



**Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale in Pronto Soccorso
del paziente con sospetta embolia polmonare**

INDICE

COORDINATORE DEL PDTA.....	1
GRUPPO DI LAVORO.....	1
PREMESSA.....	2
SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	4
METODOLOGIA UTILIZZATA PER STESURA PERCORSO ASSISTENZIALE.....	4
MODALITA' OPERATIVE E NOTE.....	5
INDICATORI DI PROCESSO E OUTCOME.....	14
REQUISITI NORMATIVI.....	15
TEMPI DI ENTRATA IN VIGORE.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
ALLEGATO.....	

COORDINATORE DEL PDTA

Dr.ssa Gianna Vettore Responsabile U.O.S CREU- Azienda Zero

GRUPPO DI LAVORO

Cognome Nome	Ruolo	U.O.C.	AZIENDA/ULSS
<i>Dr. Luciano Babuin</i>	Dirigente Medico	Clinica Cardiologica	Azienda Ospedaliera di Padova
<i>Dr. Enrico Bernardi</i>	Direttore U.O.C. Pronto Soccorso	Accettazione e Pronto Soccorso Distretto di Pieve di Soligo	ULSS2 Marca Trevigiana
<i>Dr. Andrea Bortoluzzi</i>	Responsabile U.O.S. Area Rossa	Accettazione e Pronto Soccorso	Azienda Ospedaliera di Padova
<i>Dr. Stefano Kusstascher</i>	Direttore U.O.C. Pronto Soccorso	Accettazione Pronto Soccorso Rovigo e Trecenta	ULSS 5 Polesana
<i>Dr.ssa Ilenia Mezzocolli</i>	Dirigente medico	U.O. S. CREU	Azienda Zero
<i>Dr. Matteo Pistorello</i>	Direttore U.O.C. Pronto Soccorso	Accettazione e Pronto Soccorso Treviso	ULSS 2 Marca Trevigiana

PREMESSA

L'embolia polmonare (EP) ha un'incidenza pari a 0.5-1/1000 abitanti nella popolazione generale e rappresenta una delle prime cause di morte nei pazienti ospedalizzati [Silverstein]. Il tasso di mortalità associato all'EP è notoriamente sottostimato, basti pensare che meno del 30% dei decessi per EP riscontrati autopicamente nei pazienti ospedalizzati viene sospettato e diagnosticato ante-mortem e che la morte improvvisa rappresenta la prima (e unica) manifestazione della malattia in circa il 25% dei pazienti [Goldhaber, Heit, Morpurgo]. Inoltre, anche in coloro nei quali l'EP viene identificata e trattata, il tasso di mortalità eccede il 15% nei primi 3 mesi dopo la diagnosi [Goldhaber, Heit].

L'EP è parimenti associata ad un'elevata morbilità, con un'incidenza di ipertensione polmonare post-tromboembolica pari al 4% a 2 anni, e un tasso di recidiva, in pazienti non anticoagulati, pari al 30% a 5 anni [Pengo, Kyrle].

Il rischio di recidiva decresce significativamente (di circa l'80%) e rapidamente con l'instaurazione di una appropriata terapia anticoagulante [Smith, Vora].

La prima causa dell'EP è l'embolizzazione di una TVP (trombosi venosa profonda) degli arti inferiori o delle vene pelviche, riscontrabile venograficamente in più dell'80% dei pazienti [Piazza, Girard]. Nel 60% dei casi la TVP coinvolge il distretto venoso profondo prossimale, potendo essere facilmente rilevata con metodiche ecografiche semplici e ampiamente disponibili nei Pronto Soccorso [Girard, Pomero]. La metodica diagnostica strumentale invasiva attualmente prevalente è l'angio-CT delle vene polmonari, che prevede l'utilizzo di un mezzo di contrasto radiopaco; nei pazienti con controindicazioni all'angio-CT, l'alternativa è rappresentata dalla scintigrafia polmonare di perfusione, associata alla radiografia del torace [Konstantinides, Lim, Raja].

E' interessante notare come queste metodiche strumentali vengano inutilmente impiegate dai medici di Pronto Soccorso in almeno il 30% dei soggetti con sospetta EP a basso rischio [Venkatesh], nei quali potrebbero essere evitate, seguendo le indicazioni delle linee guida internazionali che, in questi soggetti, prevedono in primis la valutazione della probabilità clinica pre-test, seguita dall'esecuzione di un test D-dimero o dalla quantificazione PERC rule [Konstantinides, Lim, Raja].

Ciononostante, almeno un terzo dei pazienti con EP valutati presso i Pronto Soccorso vengono dimessi o ricoverati senza che la malattia sia stata neppure sospettata [Torres].

Infatti, i quadri di presentazione dell'EP variano da paziente a paziente [Piazza]. Tra i sintomi / segni clinici più frequenti associati all'EP vi sono la dispnea e la tachipnea (**Tabella 1**) [Piazza]. Dispnea severa, cianosi e sincope suggeriscono la presenza di una EP "centrale", cioè coinvolgente i grossi vasi polmonari; mentre dolore toracico "pleurítico" (cioè trafittivo - urente, spesso in relazione agli atti del respiro, alla posizione o al decubito), emottisi e tosse più frequentemente si associano a una EP "periferica", cioè coinvolgente i vasi polmonari di calibro minore [Piazza]. In quest'ultimo caso è spesso (80%) possibile riscontrare ecograficamente la presenza addensamenti triangolari postero-basali, a base pleurica, con significato di lesioni infartuali polmonari [Reissig].

Vi sono molti fattori di rischio noti per EP, sia ereditari / genetici, sia acquisiti (**Tabella 2**), essendo questi - spesso - presenti nei singoli pazienti in varie combinazioni; tuttavia, sino al 40% dei pazienti non presenta, al momento della diagnosi, alcun fattore di rischio individuabile (cosiddetta EP "idiopatica" o "non-provocata") [Stoeva, Choice].

È pertanto cruciale approcciarsi a questa grave patologia in modo sistematico, considerando come potenzialmente affetti da EP tutti i pazienti che accedono al Pronto Soccorso con quadri clinici compatibili con la malattia (**Tabella 1**), applicando scrupolosamente i percorsi diagnostici sottosposti per escluderne la presenza.

Tabella 1. Segni e sintomi in pazienti con EP (adattata da Konstantinides)

CARATTERISTICHE	EP confermata (n=1880)
dispnea	50%
Dolore pleurítico	39%
tosse	23%
Dolore retrosternale	15%
febbre	10%
emottisi	8%
sincope	6%
Dolore unilaterale aa ii	6%
Segni di TVP (edema unilaterale all'estremità)	24%

Tabella 2: fattori di rischio per embolia polmonare (adatta da Piazza)

Maggiori fattori di rischio per tromboembolismo venoso
Ereditari
- Mutazione del fattore V (Leiden)
- Mutazione del gene della protrombina
- Deficienza di antitrombina III, proteina C o proteina S
Acquisiti
- Età
- Fumo
- Obesità
- Malignità
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Iperomocisteinemia (meno frequentemente secondaria a mutazione della metilene-tetraidrofolato reductasi)
- Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva
- Malattia aterosclerotica
- Storia personale o familiare di tromboembolismo venoso
- Trauma, intervento chirurgico o ospedalizzazione recenti
- Infezione acuta
- Volo aereo di lunga durata
- Pacemaker, defibrillatore cardiaco impiantabile o cateteri venosi a permanenza

SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

L'obiettivo del presente documento è definire un percorso clinico-assistenziale per l'identificazione e la gestione dei pazienti affetti da EP, alla luce delle linee guida internazionali più aggiornate, ad uso dei *medici* e degli *infermieri* di *Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza* operanti nei Pronto Soccorso della Regione Veneto. La pianificazione di un percorso ospedaliero sull'EP ha il fine di standardizzare l'approccio e facilitare la gestione di una malattia che presenta molte insidie, sia in fase di diagnostica sia in fase di trattamento, in modo da dare al paziente un servizio efficiente e in linea con le conoscenze della medicina attuale.

