

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



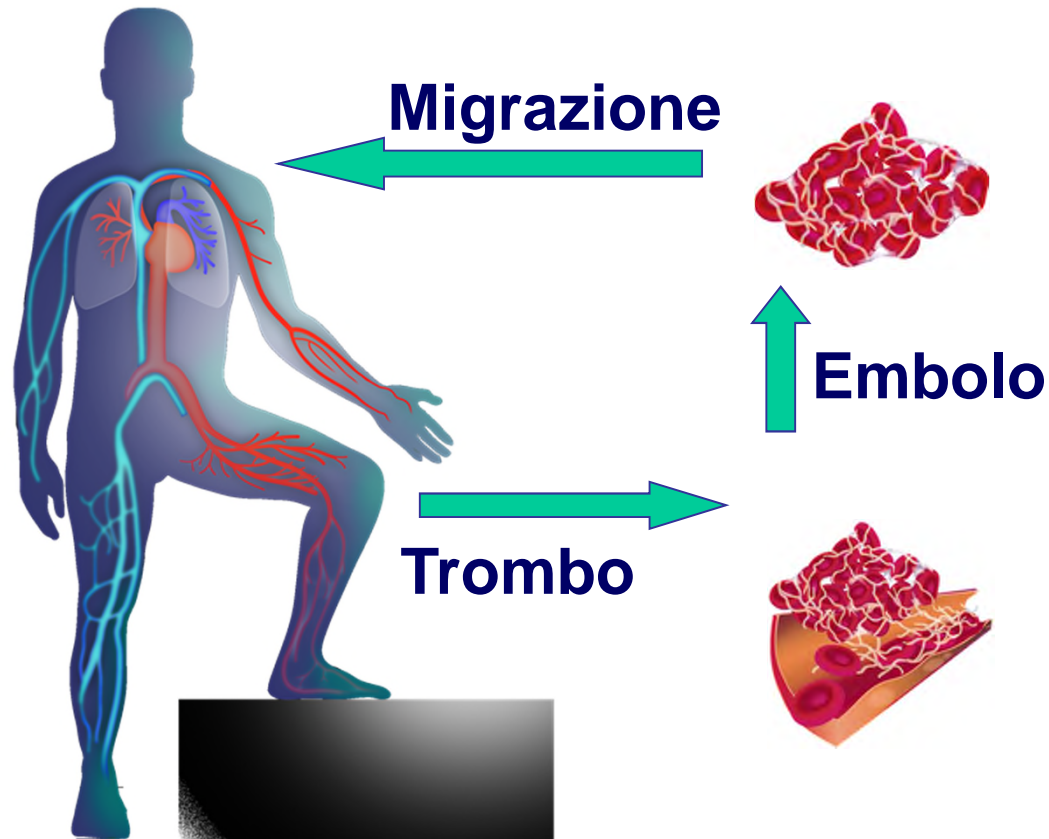
università di ferrara
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.



Tromboembolia polmonare

Raffaella Salmi
Medicina Interna Ospedaliera II

Malattia tromboembolica venosa



Malattia tromboembolica venosa

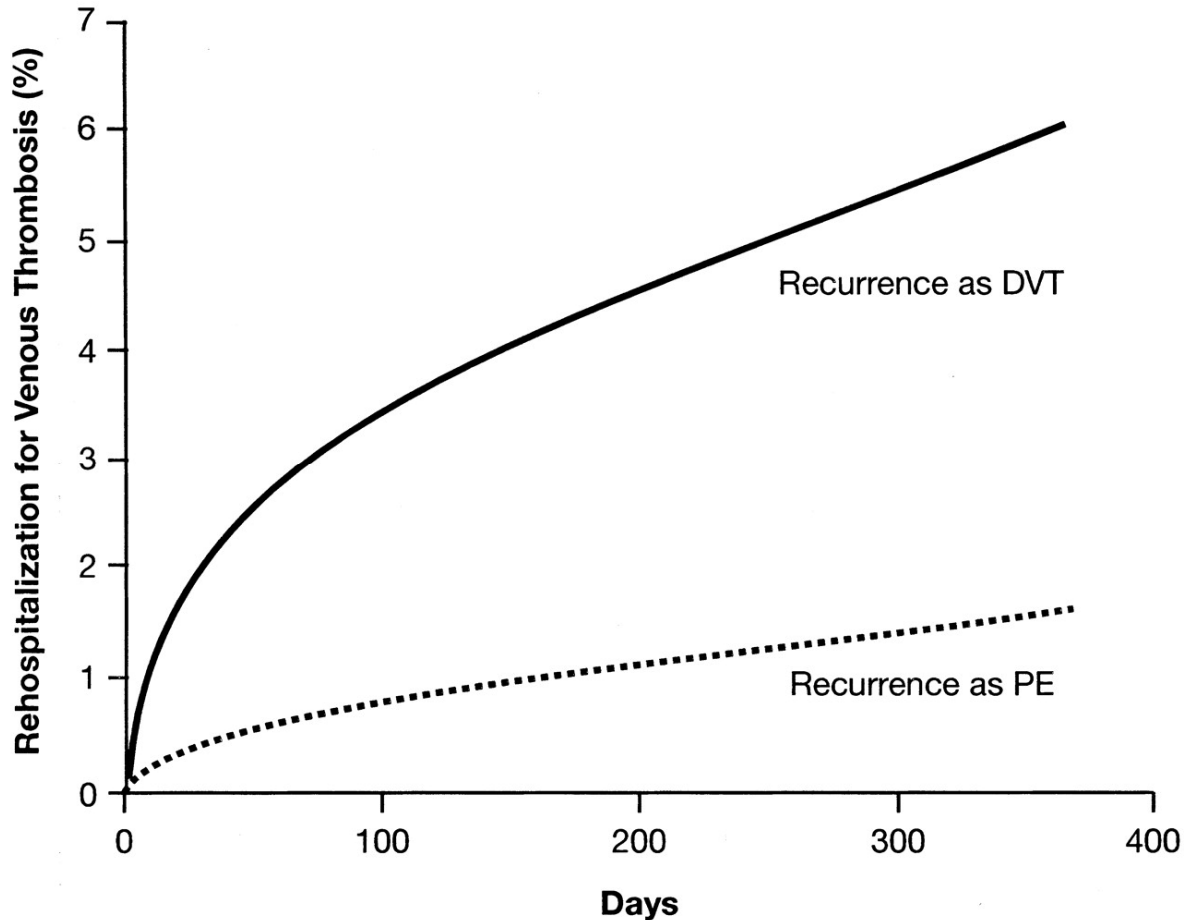
- **In pazienti ospedalizzati, l'incidenza di MTEV è $\approx 1.5\%$; 0.3-0.4% per EP e 0.1-3.2% per TVP**
- **EP è causa di > 50.000 morti/anno e fattore concausale di altre 150.000 morti/anno**
- **La mortalità per EP, a 3 mesi, è $\approx 15\%$.**

Malattia tromboembolica venosa

- **Senza trattamento, circa il 50% dei pazienti con TVP prossimale sintomatica o EP va incontro a recidiva trombotica entro 3 mesi**
- **Il rischio di recidiva dopo TVP prossimale o EP è simile**
- **Di solito, ad una iniziale PE fa seguito un'altra EP (60% dei casi), e ad una TVP un'altra TVP (80% dei casi). La mortalità dopo EP è 2-3 volte maggiore rispetto a TVP**
- **Una condizione di ipertensione polmonare cronica rimane in circa il 5% delle EP trattate**

Malattia tromboembolica venosa

Reospedalizzazioni per TVP recidivante o PE in pz inizialmente ricoverati per TVP



White et al, Arch Intern Med 2000

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Definizione

Ostruzione acuta, ricorrente o cronica di uno o più vasi arteriosi polmonari, determinata dalla presenza di coaguli ematici provenienti da trombosi a sede periferica nel sistema venoso profondo

Più raramente da fenomeni di trombosi locale (trombosi cardiaca o polmonare autoctona) oppure da emboli estranei alla normale composizione del sangue (embolie polmonari non trombotiche)

