom J Intern Med.* 2017 Jun 27
- (2) Jimenez D et al. J Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *Am Coll Cardiol* 2016;67:162–70
- (3) Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577–82.
- (4) Pollack CV, Schreiber D. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 8;57(6):700-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071.
- (5) Khan S et al. Formative assessment and design of a complex clinical decision support tool for pulmonary embolism *Evid Based Med.* 2016 Feb;21(1):7-13. doi: 10.1136/ebmed-2015-110214. Epub 2015 Dec 30.
- (6) Rosovsky R et al. Pulmonary Embolism Response Team Inpatient Structure, Outpatient Follow-up, and Is It the Current Standard of Care? *Clin Chest Med* 39 (2018) 621–630
- (7) Prandoni et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1524-1531.
- (8) Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med.* 2000;160:1529–35.
- (9) Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al: Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125:518–522
- (10) Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–71.
- (11) Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92–7.
- (12) Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer associated thrombosis: an update. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2):S35–8.
- (13) Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I17–21
- (14) Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, et al. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med* 2010;55:305–15
- (15) Kline JA et al. Emergency evaluation for pulmonary embolism, part 1: clinical factors that increase risk. *The Journal of Emergency Medicine, Vol. 48, No. 6, pp. 771–780, 2015*
- (16) De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013;110:697
- (17) Wright L, Dwyer N et al. Right Ventricular Systolic Function Responses to Acute and Chronic Pulmonary Hypertension: Assessment with Myocardial Deformation. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(3):259-66.
- (18) Mos L.C., Klok F.A et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis, *J. Thromb. Haemost.* 7 (9) (2009) 1491–1498
- (19) Den Exter PL, Klok FA, et al. Diagnosis of pulmonary embolism: Advances and pitfalls. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012 Sep;25(3):295-302. doi: 10.1016/j.beha.2012.06.002. Epub 2012 Jul 31.
- (20) Chen Y, Gray B, Bandiera G, MacKinnon D, Deva D. Variation in the utilization and positivity rates of CT pulmonary angiography among emergency physicians at a tertiary academic emergency department. *Emerg Radiol* 22(3):221–229
- (21) Anjum O et al. Computed tomography for suspected pulmonary embolism results in a large number of non-significant incidental findings and follow-up investigations

- (22) Hull RD, Hirsh J et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891–899
- (23) Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165–1171.
- (24) Singer AJ, Thode HC, Jr., Peacock WF. Admission rates for emergency department patients with venous thromboembolism and estimation of the proportion of low risk pulmonary embolism patients: a US perspective. *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3(3):126-131.
- (25) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52
- (26) Hepburn-brown. Acute Pulmonary Embolism: A concise review of diagnosis and management *Intern Med J*. 2018 Oct 15. doi: 10.1111/imj.14145
- (27) Stavros K, Barco S et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976-90.
- (28) Barritt DW, Jordan SC . Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309–1312
- (29) Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al., Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism, *J. Intern. Med*. 261 (2007) 597–604
- (30) Corrigan D. et al Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. 2016 Sep 30;3(3):117-125.
- (31) Jiménez D, Aujesky D, Moores D, et al., RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism, *Arch. Intern. Med*. 170 (15) (2010 Aug 9)1383–1389
- (32) Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, et al. Factors associated with adverse outcomes in outpatients presenting with pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:390–4
- (33) Jaff MR, McMurtry MS, Archer S et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830
- (34) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- (35) Roy PM, Corsi DJ, Net clinical benefit of hospitalization versus outpatient management of patients with acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15: 685–694
- (36) Gibson Chambers J, Kabrhel C, Venkatesh A, Schuur J. Prevalence and Patient Predictors of Outpatient Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Annals of Emergency Medicine* (abstract) 2013;62(4):S36.
- (37) Balahura AM, Guță A, Mihalcea V, Weiss . Pulmonary thromboembolism in an emergency hospital: Are our patients different? *Rom J Intern Med*. 2017 Jun 27
- (38) Casazza F, Becattini C. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb Res*. 2012 Dec;130(6):847-52. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.292. Epub 2012 Aug 24.
- (39) Li wang. Benefit of early discharge among patients with low-risk pulmonary embolism. *PLoS One*. 2017 Oct 10;12(10):e0185022.
- (40) Islam ea et al. Management of Low-Risk Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med*. 2018 Sep;39(3):561-568
- (41) Howard LS et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism. *BMJ Open Respir Res*. 2018 Jun 13;5(1):e000281. doi: 10.1136/bmjresp-2018000281. eCollection 2018

- (42) Vanni S , Becattini C, Nazerian P et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism in daily clinical practice: A prospective observational study comparing clinical gestalt and clinical rules *Thromb Res.* 2018 May 8;167:37-43
- (43) Aujesky D et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41–48
- (44) Van Bladel ER, Agterof MJ, Frijling BD, et al. Out of hospital anticoagulant therapy in patients with acute pulmonary embolism is frequently practised but not perfect. *Thromb Res* 2010; 126: 481–85.
- (45) Bungard TJ, Ritchie B. Anticoagulant therapies for acute venous thromboembolism: a comparison between those discharged directly from the emergency department versus hospital in two Canadian cities. *BMJ Open.* 2018 Oct 31;8(10):e022063.
- (46) Khan S, McCullagh et al. Formative assessment and design of a complex clinical decision support tool for pulmonary embolism. *Evid Based Med.* 2016 Feb;21(1):7-13.