Oltre ad un modello diagnostico standardizzato per il riconoscimento e la diagnosi della malattia tromboembolica polmonare in sé stessa, il documento prevede anche che i team medico-infermieristici di Pronto Soccorso inizino tempestivamente la somministrazione di una adeguata terapia anticoagulante e scelgano correttamente il reparto di destinazione nei pazienti con diagnosi confermata; ovvero, quando possibile, optino per la dimissione precoce o il trattamento domiciliare dei soggetti a basso rischio.

In *particolare*, con l'applicazione sistematica del PDTA ci si propone di:

1. *omogeneizzare* l'approccio diagnostico-terapeutico all'EP nei Pronto Soccorso del Veneto, in coerenza con le linee guida internazionali;
2. *offrire* un percorso di qualità per la presa in carico del paziente con EP;
3. *ottimizzare* i livelli di qualità delle cure prestate e monitorarli attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito;
4. *migliorare* gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti.

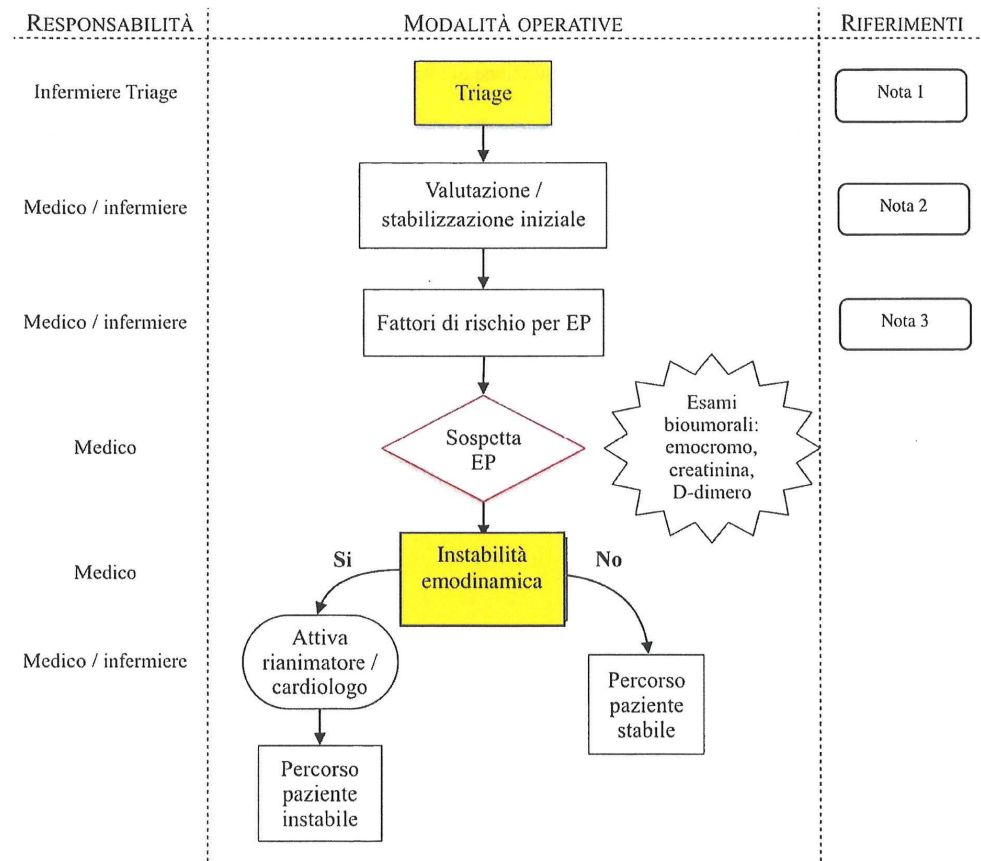
METODOLOGIA UTILIZZATA PER STESURA DEL PROTOCOLLO

É stata effettuata una ricerca bibliografica estesa della letteratura più aggiornata, con ricerca delle Linee Guida Internazionali sui seguenti motori di ricerca: NCG (National Guideline Clearinghouse), NeLH GF (National Electronic Library for Health Guidelines Finder), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), PNLG (Piano Nazionale Linee Guida), PUB-Med, Scopus, e Google Scholar. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave: "pulmonary embolism*", "venous thromboembolism", e i seguenti limitatori: "english", "italian", "published in the last 5 years", "humans", "practice guideline.

MODALITA' OPERATIVA E RELATIVE NOTE

Il PDTA è articolato in 3 momenti: a) riconoscimento dell'EP; b) percorso per il paziente emodinamicamente instabile; c) percorso per il paziente emodinamicamente stabile.

A) RICONOSCIMENTO DELL'EP



Nota 1. Dispnea non traumatica, improvvisa e non altrimenti spiegabile (es. riacutizzazione di BPCO, polmonite, polmonite, edema polmonare, infarto miocardico, pneumotorace, etc.), a riposo o da sforzo.

Nota 2. I riscontri ECG più comunemente associati all'EP sono: tachicardia sinusale (24%), fibrillazione atriale (8%) e segni di sovraccarico del ventricolo destro (T negative V1-V4 nel 23% dei casi, presenza di un'onda S in D1 e di un'onda Q in D3, oppure di un'onda S in D1, di un'onda Q più un'onda T invertita in D3 nel 19%, blocco di branca dx transitorio nel 9%, o presenza di onde S in D1, D2 e D3 nel 3%) [Piazza].

EGA (possibilmente eseguire in aria ambiente, oppure valutare rapporto FiO_2/pO_2): è molto spesso (80%) alterato. I riscontri più comuni sono *ipossiemia* e *alcalosi respiratoria*. L'EGA è utile per l'orientamento verso il sospetto di EP, ma non è dotato di alcun potere diagnostico.

Nota 3. Fattori di rischio: età ≥ 75 anni, neoplasia, pregresso tromboembolismo venoso, trombofilia (deficit di antitrombina, proteina C / S, fattore V Leiden, mutazione protrombina, sdr. da anticorpi antifosfolipidi), familiarità per malattia tromboembolica, storia recente di intervento chirurgico generale maggiore o ortopedico, politraumatismo, infarto del miocardio, scompenso cardiaco (III-IV NYHA), ictus ischemico o emorragico, infezioni gravi (es. sepsi, polmonite), insufficienza respiratoria, immobilizzazione, obesità, malattie autoimmuni, puerperio / gravidanza / assunzione di estroprogestinici.

NB circa il 40% dei pazienti non presenta alcun fattore di rischio rilevabile (EP idiopatica o "unprovoked").