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

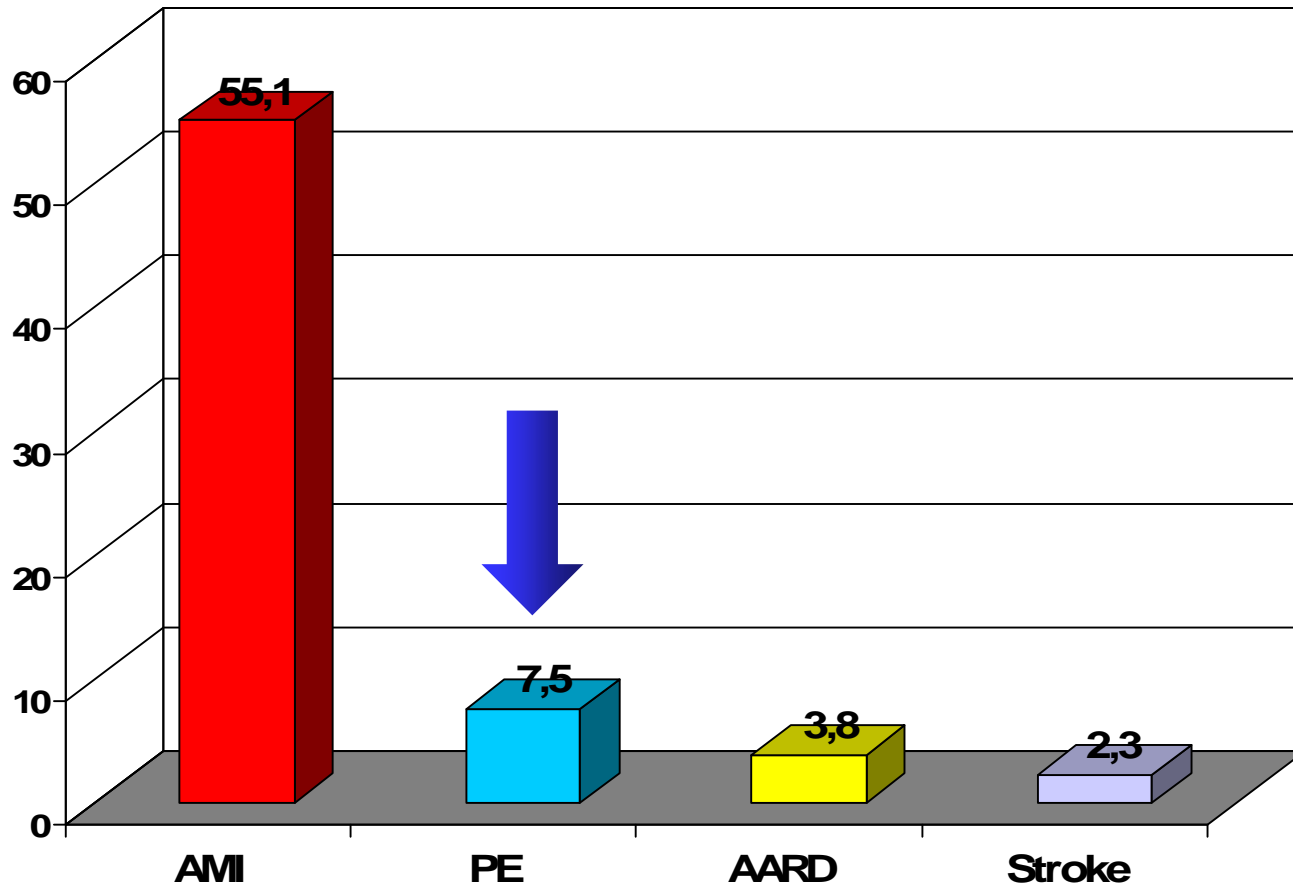
Epidemiologia

- Incidenza stimata negli US: 600.000 casi/anno
 - Incidenza stimata in Italia: 65.000 casi/anno
 - 50.000 morti all'anno negli US
- Nonostante il miglioramento della terapia, la mortalità è rimasta alta e costante negli ultimi 40 anni
 - La diagnosi ante mortem è solo nel 30% dei casi
 - 30% dei soggetti con TVP sviluppa EP sintomatica

Out-of-Hospital Sudden Death Referring to an Emergency Department

Roberto Manfredini,^{1,*} Francesco Portaluppi,¹
Enrico Grandi,² Carmelo Fersini,¹ and Massimo Gallerani³

L'EP si piazza al 2° posto fra le cause (conferma autoptica) di morte improvvisa



Manfredini et al, J Clin Epidemiol 1996

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Fattori di rischio

- **ipercoagulabilità**
- **stasi**
- **danno endoteliale**

Fattori di rischio

Resistenza alla proteina C attivata

è dovuta ad una mutazione puntiforme del gene che codifica per il fattore V di Leiden; è presente nel 3-4% dei soggetti di razza caucasica (aumento di 4-5 volte del rischio di recidiva embolica; v.uso estroprogestinici)

Fattori di rischio

- per fattori legati al tumore: rilascio TNF, IL-1 e IL-6 con danno endoteliale; attivazione di PTL, fattore XII e X con liberazione di trombina; produzione di sostanze procoagulanti dalle cellule tumorali
- per CT (tamoxifene, fluorouracile, carboplatino,...) e fattori di crescita (GCSF) che aumentano rischio di trombosi
 - CVC

Eparina a basso PM: anticoagulante di scelta nella patologia tromboembolica cancro-correlata

Fattori di rischio

Primitivi

- resistenza alla proteina C attivata
- deficit di proteina C
- deficit di proteina S
- deficit di antitrombina III
- deficit di attivatore tissutale del fibrinogeno
- iperomocisteinemia

Secondari

- immobilizzazione
- interventi chirurgici (maggiori) e ortopedica
- neoplasie
- traumi e fratture (anca-ginocchio)
- contraccettivi orali
- fumo di sigaretta
- gravidanza e puerperio
- flogosi croniche
- iperviscosità ematica
- obesità
- ictus
- lunghi viaggi in aereo

Fattori di rischio

Tromboembolismo venoso e aterotrombosi condividono meccanismi e fattori di rischio