B) PERCORSO PER IL PAZIENTE EMODINAMICAMENTE INSTABILE

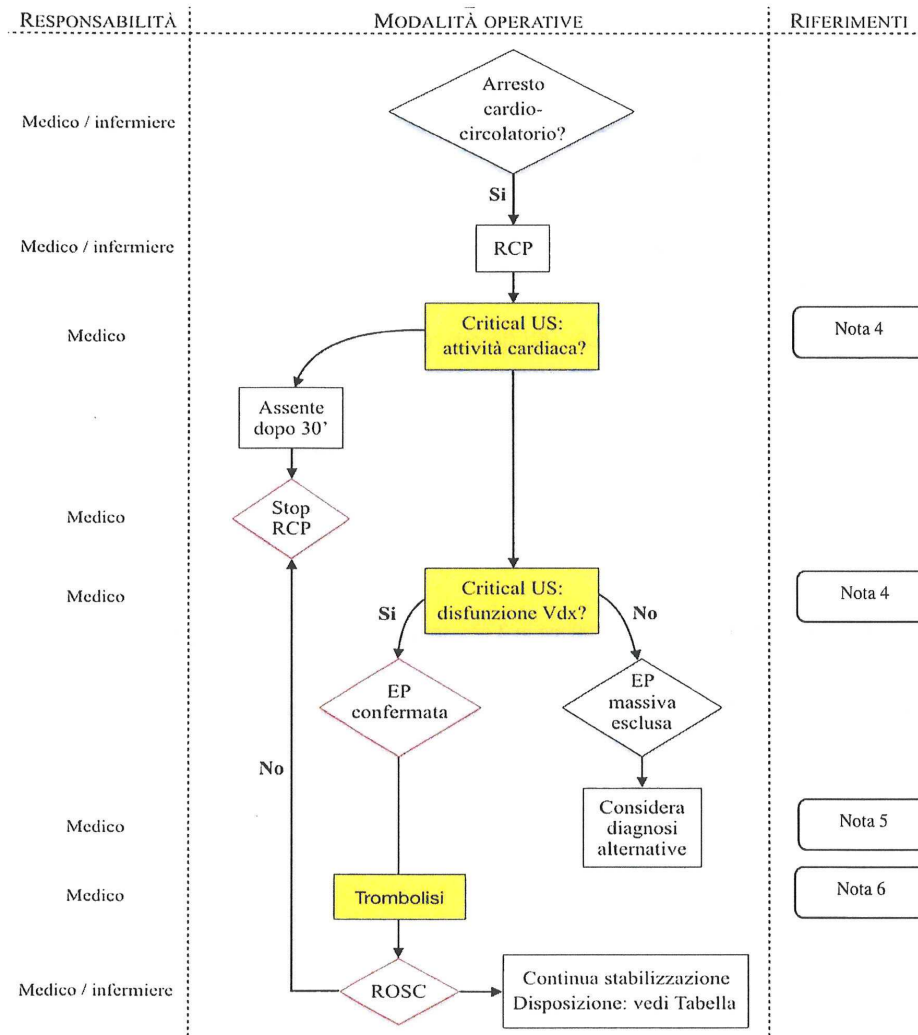


Tabella: disposizione del paziente dopo la diagnosi di EP

Shock/ ipotensione	sPESI ≥ 1 [15]	Sovraccarico ventricolo Dx §	Biomarcatori #	Rischio di morte a 30 gg	Disposizione
+	+	+	NE	Elevato (> 15%)	Ricovero TI
-	+	+	+	Intermedio (3-15%) alto	Ricovero cardiologia / MdU
-	+	solo uno + o entrambi -	-	Intermedio (3-15%) basso	Ricovero area medica
-	-	-	-	Basso (< 1%)	Dimissione entro 24-48 h Trattamento domiciliare

§ Rilevato con ecografia (vedi [4]) o MDCT; # troponina e BNP

+: presente; -: assente; NE: non eseguire; TI: terapia intensiva; MdU: medicina d'urgenza

Nota 4. Ecografia d'urgenza (Critical US) - **cuore:** l'assenza di attività cardiaca ha un elevato valore predittivo negativo per ROSC, la disfunzione acuta del VDx (ventricolo Dx dilatato con atrio Dx normale e diametro telediastolico VDx / VSx ≥ 0.9 ; segno di Mc Connell [ipocinesia della parete libera del Vdx con ipercontrattilità dell'apice]; setto paradossale [sbandamento del setto a sinistra durante la sistole]) ha un elevato valore predittivo positivo per EP dei grossi vasi [Konstantinides]; **polmone:** un quadro di polmone "bagnato" ha un elevato valore predittivo negativo per EP (il profilo A/A è compatibile con EP); **vena cava inferiore:** il riscontro di collasso inspiratorio ha un elevato valore predittivo negativo per EP; **vene profonde arti:** riscontro di incompressibilità venosa **prossimale** (CUS) ha un elevato valore predittivo positivo per EP, mentre va evitata l'analisi del circolo distale [Righini].

Nota 5. Diagnosi alternative (schema ACLS) - 6H (ipossia, ipovolemia, acidosi, iper/ipokaliemia, ipotermia, iper/ipoglicemia), 6T (trombosi polmonare, trombosi coronarica, tamponamento cardiaco, pneumotorace iperteso, trauma, intossicazione). La Multi Detector CT teoricamente permette la diagnosi differenziale tra EP, sindrome coronarica e dissecazione aortica ("Triple rule-out"), oltre alla esclusione di pneumotorace, tamponamento cardiaco, ipovolemia post-traumatica (da emotorace, emoperitoneo, frattura di bacino, etc.). Anche l'ecografia d'urgenza permette l'esclusione di pneumotorace, tamponamento cardiaco, emotorace/emoperitoneo.

Nota 6. Trombolisi - somministra rTPA: 100 mg in 2 ore, somministrare 10 mg in 1-2 minuti, poi 90 mg nelle successive 2 ore (se <65 kg massimo 1.5 mg/kg); se paziente in arresto infondi 0,6 mg/kg in 15 min (massimo 50 mg) durante RCP. Unica alternativa se fallimento della trombolisi o controindicazione assoluta: tromboembolectomia chirurgica/ via catetere (se disponibili).

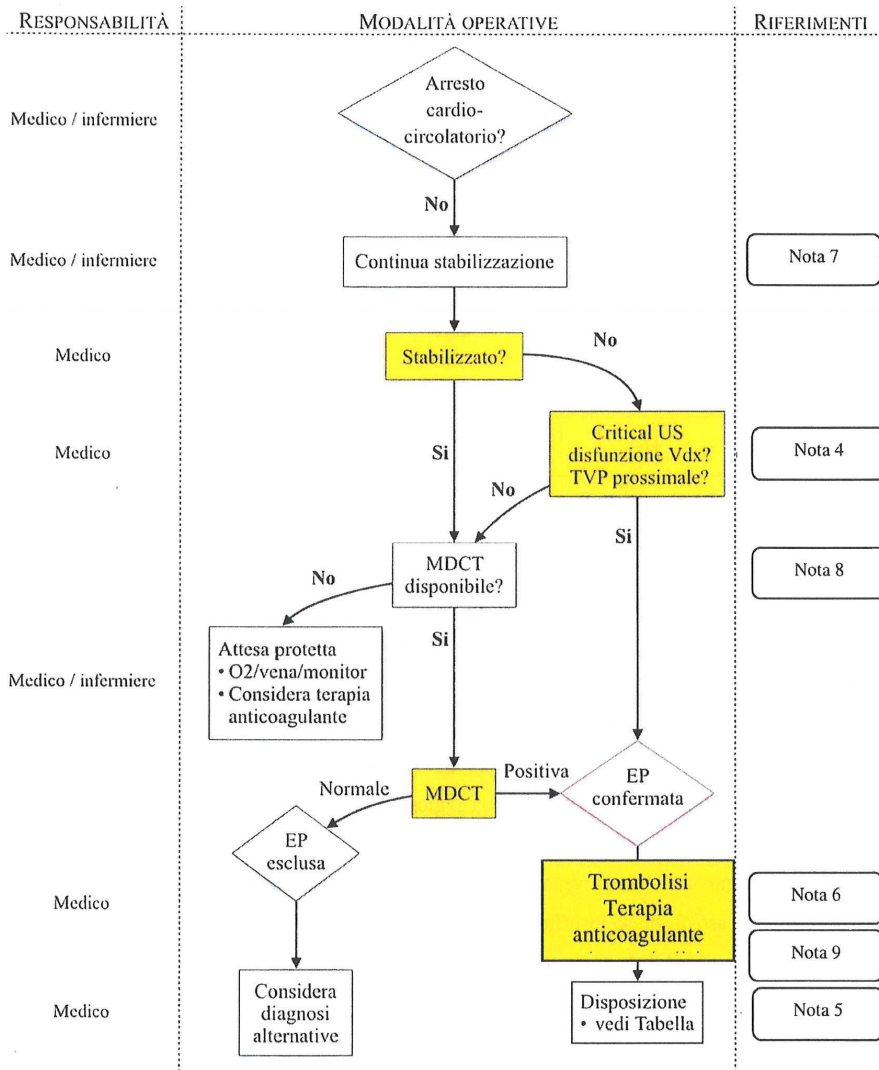


Tabella: disposizione del paziente dopo la diagnosi di EP

Shock/ ipotensione	sPESI ≥ 1 [15]	Sovraccarico ventricolo Dx §	Biomarcatori #	Rischio di morte a 30 gg	Disposizione
+	+	+	NE	Elevato (> 15%)	Ricovero TI
-	+	+	+	Intermedio (3-15%) alto	Ricovero cardiologia / MdU
-	+	solo uno + o entrambi -	-	Intermedio (3-15%) basso	Ricovero area medica
-	-	-	-	Basso (< 1%)	Dimissione entro 24-48 h Trattamento domiciliare

§ Rilevato con ecografia (vedi [4]) o MDCT; # troponina e BNP

+ : presente; - : assente; NE: non eseguire; TI: terapia intensiva; MdU: medicina d'urgenza

Nota 7. Continua stabilizzazione - ossigeno ad alti flussi; se PAS <90 mmHg, considera infusione di 20 mL/Kg in 15' di cristalloidi + vasopressori (noradrenalina); se pressione arteriosa mantenuta ma bassa gettata cardiaca, considera infusione di inotropi (dobutamina).

Nota 8. Multi Detector Computed Tomography - tempistica consigliata per l'esecuzione dell'angio-TC polmonare.

Sovraccarico VDx [4]	Troponina	BNP	Esecuzione TC
+	+	+	Entro 30'
-	+/-	+/-	Entro 1 ora
-	-	-	Dilazionabile

Nota 9. Terapia anticoagulante - è fondamentale iniziare precocemente (idealmente prima della conferma strumentale) il trattamento anticoagulante, sia nel paziente instabile, se il sospetto di EP è elevato, sia nel paziente stabile, se la probabilità a priori è elevata. L'approccio iniziale prevede di somministrare eparina a basso peso molecolare (ad es.: enoxaparina 100 UI / kg / 12 h) o fondaparinux (7.5 mg / die nei pazienti 50-100 Kg, 5.0 mg / die se < 50 Kg, 10 mg / die se > 100 Kg) per via sottocutanea, o eparina non-frazionata per via endovenosa (80 U/kg in bolo, seguite da 18 U/kg/h da aggiustare secondo aPTT) [Kearon, Raschke]. Non vi sono forti evidenze che una strategia sia superiore all'altra. L'eparina a basso peso molecolare e il fondaparinux non richiedono un accesso venoso e monitoraggio di laboratorio; mentre l'eparina non frazionata è da preferirsi in caso di shock, insufficienza renale severa (ClCr < 30 mL/h), quando la trombolisi è un'opzione, o se vi è la possibilità di dover ripristinare rapidamente valori emocoagulativi normali [Kearon].

PERCORSO PER IL PAZIENTE EMODINAMICAMENTE STABILE

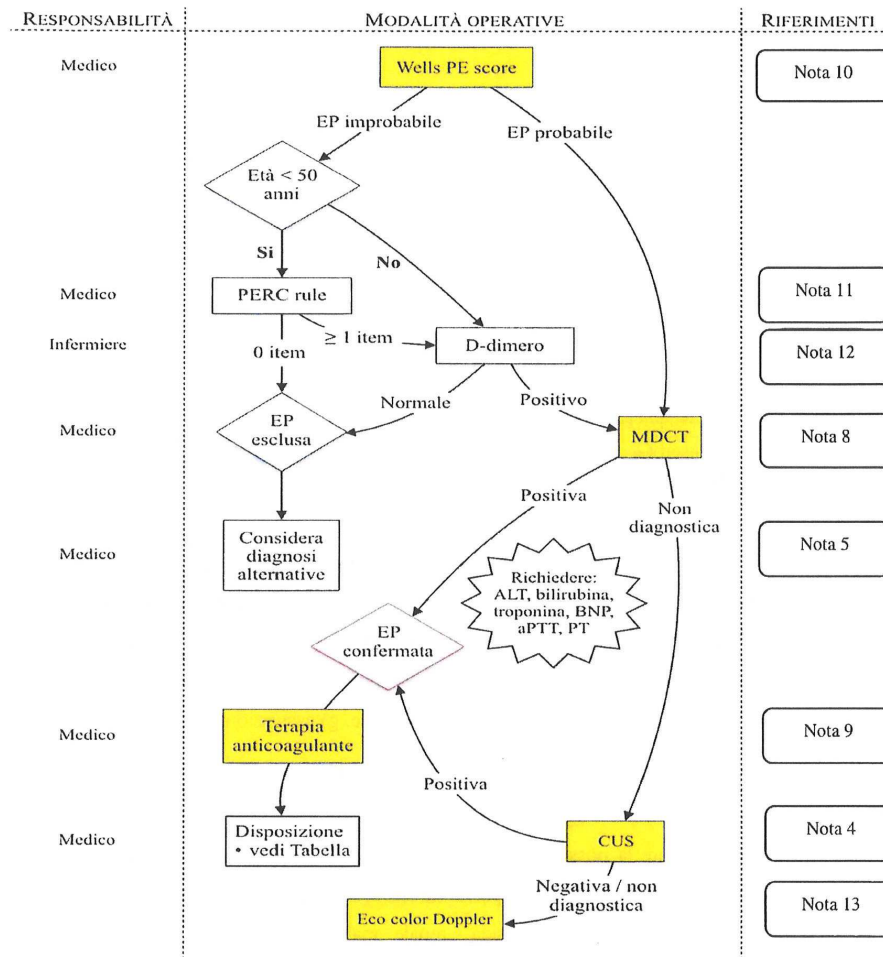


Tabella: disposizione del paziente dopo la diagnosi di EP

Shock/ ipotensione	sPESI ≥ 1 [15]	Sovraccarico ventricolo Dx §	Biomarcatori #	Rischio di morte a 30 gg	Disposizione
+	+	+	NE	Elevato (> 15%)	Ricovero TI
-	+	+	+	Intermedio (3-15%) alto	Ricovero cardiologia / MdU
-	+	solo uno + o entrambi -	-	Intermedio (3-15%) basso	Ricovero area medica
-	-	-	-	Basso (< 1%)	Dimissione entro 24-48 h Trattamento domiciliare

§ Rilevato con ecografia (vedi [4]) o MDCT; # troponina e BNP

+: presente; -: assente; NE: non eseguire; TI: terapia intensiva; MdU: medicina d'urgenza

Nota 10. Well's PE score [Wells] - è lo score clinico per il calcolo della probabilità a priori di EP più diffuso, utilizzato e testato, vedi <https://www.mdcalc.com/wells-criteria-pulmonary-embolism>. Può essere impiegato sia nella sua forma tripartita (bassa, moderata ed alta probabilità), sia nella sua forma dicotomica (probabile, improbabile) [Lucassen].