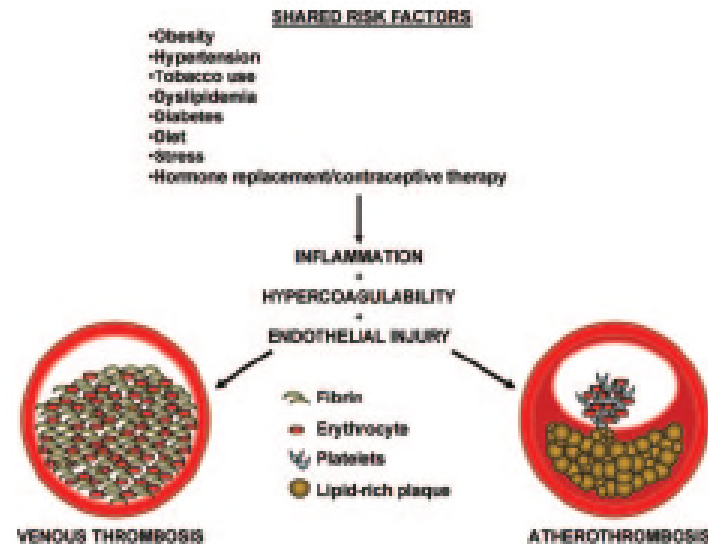
CLINICIAN UPDATE



Venous Thromboembolism and Atherothrombosis

An Integrated Approach

Gregory Piazza, MD; Samuel Z. Goldhaber, MD



Piazza & Goldhaber, Circulation 2010

Fattori di rischio: viaggi aerei



Fattori di rischio: viaggi aerei

Guardian
Unlimited

Blood clot kills woman after flight

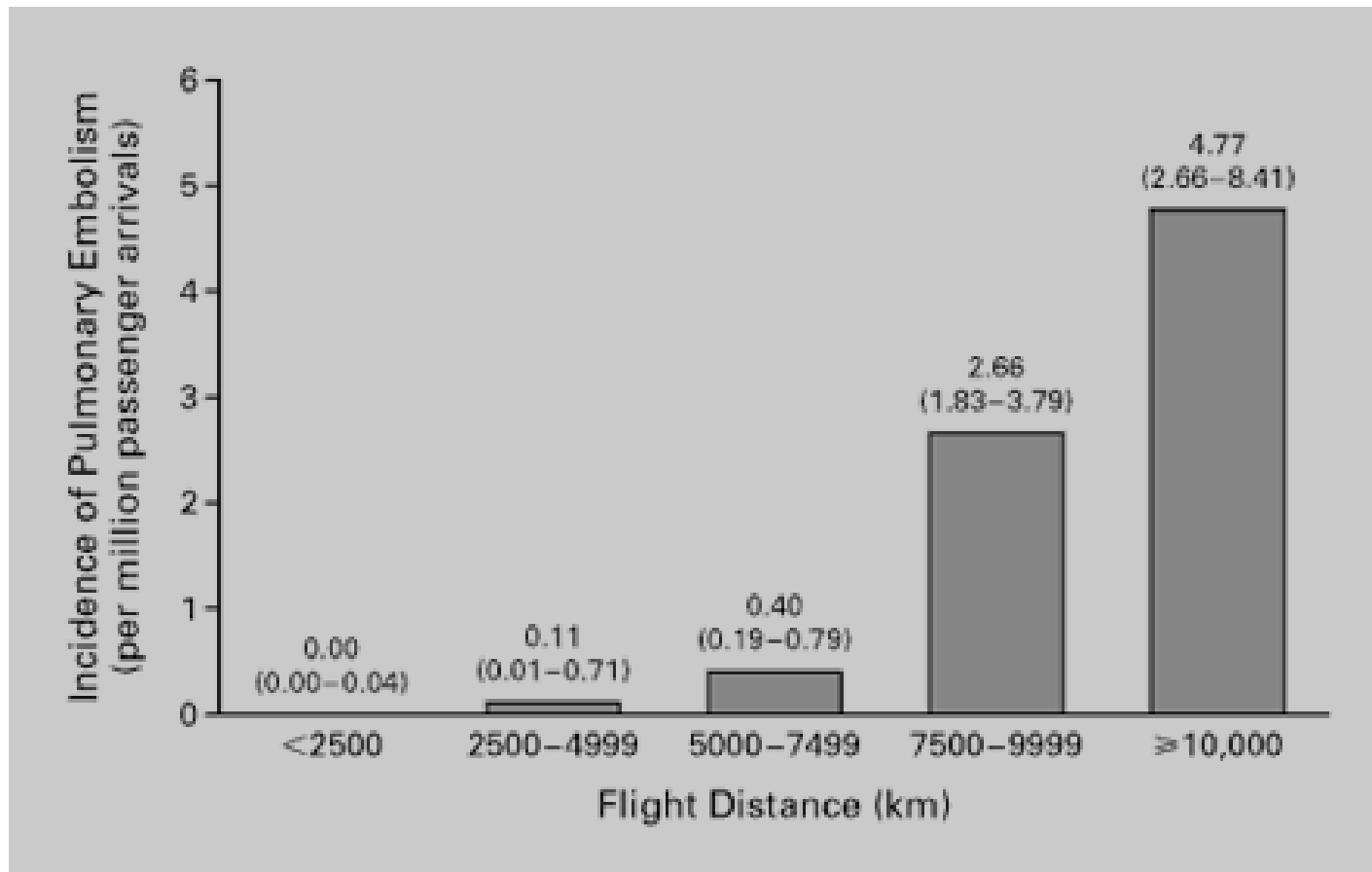
Monday October 23, 2000

A bride-to-be collapsed and died from a blood clot minutes after completing a long-haul flight from Australia. The passenger, Emma Christoffersen, 28, died from a condition known as "economy class syndrome" brought on by sitting for hours on the 12,000-mile flight.

The Marks & Spencer sales assistant had been on a three-week trip to Australia with a friend to see the Sydney Olympics. She complained of feeling unwell within minutes of the Qantas jumbo touching down at Heathrow.

She lost consciousness in the arrivals hall and died before reaching hospital. A postmortem examination revealed the cause of her death was deep vein thrombosis, a blood clot which forms in a vein, usually in the leg, and works its way into the heart or lungs where it causes death.

Fattori di rischio: viaggi aerei



Lapostolle et al, N Engl J Med 2001

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Classificazione

in base all'**insorgenza** degli eventi

- **acuta**
- **cronica**

in base alla **compromissione**
emodinamica

- **massiva** (shock non secondario a aritmia, ipovolemia, sepsi)
- **non-massiva** (con o senza segni di ipocinesia ventricolo destro)

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**
- **PROGNOSI**

Eziologia: *origine del trombo*

- **TROMBOSI VENOSA PROFONDA**

la maggior parte degli emboli trombotici deriva dal distretto della vena cava inferiore (70-90%) ed in particolare delle vene femorali ed iliache e dalle vene pelviche (plessi periprostatici e periuterini)

nel 10-20% dei casi l'origine è il distretto della vena cava superiore

le cavità cardiache destre raramente costituiscono la sede di origine

Eziologia: *origine del trombo*

RARE

- **BOLLE D' ARIA(200-300 ml, rapidi : letale)**
- **CELLULE NEOPLASTICHE**
- **CATETERI VENOSI**
- **EMBOLI GRASSOSI (frattura ossa lunghe, liposuzione)**
- **TALCO NEI TOSSICODIPENDENTI**
- **LIQUIDO AMNIOTICO(rara, spesso fatale)**
- **SEPSI(endocardite tricuspide, infez. P-M; Tossicodipendenti**

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Fisiopatologia

Modificazione dell' emodinamica

- **ipertensione precapillare (per riduzione del letto capillare, vasocostrizione e broncocostrizione)**
- **sviluppo di circoli collaterali (anastomosi arteriose e shunt polmonari artero-venosi)**
 - **modificazioni del flusso sanguigno (redistribuzione e ripresa del flusso)**
- **alterazione del rapporto ventilazione/perfusione**

Fisiopatologia

Modificazioni del circolo sistemico e della funzione cardiaca:

- **ipotensione arteriosa**
 - **tachicardia**
- **sovraccarico e dilatazione del ventricolo destro (che non riesce a far fronte all'improvviso aumento delle resistenze vascolari polmonari)**
- **aumento della pressione venosa centrale**
 - **sofferenza ischemica del miocardio**

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Diagnosi: sintomi

- dispnea
- tachipnea
- sincope
- ipotensione
- dolore toracico
- tosse
- emottisi

Embolia polmonare massiva

Embolia polmonare non massiva
(INFARTO POLMONARE)

Diagnosi: esame obiettivo

- spesso negativo
- segni più comuni: tachipnea e tachicardia
 - febbricola
- torace: sibili, rantoli, sfregamenti pleurici
 - precordio: rinforzo della componente polmonare del II tono, distensione vene giugulari
- segni di trombosi venosa profonda: dolore, dolorabilità, edema, arrossamento cutaneo

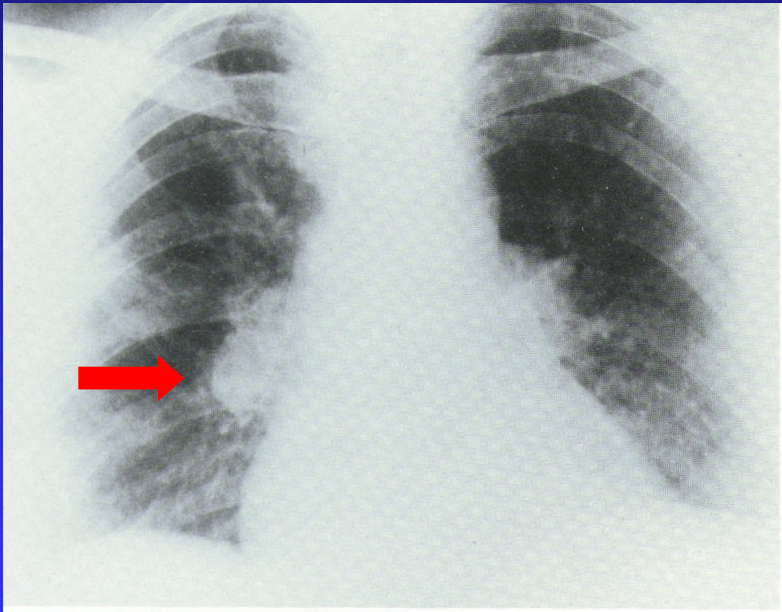
Diagnosi differenziale

- polmonite
 - asma
- BPCO riacutizzata
- infarto miocardico acuto
 - edema polmonare
 - crisi d'ansia
- dissecazione aortica
 - frattura costale
 - PNX
- dolore muscolo-scheletrico

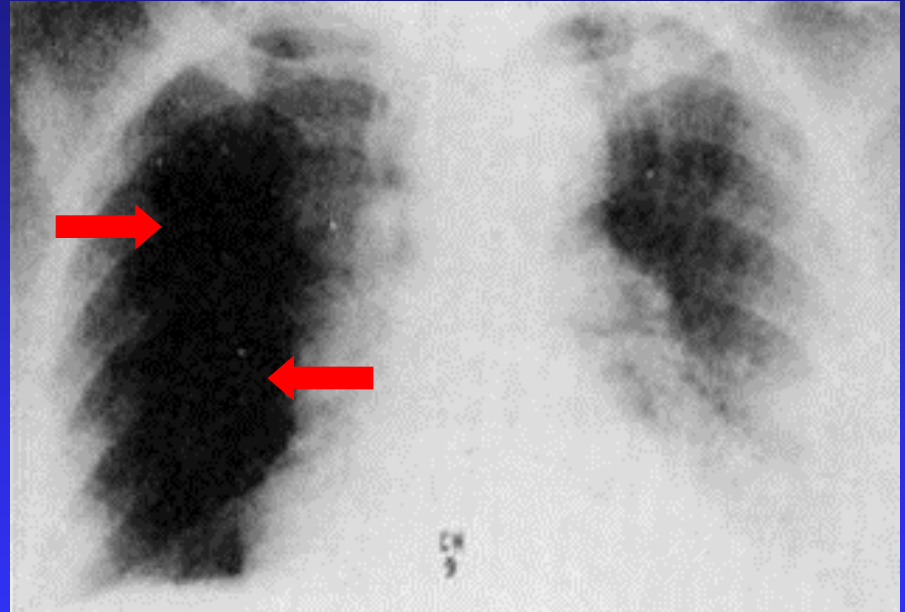
Diagnosi: ECG

- segni di sovraccarico destro acuto: S1Q3T3
 - T negativa V1-V4
- blocco di branca destra di nuova insorgenza
 - deviazione assiale destra
 - P polmonare
 - fibrillazione atriale
- 80-90% dei pazienti presenta ECG anormali ma non specifici ne' diagnostici
- ECG normale non esclude diagnosi di embolia polmonare
- utile per escludere altre cause di dolore toracico

Diagnosi: RX TORACE

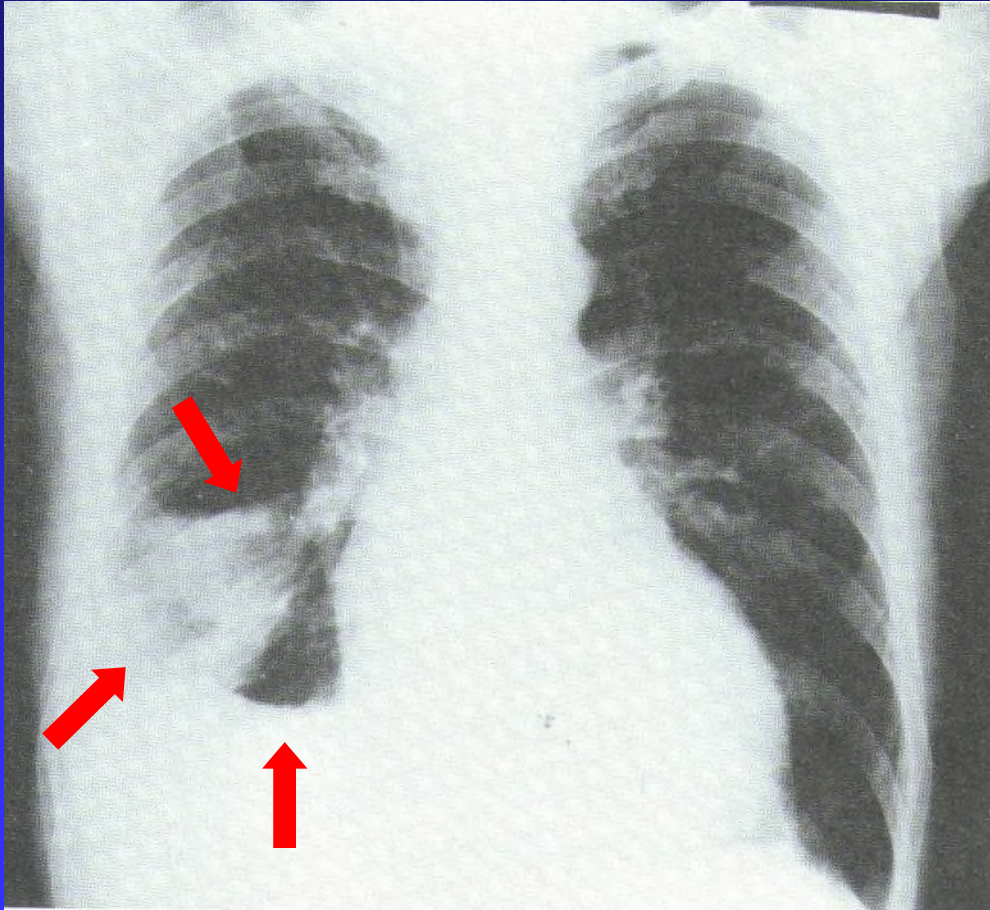


Segno di Palla



Segno di Westermark

Diagnosi: RX TORACE



segno di Hampton

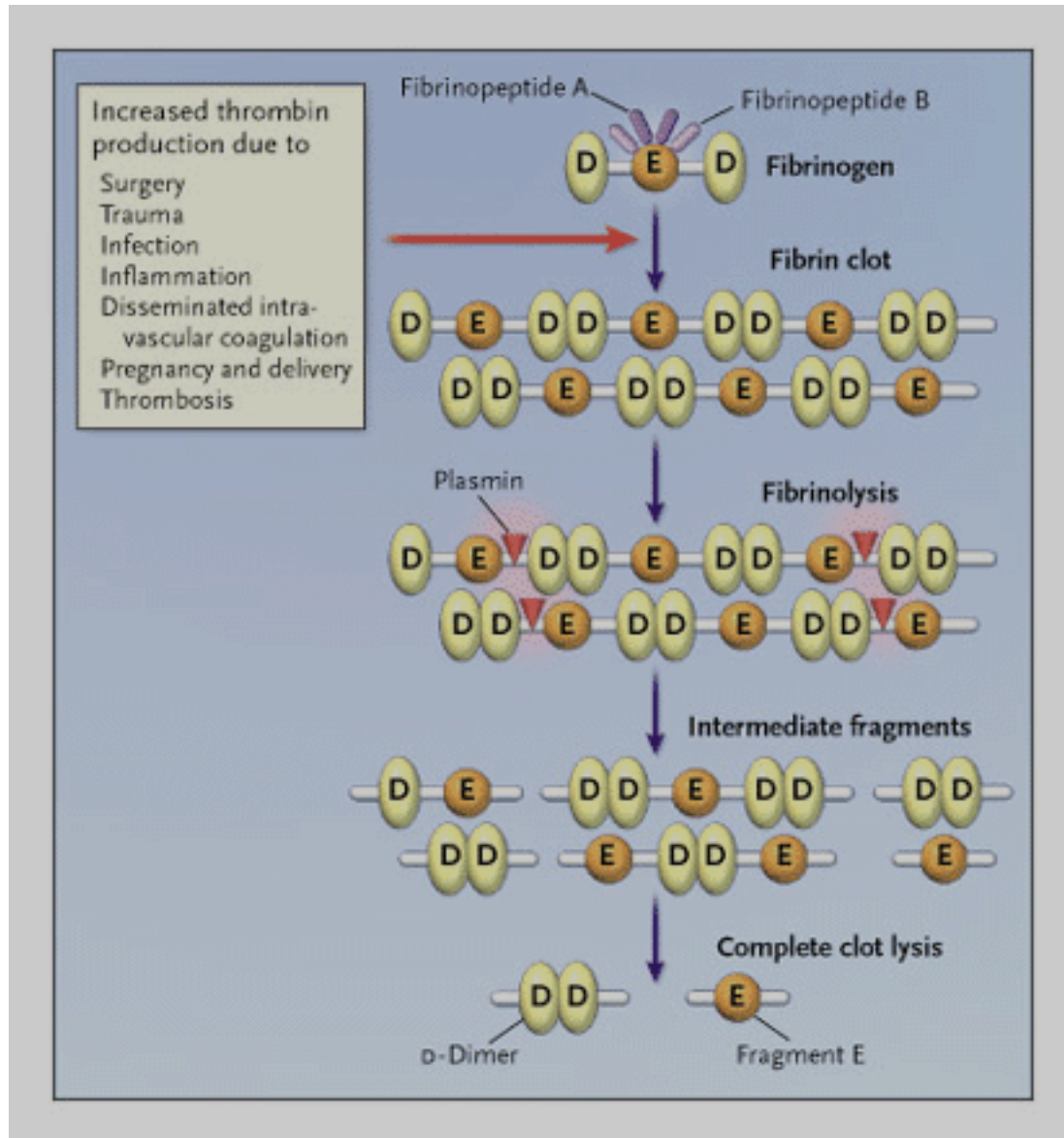
versamento pleurico

innalzamento emidiaframma

Diagnosi: EGA

- **ipossiemia** (assente fino al 38% dei casi a causa del buon compenso funzionale)
 - **ipocapnia**
 - **alcalosi respiratoria**
- **D(A-a)- alveolo-arteriosaO₂: aumentata nel 80-85% dei casi**
- **la gravità dell' ipossia correla con la gravità e l' estensione dell' embolia polmonare**

Diagnosi: D-dimero



D-dimer for the diagnosis of acute venous thromboembolism in the emergency department: a Janus-face marker

Roberto Manfredini

*Department of Internal Medicine, Hospital of the Delta, Lagosanto (Local Health Unit, Ferrara, Italy) and
Department of Clinical and Experimental Medicine, Vascular Diseases Centre, University of Ferrara, Ferrara, Italy*

Table 1. Clinical conditions associated with D-dimer increase in addition to venous thromboembolism.