Item	Punteggio	Probabilità
Segni e/o sintomi di TVP (gonfiore/edema/dolore)	3	EP improbabile ≤ 4 EP probabile > 4
EP più probabile rispetto alle possibili diagnosi differenziali	3	
Frequenza cardiaca >100 bpm	1.5	
Immobilizzazione > 3 giorni o interventi chirurgici < 1 mese	1.5	
Storia di precedente TVP/EP (diagnosi strumentale)	1.5	
Emottisi	1	
Cancro trattato da < 6 mesi o terapia palliativa	1	

In alternativa si può usare il revised *Geneva PE score* [Le Gal], vedi <https://www.mdcalc.com/geneva-score-revised-pulmonary-embolism>.

Nota 11. Pulmonary Embolism Rule-out Criteria - **PERC rule** [Kline], vedi <https://www.mdcalc.com/perc-rule-pulmonary-embolism>. Può essere utilizzata solo nei pazienti < 50 anni. Permette di evitare l'uso del D-dimero quando tutti i seguenti 7 item siano esclusi: a) FC ≥ 100/min, b) SatO2 < 95%, c) emottisi, d) recente (< 1 mese) intervento chirurgico in anestesia generale, o frattura degli arti inferiori, e) edema unilaterale arti inferiori, f) storia di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare, g) assunzione di estrogeni.

Nota 12. D-dimero - Dosare nei pazienti con > 50 anni o con ≥ 1 item PERC (vedi [9]). Se il kit in uso ha un cut-off di 500 mcg/mL, utilizzare il cut-off aggiustato per età, pari a: età x 10 mcg/mL; es. 70 anni: cut off = 700 [Righini 2014]. **NB:** considerare la possibilità di falsi positivi (es. età avanzata, gravidanza, infezioni, neoplasie, interventi chirurgici, trauma, ustione, scompenso cardiaco, stroke, arteriopatia periferica, aneurisma / dissecazione aortica, emorragie, insufficienza epatica / renale, malattie infiammatorie intestinali) o falsi negativi (es. tempo tra inizio dei sintomi e valutazione in PS < 24 ore o > 10-15 giorni; anticoagulanti a dosaggio terapeutico per > 24 ore).

Nota 13. Eco-color-Doppler - se non è disponibile entro 12-24 h, i parametri vitali sono normali, non vi sono altri motivi per il ricovero e il paziente acconsente, è possibile dimettere il paziente iniziando la terapia (fondaparinux 5, 7.5, 10 mg, enoxaparina: 100 UI/Kg x 2) o in alternativa, trattenere in OBI.

Nota 14. La scelta dipende dal livello di probabilità iniziale, dalla sintomatologia, e dalla presenza di diagnosi alternative altrettanto probabili

Nota 15. Simplified Pulmonary Embolism Severity Index [Jiménez],

Variabile	Punti	Probabilità
Età > 80	1	0 = basso rischio ≥ 1 = alto rischio
Storia di cancro	1	
Storia di patologia cardio-polmonare cronica	1	
Frequenza cardiaca ≥ 110 / bpm	1	
Pressione sistolica < 100 mmHg	1	
SatO2 < 90%	1	

Vedi <https://www.mdcalc.com/simplified-pesi-pulmonary-embolism-severity-index>

INDICATORI DI PROCESSO E DI OUTCOME
--

Per un monitoraggio periodico e una valutazione analitica delle modalità operative e dei risultati clinici ottenuti, applicando il presente percorso clinico-assistenziale per pazienti con sospetta embolia polmonare, è stato ritenuto opportuno inserire nel documento degli *indicatori di processo* e degli *indicatori di outcome*.

Per quanto riguarda gli *indicatori di processo*, valutati sul flusso del Pronto Soccorso (flussi EMUR-PS) una volta disponibile il nuovo sistema informatico regionale, verranno considerati come indicatori:

- il tasso di utilizzo dello score di Wells per la stratificazione del rischio (probabilità clinica pre-test) in pazienti stabili con sospetta EP sottoposti ad angio-TC;
- utilizzo del D-dimero nei pazienti con sospetta embolia polmonare e probabilità pre-test “probabile”;
- il tasso di utilizzo della PERC rule in pazienti > 50 anni, con probabilità clinica pre-test “improbabile”;
- il tasso di inizio della terapia anticoagulante prima dell’invio all’angio-TC polmonare.

Per quanto riguarda invece gli *indicatori di outcome*, verranno considerati:

- tasso % di mortalità intraospedaliera (globale ed EP-correlato) in pazienti con diagnosi confermata strumentalmente (angio-TC polmonare, scintigrafia polmonare) da flusso SDO e flussi EMUR-PS
- tasso % di mortalità a 30 giorni in pazienti con EP a basso rischio dimessi entro 48 dall’osservazione breve intensiva, o trattati a domicilio.

REQUISITI NORMATIVI

Decreto 1 del 29 gennaio 2019 della Regione del Veneto. OGGETTO: Istituzione del Gruppo Tecnico di Lavoro per la ridefinizione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) nell'area dell'emergenza-urgenza dal titolo: "Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente per sospetta tromboembolia polmonare in Pronto Soccorso"

TEMPI DI ENTRATA IN VIGORE

Il documento entrerà in vigore dalla data di pubblicazione dello stesso. Il Responsabile del Gruppo di lavoro avrà la responsabilità di aggiornare tale documento allo scadere del secondo anno e/o nel momento in cui emergano nuove evidenze scientifiche sull'argomento. Inoltre avrà il compito di riunire il Gruppo di lavoro qualora lo ritenga opportuno per l'aggiornamento del documento stesso.