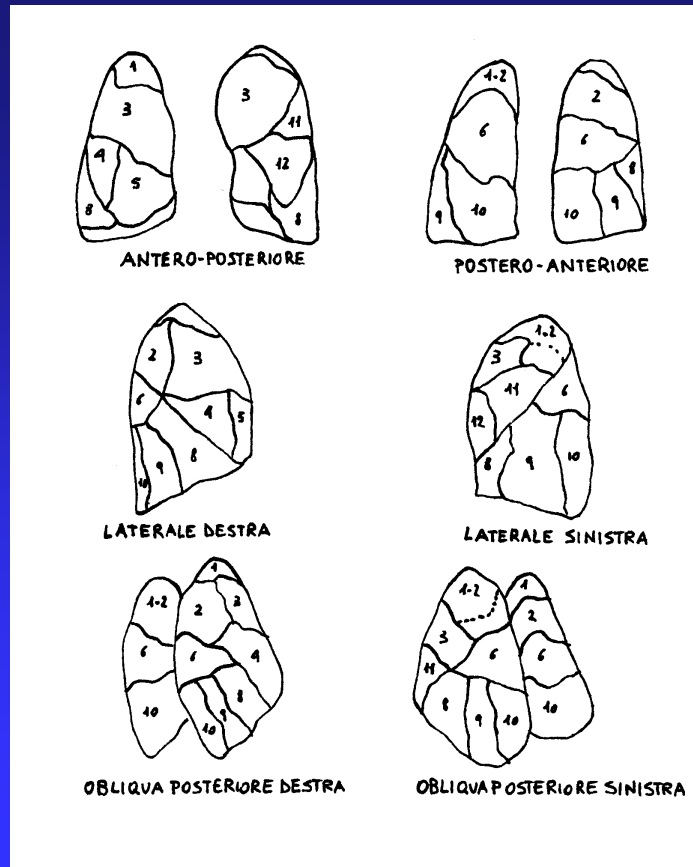
Non-pathological	
Age (healthy elderly) ⁸	
Black race ⁸	
Cigarette smoking ⁹	
Functional impairment ⁸	
Pregnancy ¹⁰	
Surgery ^{11,12}	
Pathological	
Acute coronary syndrome ¹³	
Acute upper gastrointestinal haemorrhage ^{14,15}	
Arterial thromboembolism ¹⁶	
Atrial fibrillation ¹⁷	
Cerebral sinus thrombosis ¹⁸	
Cirrhosis ^{19,20}	
Disseminated intravascular coagulation ²¹	
Heparin administration ²²	
Infection ^{23,24}	
Neoplasm ²⁵	
Portal venous thrombosis ²⁶	
Preeclampsia ^{27,28}	
Sickle cell disease ²⁹	
Stroke (ischaemic/haemorrhagic) ^{30,31}	
Trauma ³²	

From Wakai et al.⁷, modified.

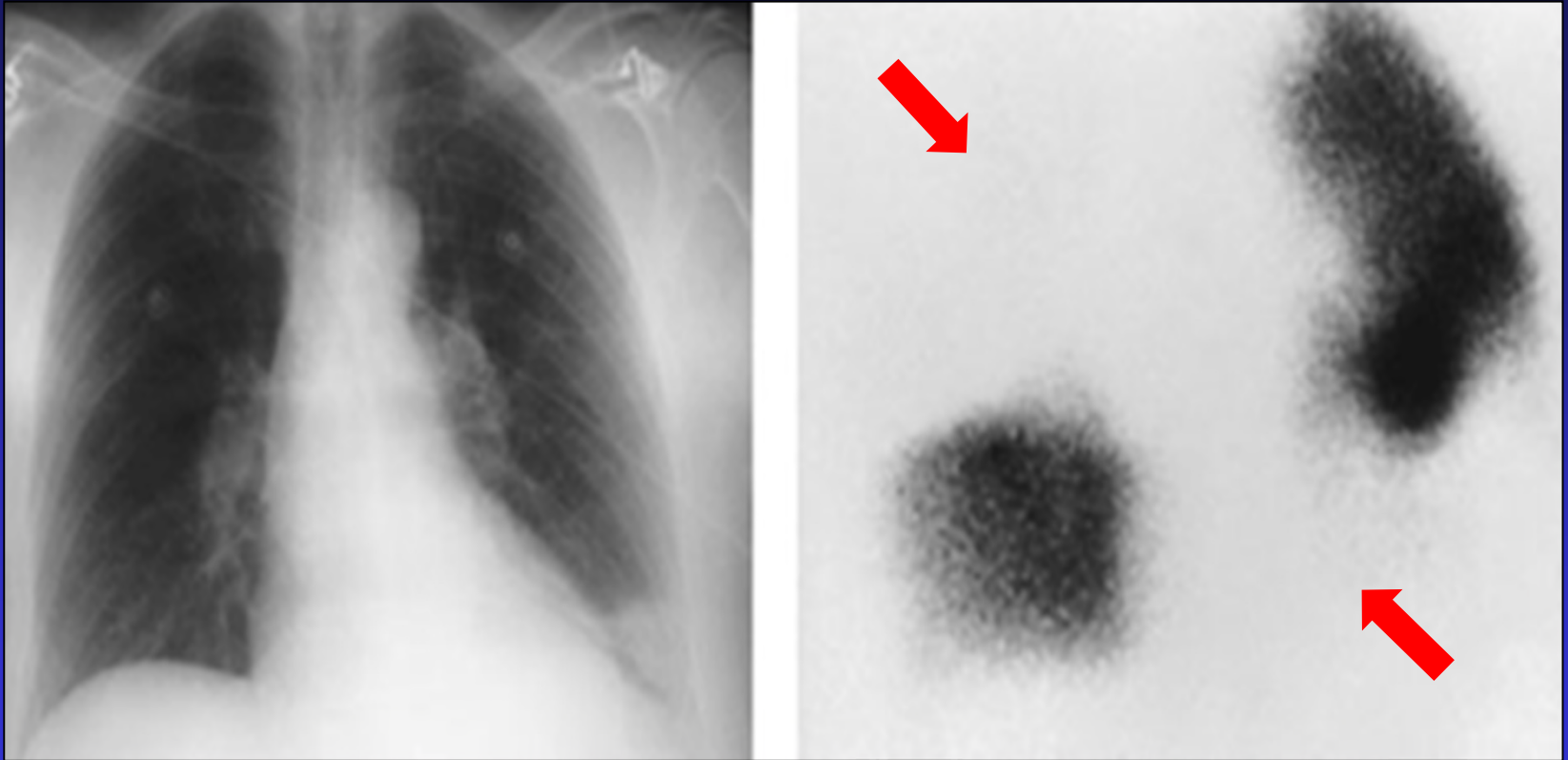
Diagnosi: D-dimero

- Prodotto di degradazione della fibrina(nella TEP, concomitante attivazione coag. e fibrinolisi
 - Misurato con metodica ELISA
- Alta sensibilità (99%) nei confronti di TEP e TVP
- Bassa specificità (43%); risulta elevato nei processi infiammatori, infettivi, neoplastici, necrotici, nei pazienti anziani e in gravidanza
 - **Valore predittivo negativo del 100%**
 - Valore soglia di 500 ng/mL

Diagnosi: Scintigrafia polmonare perfusoria

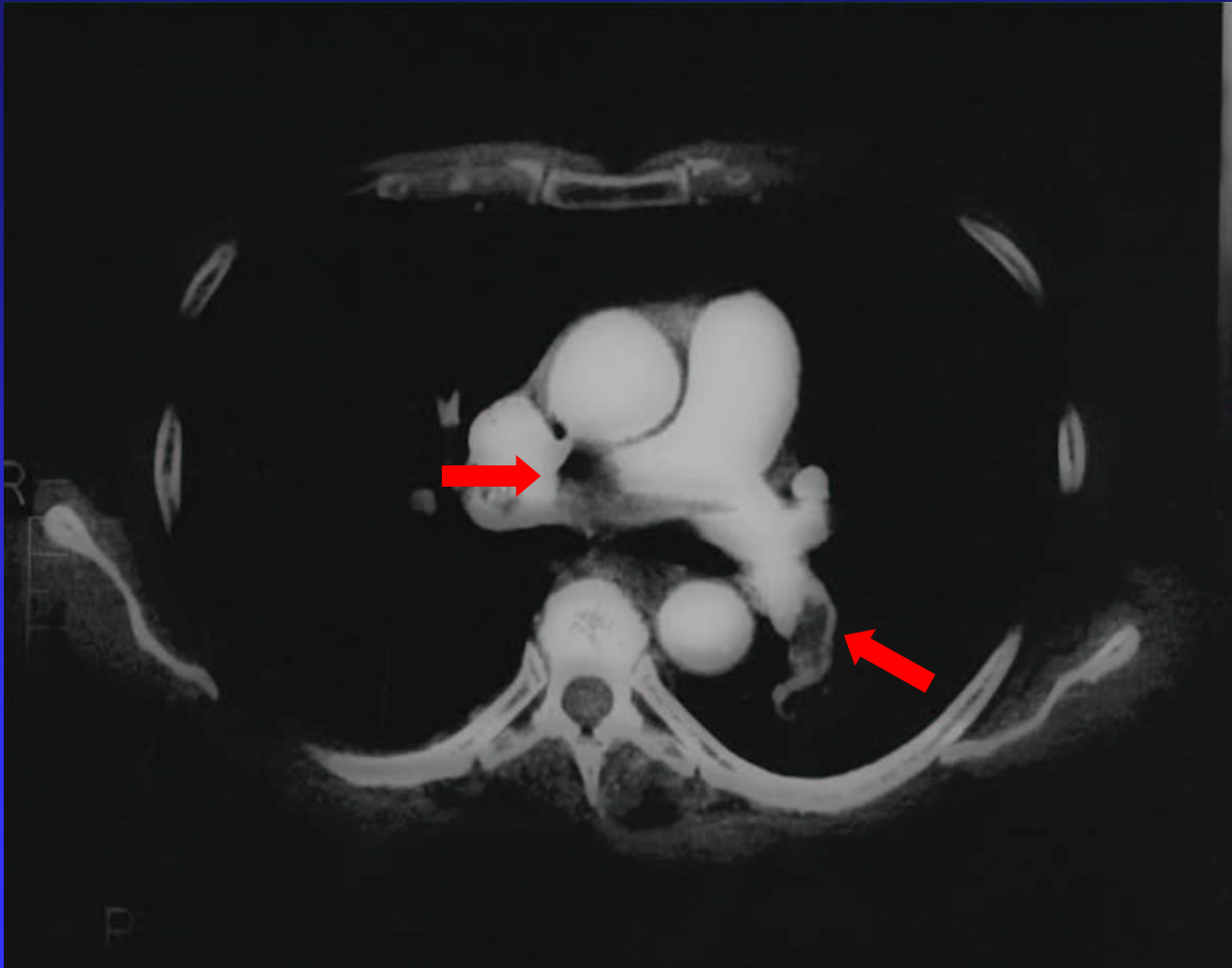


Diagnosi: Scintigrafia polmonare perfusoria



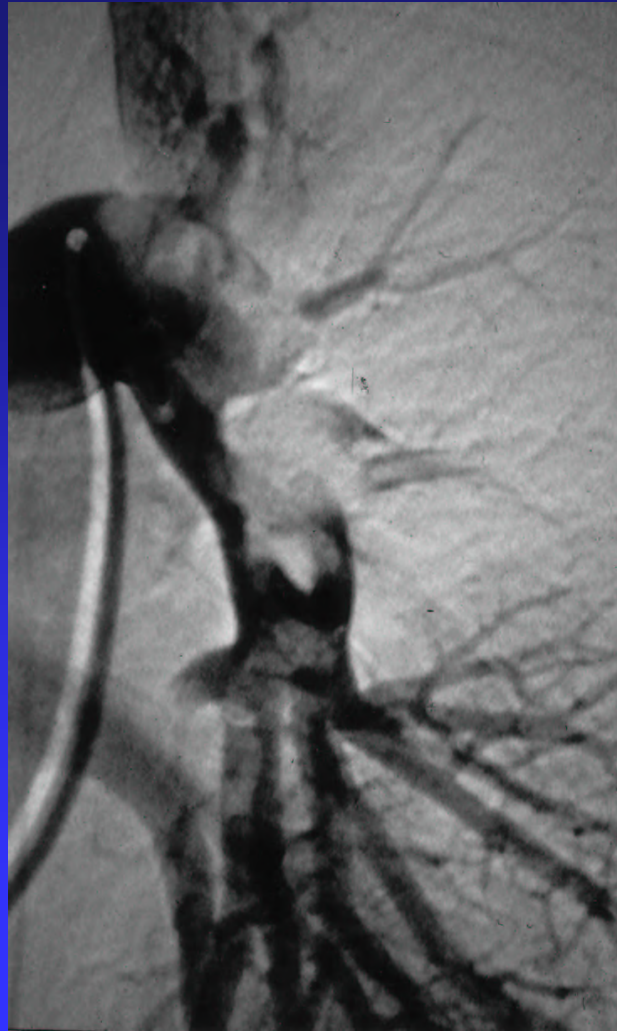
The PIOPED Investigators. JAMA 1990

Diagnosi: TC spirale



Perrier et al. Ann Intern Med 2001

Diagnosi: Angiografia polmonare



Stein et al. Circulation 1992;85:462-8

Diagnosi: Ecocardiogramma

tecnica non invasiva, rapida, non espone a radiazioni

reperti ECO:

- **diretta visualizzazione dell' embolo in arteria polmonare (7%)**
 - **segni indiretti di cuore destro acuto**

dilatazione e ipocinesi del ventricolo destro

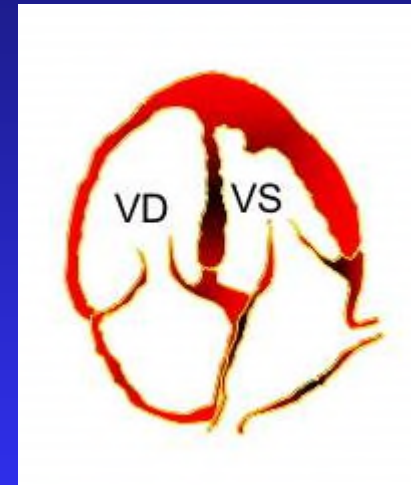
sbandamento del setto e movimento paradossoso del setto

alterazioni diastoliche del ventricolo sx

ipertensione arteriosa polmonare

rigurgito tricuspидale

Diagnosi: Ecocardiogramma



Diagnosi: Troponina

- elevata in diverse patologie: infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, miocardite, **EMBOLIA POLMONARE**
- i livelli di troponina correlano con la dilatazione del ventricolo destro
- alti livelli di troponina sono associati a embolia polmonare complicata e a maggiore mortalità

Diagnosi: Peptide natriuretico cerebrale (proBNP)

- **prodotto dai miociti atriali e ventricolari in risposta allo stiramento del miocita**
- **aumenta nell'EP per disfunzione ventricolare destra**
- **alti livelli di peptide natriuretico cerebrale correlano con la gravità dell' embolia polmonare**

Diagnosi: trombosi venosa profonda

EP origina da TVP degli arti inferiori nel 90%

il riscontro di TVP rende obbligatorio un trattamento anticoagulante

esami per diagnosi TVP:

- **Eco-doppler degli arti inferiori-CUS(compression ultrasonography)**

positiva nel 50% delle embolie polmonari, sensibilità 88-100% per le vene prossimali, <50% per le vene distali e in caso di TVP asintomatica

Diagnosi: trombosi venosa profonda

EP origina da TVP degli arti inferiori nel 90%

il riscontro di TVP rende obbligatorio un trattamento anticoagulante

esami per diagnosi TVP:

- **Eco-doppler degli arti inferiori (sensibilità globale attorno ai 95-100%)**

Score di Wells

Clinical signs and symptoms	3.0
Alternative diagnosis is less likely than PE	3.0
Heart Rate > 100 beats/min	1.5
Immobilization/surgery	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Hemoptysis	1.0
Malignancy	1.0