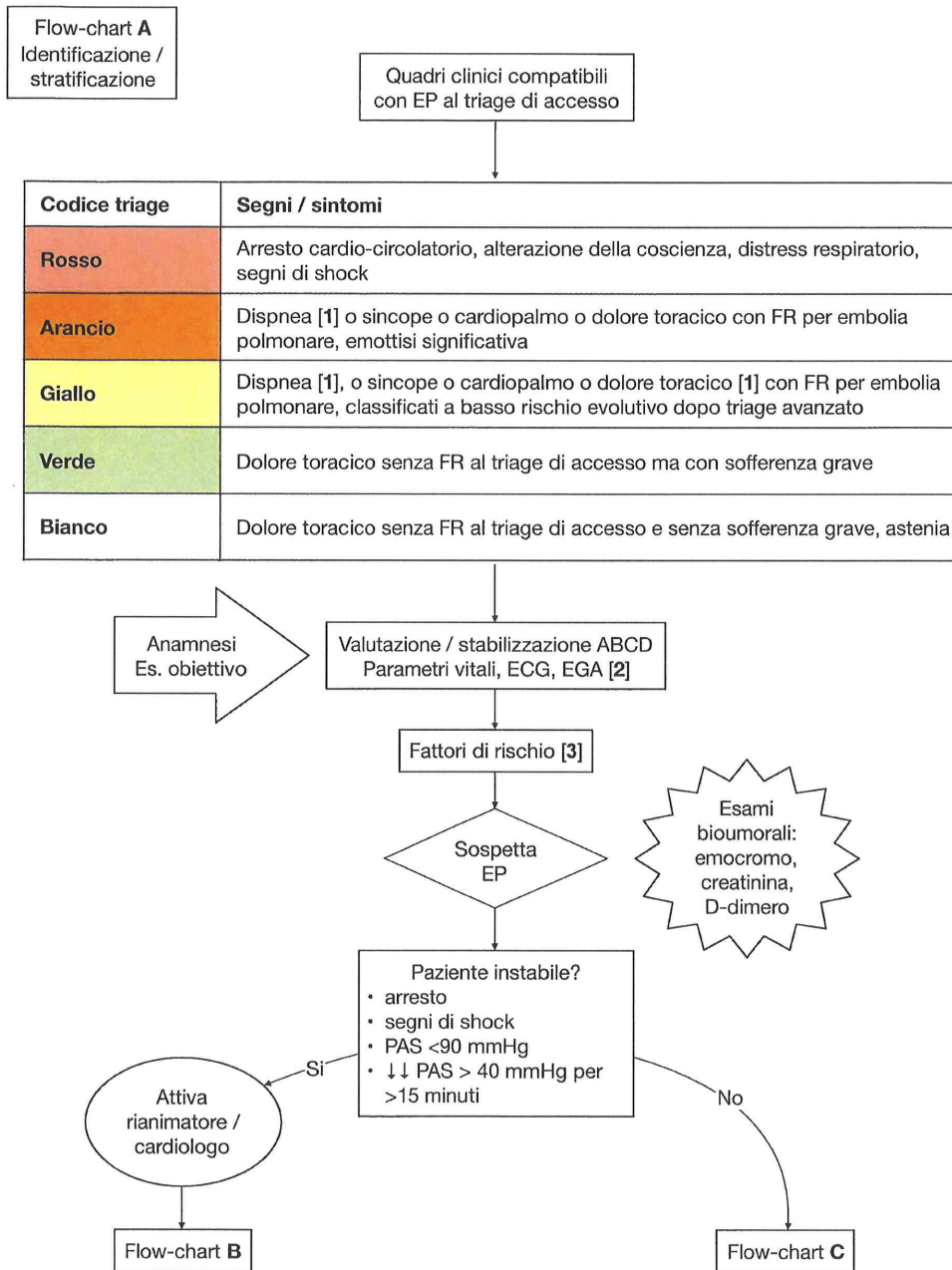
Il Responsabile del Gruppo di lavoro avrà il compito di tenere sotto costante monitoraggio gli indicatori di *processo* e gli indicatori di *outcome*, per consentire un confronto periodico tra i vari Centri e per valutare criticamente i risultati ottenuti, partendo dall'analisi degli indicatori, al fine di ottimizzare gli elementi migliorabili del modello.

BIBLIOGRAFIA

- Girard P, Musset D, Parent F, et al.* High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;116(4):903-8
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.* Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-1389.
- Heit JA.* The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-29.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e419-94S
- Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al.* Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1247-55.
- Kyrle PA, Eichinger S.* Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012;108(6):1061-1064.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.* Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Imberti D, Beccattini C, Bernardi E.* et al. Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban. *Intern Emerg Med* 2018;13:1037. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1802-5>
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al.* RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383-9.
- 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(3):165-71.
- Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-3256. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024828.
- Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al.* Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):448-60. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007.
- Morpurgo M, Schmid C.* The spectrum of pulmonary embolism. *Clinicopathologic correlations*. *Chest* 1995;107(1 Suppl):18S-20S.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al.* Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22): 2257-64.
- Pomero F, Dentali F, Borretta V, et al.* Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2013;109(1): 137-45. doi: 10.1160/TH12-07-0473.
- Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al.* Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;163(9): 701-11. doi: 10.7326/M14-1772.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al.* The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993 Nov 1;119(9):874-81.
- Reissig A, Heyne JP, Kroegel C.* Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism: sonomorphologic characterization and comparison with spiral CT scanning. *Chest* 2001;120(6):1977-83.
- Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, et al.* Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):406-12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03264.x.
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al.* Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311(11):1117-24. doi: 10.1001/jama.2014.2135.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al.* Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.

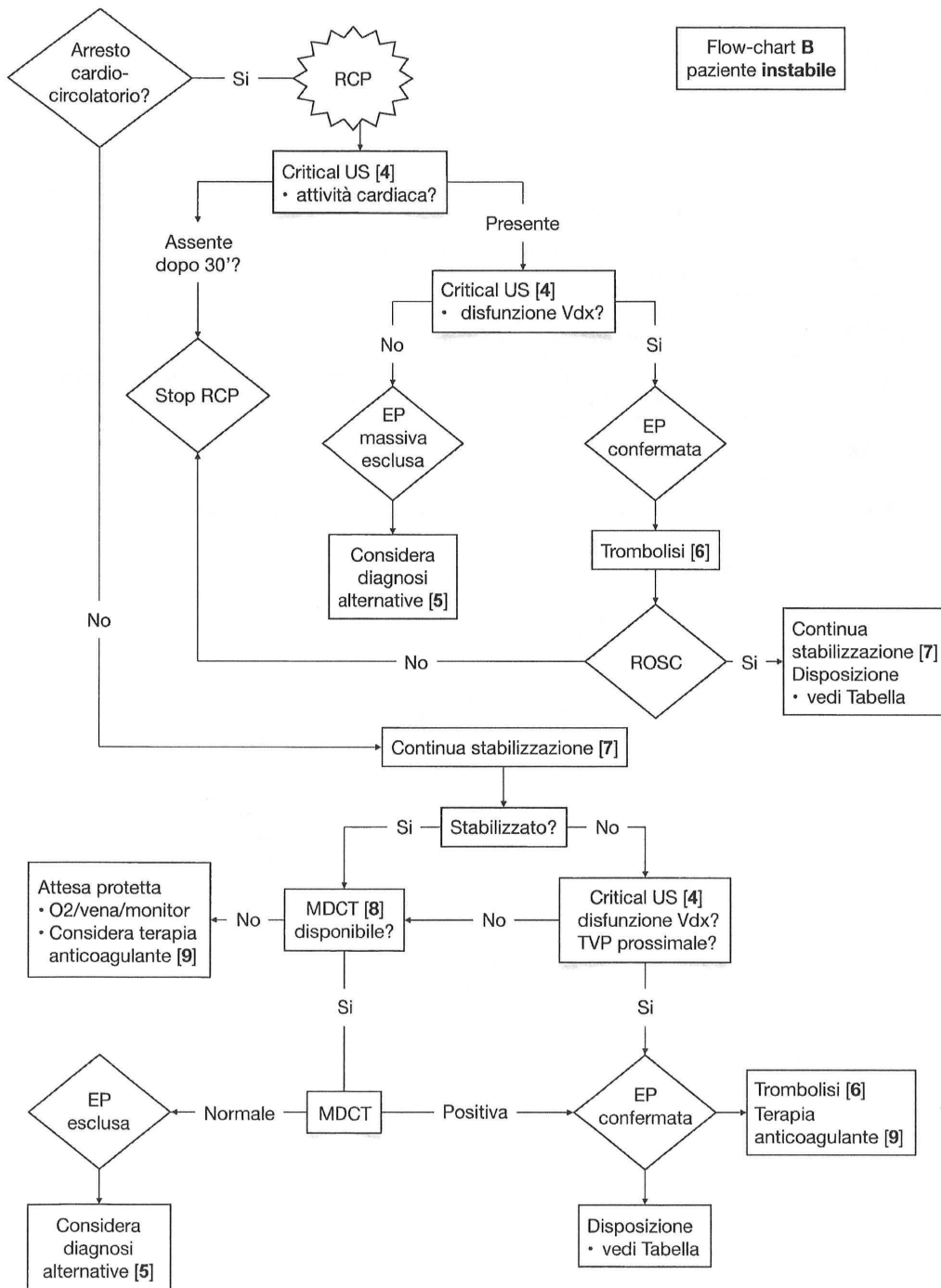
- Smith SB, Geske JB, Maguire JM, et al.* Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;137(6):1382-90. doi: 10.1378/chest.09-0959.
- Stoeva N, Kirova G, Staneva M, et al.* Recognition of unprovoked (idiopathic) pulmonary embolism- Prospective observational study. *Respir Med* 2018;135:57-61. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.001.
- Torres-Macho J, Mancebo-Plaza AB, Crespo-Giménez A, et al.* Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2013;31(12):1646-50. doi: 10.1016/j.ajem.2013.08.037.
- Venkatesh AK, Kline JA, Courtney DM, et al.* Evaluation of pulmonary embolism in the emergency department and consistency with a national quality measure: quantifying the opportunity for improvement. *Arch Intern Med* 2012;172(13):1028-32. doi: 10.1001/archinternmed.2012.1804.
- Vora P, Soriano-Gabarrò M, Suzar K, et al.* Limited evidence on persistence with anticoagulants, and its effect on the risk of recurrence of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1657-1665
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al.* Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998 Dec 15;129(12):997-1005.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al.* Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED

EMBOLIA POLMONARE



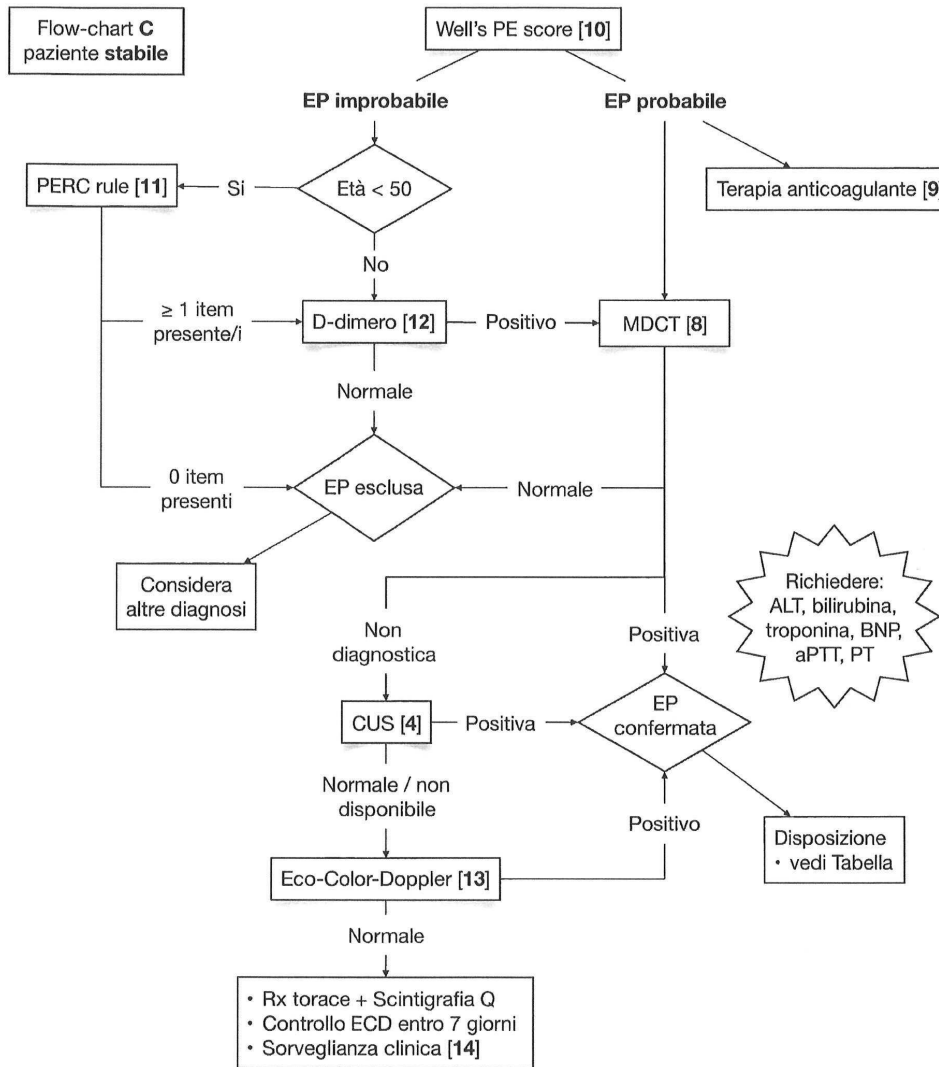
FR: fattori di rischio; EP: embolia polmonare; ECG: elettrocardiogramma; EGA: emogasanalisi; PAS: pressione sistolica

EMBOLIA POLMONARE



RCP: rianimazione cardiopolmonare; US: ecografia; ROSC: ripristino del circolo spontaneo; MDCT: angio-TC polmonare

EMBOLIA POLMONARE



MDCT: angio-TC polmonare; CUS: compression ultrasonography; EP: embolia polmonare; Scintigrafia Q: da perfusione

Tabella: disposizione del paziente dopo la diagnosi di EP

Shock/ ipotensione	sPESI ≥ 1 [15]	Sovraccarico ventricolo Dx §	Biomarcatori #	Rischio di morte a 30 gg	Disposizione
+	+	+	NE	Elevato (> 15%)	Ricovero TI
-	+	+	+	Intermedio (3-15%) alto	Ricovero cardiologia / MdU
-	+	solo uno + o entrambi -	-	Intermedio (3-15%) basso	Ricovero area medica
-	-	-	-	Basso (< 1%)	Dimissione entro 24-48 h Trattamento domiciliare

§ Rilevato con ecografia (vedi [4]) o MDCT; # troponina e BNP

+: presente; -: assente; NE: non eseguire; TI: terapia intensiva; MdU: medicina d'urgenza

Istruzioni flow-chart embolia polmonare

La presente flow-chart è basata sulle seguenti linee guida:

- Lim W, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. Blood Adv 2018;2(22):3226-3256. doi:10.1182/bloodadvances.2018024828.
- Raja AS, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2015;163:701-711. doi:10.7326/M14-1772.
- Konstantinides SV, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

[1] *Dispnea* - non traumatica, improvvisa e non altrimenti spiegabile (es. riacutizzazione di BPCO, polmonite, edema polmonare, infarto miocardico, pneumotorace, etc.)