The score has a maximum of 12.5 points
Score < 4.0 are associated with <8% PE

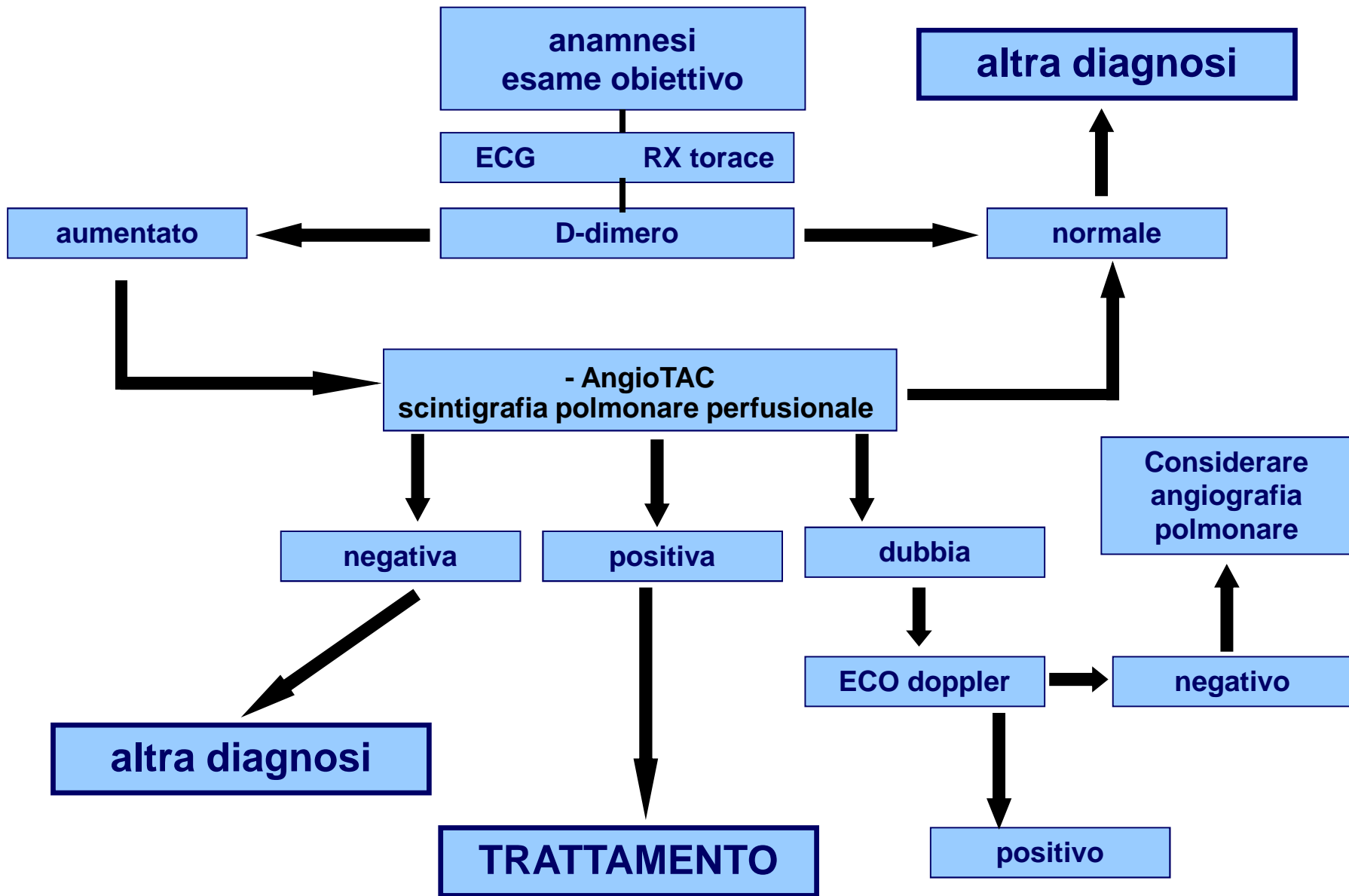
Diagnosi: Score di Wells

SCORE > 6 ALTA PROBABILITA' DI EP

SCORE 2-6 MODERATA PROBABILITA' DI EP

SCORE < 2 BASSA PROBABILITA' DI EP

Flow chart per la diagnosi di EP



Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Terapia anticoagulante: razionale

inibizione della crescita del trombo

prevenire le recidive

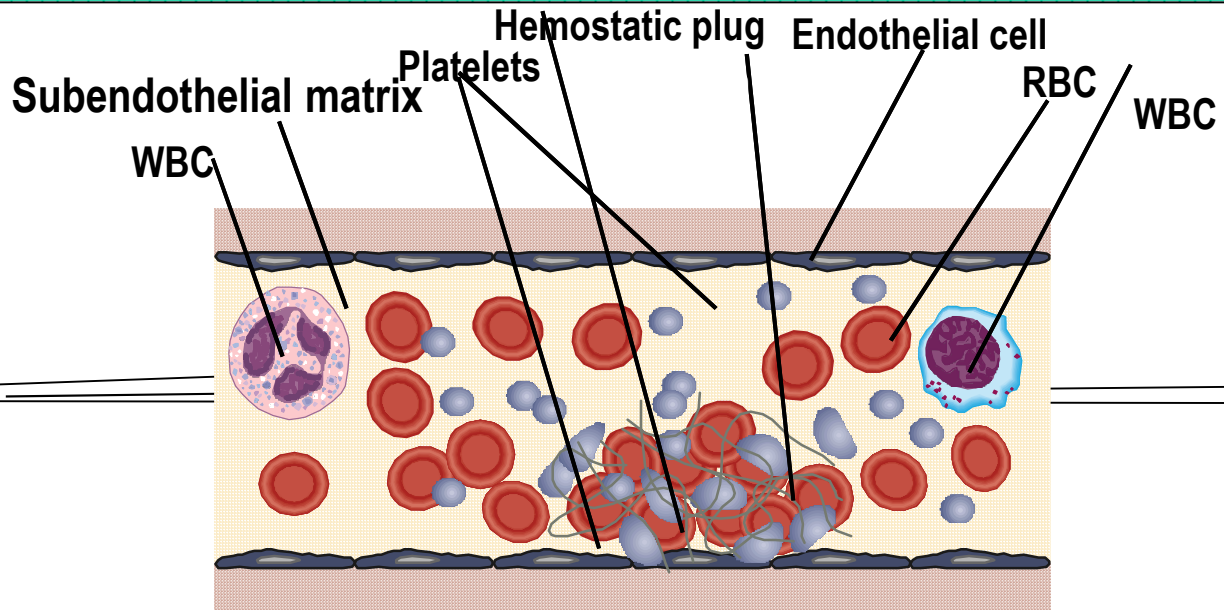
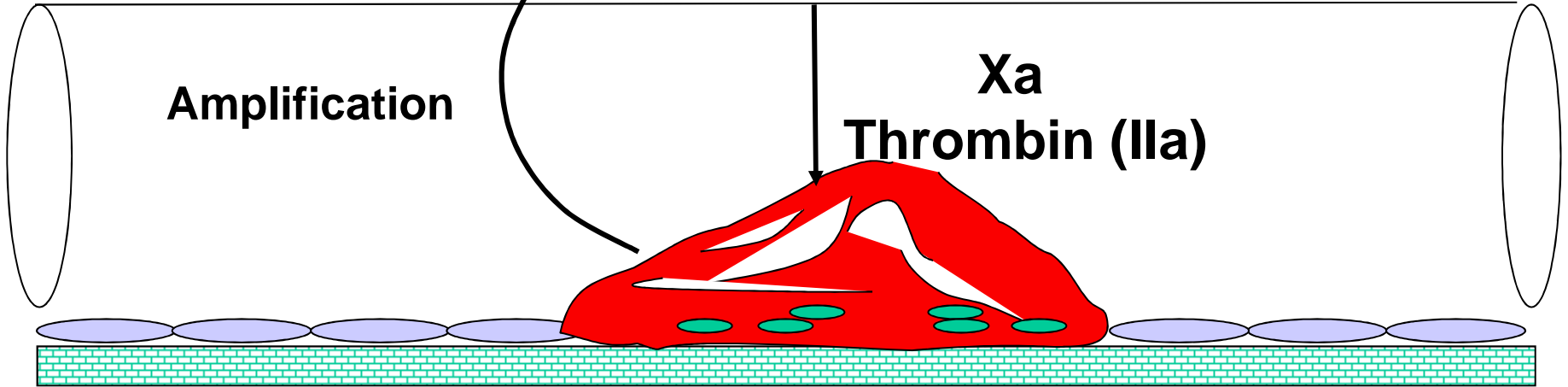
Vascular Injury



**Activation of Platelets
And Coagulation**

Amplification

**Xa
Thrombin (IIa)**



Terapia anticoagulante: EPARINA

PIETRA MILIARE NELLA GESTIONE INIZIALE DELL'EMBOLIA POLMONARE
ACUTA

- eparina non frazionata (UFH)

promuove l'inattivazione della trombina e dei fattori Xa e XIa da parte dell'antitrombina III