[2] *ECG* - tachicardia sinusale (24%), fibrillazione atriale (8%), segni di sovraccarico VDx: T negative V1-V4 (23%), S1Q3/S1Q3T3 (19%), BBdx transitorio (9%), S1S2S3 (3%). *EGA* (possibilmente in aria ambiente): molto spesso (80%) alterato → ipossiemia, alcalosi respiratoria, molto utile per l'orientamento verso il sospetto di EP ma non dotato di reale potere diagnostico.

[3] *Fattori di rischio* - età ≥75 anni, neoplasia, pregresso tromboembolismo venoso, trombofilia (deficit di antitrombina, proteina C / S, fattore 5^o Leiden, mutazione protrombina, sdr. da anticorpi antifosfolipidi) / familiarità per TEV, chirurgia generale maggiore / ortopedica, politraumatismo, infarto del miocardio, scompenso cardiaco (III-IV NYHA), ictus ischemico / emorragico, infezioni gravi (sepsi, polmonite), insufficienza respiratoria, immobilizzazione, obesità, malattie autoimmuni, puerperio / gravidanza / assunzione di estrogeni. **NB > 50%** dei pazienti non ha alcun fattore di rischio rilevabile (c.d. unprovoked o idiopatica).

[4] *Critical US - cuore*: l'assenza di attività cardiaca ha un elevato valore predittivo negativo per ROSC, la disfunzione acuta del VDx (VDx dilatato con atri Dx normale e diametro telediastolico VDx/VSx ≥ 0.9; segno di Mc Connell; setto paradossale [sbandamento del setto a sinistra durante la sistole]) ha un elevato valore predittivo positivo per EP *dei grossi vasi*; **polmone**: un quadro di polmone "bagnato" ha un elevato valore predittivo negativo per EP (il profilo A/A è compatibile con EP); **vena cava inferiore**: il riscontro di collasso inspiratorio ha un elevato valore predittivo negativo per EP; **vene profonde arti**: riscontro di incompressibilità venosa **prossimale** (CUS) ha un elevato valore predittivo positivo per EP.

[5] *Diagnosi alternative (schema ACLS)* - **6H** (ipossia, ipovolemia, acidosi, iper/ipokaliemia, ipotermia, iper/ipoglicemia), **6T** (trombosi polmonare, trombosi coronarica, tamponamento cardiaco, pneumotorace iperteso, trauma, intossicazione). La *Multi Detector CT* teoricamente permette di escludere molte patologie in diagnosi differenziale con l'EP, come ad es. la dissecazione aortica, lo pneumotorace, tamponamento cardiaco, etc.

[6] *Trombolisi* - somministra rTPA: 100 mg in 2 ore → 10 mg in 1-2 minuti, poi 90 mg nelle successive 2 ore (se <65 kg massimo 1.5 mg/kg); se paziente in arresto infondi 0,6mg/kg in 15 min (massimo 50 mg) durante RCP. Unica alternativa se fallimento della trombolisi o controindicazione assoluta → tromboembolectomia chirurgica / via catetere (se disponibili).

[7] *Continua stabilizzazione* - ossigeno ad alti flussi; se PAS <90 mmHg → considera infusione di 20 mL/Kg in 15' di cristalloidi + vasopressori (noradrenalina); se pressione arteriosa mantenuta ma bassa gettata cardiaca → considera infusione di inotropi (dobutamina).

[8] *Multi Detector Computed Tomography* - tempistica consigliata per l'esecuzione dell'angio-TC polmonare

Sovraccarico VDx [4]	Troponina	BNP	Esecuzione TC
+	+	+	Entro 30'
-	+/-	+/-	Entro 1 ora
-	-	-	Dilazionabile

[9] *Terapia anticoagulante* - nel paziente instabile, se il sospetto di EP è elevato, così come nel paziente stabile se la probabilità a priori è elevata, è fondamentale iniziare precocemente (*idealmente* prima della conferma strumentale) il trattamento anticoagulante.

[10] *Well's PE score* (Wells P, et al. Ann Intern Med 1998;129:997-1005 / Thromb Haemost 2000;83:416-20).

Item	Punteggio	Probabilità
Segni e/o sintomi di TVP (gonfiore/edema/dolore)	3	EP improbabile ≤ 4 EP probabile > 4
EP più probabile rispetto alle possibili diagnosi differenziali	3	
Frequenza cardiaca >100 bpm	1.5	
Immobilizzazione > 3 giorni o interventi chirurgici < 1 mese	1.5	
Storia di precedente TVP/EP (diagnosi strumentale)	1.5	
Emottisi	1	
Cancro trattato da < 6 mesi o terapia palliativa	1	

⇒ In alternativa usare il revised *Geneva PE score* (Le Gal G, et al. Ann Intern Med. 2006;144(3):165-71).

[11] *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria - PERC rule* (Kline JA, et al. J Thromb Haemost 2004;2:1247-1255). Utilizzare nei pazienti < 50 anni. Permette di evitare l'uso del D-dimero quando **tutti** i seguenti 7 item siano *esclusi*: a) FC ≥ 100/min, b) SatO2 < 95%, c) emottisi, d) recente (< 1 mese) intervento chirurgico in anestesia generale, o frattura degli arti inferiori, e) edema unilaterale arti inferiori, f) storia di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare, g) assunzione di estrogeni.

[12] *D-dimero* - Dosare nei pazienti con > 50 anni o con ≥ 1 item PERC (vedi [9]). Se il kit in uso ha un cut-off di 500 mcg/mL, utilizzare un cut-off *aggiustato per età*, pari a: età x 10 mcg/mL; es. 70 anni: cut off = 700 (Righini M, et al. JAMA. 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135). **NB**: considerare la possibilità di *falsi positivi* (es. età avanzata, gravidanza, infezioni, neoplasie, interventi chirurgici, trauma, ustione, scompenso cardiaco, stroke, arteriopatia periferica, aneurisma / dissecazione aortica, emorragie, insufficienza epatica / renale, malattie infiammatorie intestinali) o *falsi negativi* (es. tempo tra inizio dei sintomi e valutazione in PS < 24 ore o > 10-15 giorni; anticoagulanti a dosaggio terapeutico per > 24 ore).

[13] *Eco-color-Doppler* - se non disponibile entro 12-24 h, i parametri vitali sono normali, non vi sono altri motivi per il ricovero e il paziente acconsente, è possibile dimettere il paziente iniziando la terapia (fondaparinux 5, 7.5, 10 mg, enoxaparina: 100 UI/Kg x 2) o in alternativa, trattenerlo in OBI.

[14] La scelta dipende dal livello di probabilità iniziale, dai sintomi, e dalla presenza di diagnosi alternative altrettanto probabili (*consultare* un esperto).

[15] *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (Jiménez D, et al. Arch Intern Med 2010;170:1383-1389).

Variabile	Punti	Probabilità
Età > 80	1	0 = basso rischio
Storia di cancro	1	
Storia di patologia cardio-polmonare cronica	1	
Frequenza cardiaca ≥ 110 / bpm	1	≥ 1 = alto rischio
Pressione sistolica < 100 mmHg	1	
SatO2 < 90%	1	