è somministrata per via endovenosa

il grado di scoagulazione è indicato con l' aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivato)

dose: bolo di 80 UI/Kg, poi infusione continua di 18 UI/Kg/ora

antidoto: solfato di protamina

Terapia anticoagulante: EPARINA

PIETRA MILIARE NELLA GESTIONE INIZIALE DELL'EMBOLIA POLMONARE ACUTA

- eparina non frazionata (UFH)
- eparine a basso peso molecolare (LMWH)

inattivano il fattore Xa

sono somministrate per via sottocutanea

hanno un'emivita più lunga rispetto all'eparina non frazionata

non necessitano di monitoraggio dell' aPTT

Terapia anticoagulante: EPARINA

- **controindicazioni assolute:** grave emorragia in atto, recente intervento neurochirurgico o emorragia SNC, grave diatesi emorragica
- **controindicazioni relative:** ipertensione arteriosa di grado severo non controllata, trauma cranico recente, sanguinamento gastrointestinale recente, retinopatia proliferativa diabetica, piastrinopenia($<100.000/mm^3$)
- **complicanze:** reazioni da ipersensibilità, emorragia, trombocitopenia (precoce, tardiva, HIT=heparin-induced-thrombocytopenia)), iperkaliemia, osteoporosi, rialzo transaminasi, alopecia

Terapia anticoagulante: DICUMAROLICI

- warfarin, acenocumarolo
- via di somministrazione: orale
- inibiscono la conversione della vitamina K nella sua forma attiva con riduzione dei fattori vit. K dipendenti (II, VII, IX, X), riducono attività proteina C e S
- il grado di scoagulazione è indicato con l' INR (international normalized ratio)
- l'effetto si manifesta dopo 4-5 giorni
- viene embricata all' eparina in prima o seconda giornata
- l'eparina va continuata per 3-4 giorni dopo il raggiungimento di INR terapeutico (INR tra 2 e 3)
- le dosi successive verranno corrette in base all' INR

Terapia anticoagulante: DICUMAROLICI

- durata del trattamento dipende dal tipo di tromboembolia e dalla presenza di fattori di rischio permanenti (6 mesi in pz con fattori di rischio temporanei, a tempo indefinito in pz neoplastici o con episodi ricorrenti)
- complicanze ed effetti collaterali: emorragie (se INR >3), necrosi cutanea
- controindicato in gravidanza
- antidoto: vitamina K o plasma fresco congelato
- Nuovi anticoagulanti/ NAO: Dabigatran (inibisce trombina)
Rivaroxaban e Apixaban (inibiscono fatt. X)

Nao – Aspetti innovativi

- Rapido effetto anticoagulante
- Rapida scomparsa
- Gestione semplificata dei pazienti:
non servono controlli routinari ne' dosi personalizzate
- Poche interazioni con il cibo
- Meno interazioni farmacologiche

NAO : problemi aperti

- ✓ Non sono possibili controlli coagulativi; per cui:
 - o Non si hanno informazioni sull'effettiva entità anticoagulante in alcune gravi situazioni (emorragie, interventi chirurgici urgenti)
 - o Bisogna essere certi della compliance
- ✓ Scarsi studi su pazienti di età > 80 anni

Terapia trombolitica

streptochinasi, urochinasi e attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (r-TPA)

farmaci tromboselettivi che inducono uno stato fibrinolitico generalizzato, caratterizzato da un'estesa degradazione della fibrina

indicazioni: EP massiva con manifestazioni di shock cardiogeno/ipotensione

controindicazioni assolute: emorragia interna in atto, emorragia intracranica spontanea recente

complicazioni: alto rischio emorragico

Terapia chirurgica

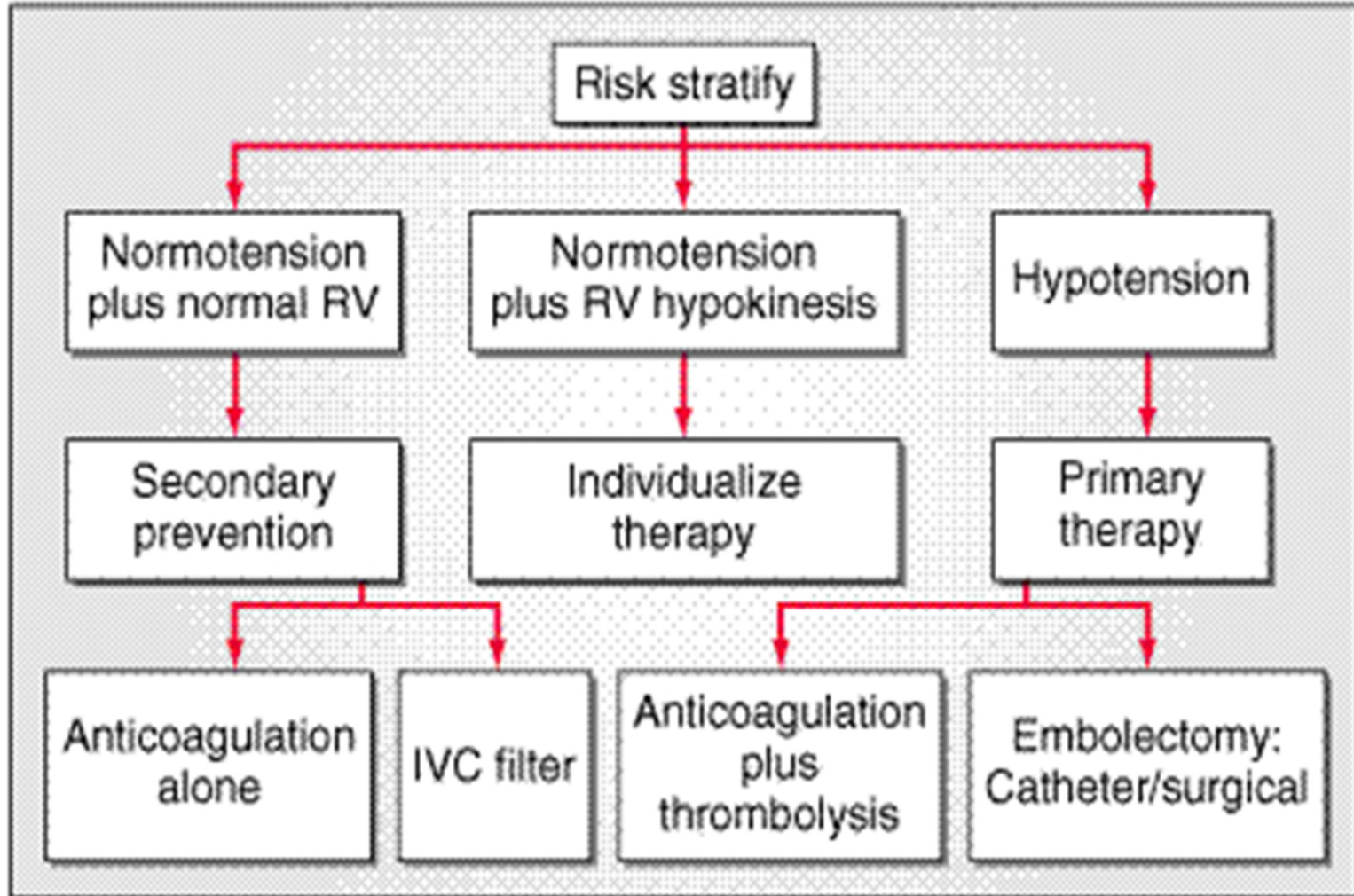
embolectomia chirurgica (a cielo aperto o percutanea)

indicazioni: EP acuta e massiva in pazienti con controindicazioni alla trombolisi, assenza di risposta alla terapia medica e trombolitica, tromboembolismo cronico da trombi in arteria polmonare

filtri venosi cavali (permanenti o temporanei)

indicazioni: controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante e/o trombolitica, EP ricorrente nonostante trattamento anticoagulante o trombolitico, gravi emorragie in corso di terapia anticoagulante

Acute management of pulmonary thromboembolism: RV, right ventricular; IVC, inferior vena cava.



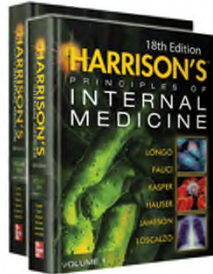
Harrison's on line, 2005, Chapter 224, Fig. 4

Embolia polmonare

- **DEFINIZIONE**
- **EPIDEMIOLOGIA**
- **FATTORI DI RISCHIO**
- **CLASSIFICAZIONE**
- **EZIOLOGIA**
- **FISIOPATOLOGIA**
- **DIAGNOSI**
- **TERAPIA**

Lecture consigliate

Harrison's Principles of Internal Medicine



**British Thoracic Society Standards of Care Committee
Pulmonary Embolism Guideline Development Group. Thorax
2003;58: 470-84**

**Acute pulmonary embolism (Diagnosis and Management of)
European Society of Cardiology 2008.**

http://www.sicardiologia.it/index.php?option=com_content&task=view&id=1264&Itemid=584

**February 2012; 141(2_suppl) Antithrombotic Therapy and
Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest
Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

