

---

# Linee guida

## Linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'embolia polmonare acuta

Task Force sull'Embolia Polmonare, Società Europea di Cardiologia (vedi Appendice 1)

Core Writing Group:

Adam Torbicki (Presidente), Edwin J.R. van Beek (Editore), Bernard Charbonnier, Guy Meyer, Mario Morpurgo, Antonio Palla, Arnaud Perrier

Membri:

Nazzareno Galiè, Gunter Görge, Christian J. Herold, Steen E. Husted, Vastimil Jezek, Wolfgang Kasper, Meinhardt Kneussl, Alyn H. Morice, Dominique Musset, Michel M. Samama, Gerard Simonneau, Herve Sors, Michael de Swiet, Marko Turina

Revisori interni:

Gerhard Kronik, Jiri Widimsky

---

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (2): 161-199)

Traduzione di Task Force Report "Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology", comparso su Eur Heart J 2000; 21: 1301-36, a cura di Claudio Bilato, con la revisione di Mario Morpurgo e Pietro Zonzin, con la collaborazione di Anna Spedo.

Ricevuto il 15 novembre 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Pietro Zonzin

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Civile  
Viale Tre Martiri, 140  
45100 Rovigo  
E-mail: zonzin@tin.it

### Presentazione

Nel 1999 ANMCO e SIC hanno costituito una Commissione dedicata a "Profilassi, diagnosi e terapia della tromboembolia polmonare" con la collaborazione del Gruppo di Studio "Aterosclerosi, trombosi e biologia vascolare".

La Commissione risulta così composta: Giancarlo Agnelli, Perugia; Franco Casazza, Milano; Giuseppe Favretto, Treviso; Carlo Giuntini, Pisa; Mario Morpurgo, Milano; Carmine Dario Vizza, Roma; Pietro Zonzin, Rovigo (Coordinatore).

Poiché uno degli scopi principali della Commissione è quello di elaborare delle linee guida, la Commissione è ben lieta di mettere a disposizione dei Colleghi, cardiologi e non, la traduzione italiana delle "Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism" pubblicate nell'*European Heart Journal* 2000; 21: 1301-1336 ad opera della ESC Task Force on Pulmonary Embolism. In ossequio alle disposizioni del Committee for Scientific and Clinical Initiatives, la presente versione ricalca fedelmente, nella sostanza e nella forma, il testo inglese. Ricordiamo tuttavia che la stessa Società Europea di Cardiologia (ESC), per bocca di suoi esperti

(vedi Schwartz PJ et al. Eur Heart J 1999; 20: 1152-1157) si è così espressa: "È sottinteso che ogni Società Nazionale può, o deve, introdurre modificazioni, specifiche delle linee guida allo scopo di adeguarle alla situazione locale".

La Commissione ANMCO-SIC, nel recepire il messaggio, si propone di riprendere il tema con un adeguato commento che verrà pubblicato in un prossimo fascicolo di questo giornale.

### Prefazione

Le presenti linee guida sono state preparate dalla Task Force dell'ESC sull'Embolia Polmonare, costituitasi su suggerimento del Gruppo di Lavoro sulla Circolazione Polmonare e sulla Funzione del Ventricolo Destro ed approvata dal Consiglio dell'ESC nel suo incontro del 17 giugno 1997, sulla scorta delle raccomandazioni del Comitato per le Iniziative Scientifiche e Cliniche. Questa Task Force è composta da 21 membri, che includono rappresentanti della Società Respiratoria Europea (ERS) e della Società Europea di Radiologia, e da due Revisori interni. I membri sono stati nominati dal Consiglio dell'ESC

su indicazione del Gruppo di Lavoro e dai Consigli delle società scientifiche invitate a contribuire alla stesura delle linee guida sull'embolia polmonare (EP). Il Presidente e 7 membri della Task Force hanno costituito il Core Writing Group (CWG), che include un Editore responsabile della preparazione del documento finale. I membri della Task Force si sono incontrati nel settembre 1998 a Vienna, e il CWG nel maggio 1999 a Varsavia e nel gennaio 2000 a Parigi. Gli argomenti controversi sono stati, inoltre, oggetto di discussione con il Gruppo di Lavoro sulla Circolazione Polmonare dell'ERS durante un workshop aperto organizzato al congresso annuale dell'ERS a Ginevra, nel settembre 1998. La revisione della letteratura e gli articoli di opinione sono stati preparati dai componenti secondo l'area culturale di appartenenza. I loro contributi sono stati "apposti" nel sito Web della Task Force e sottoposti ad ulteriore dibattito via Internet. In seguito, si è provveduto alla preparazione e alla correzione delle versioni successive del documento da parte del CWG, che sono state ulteriormente discusse in due meeting consecutivi e su Internet. Su richiesta del Comitato per le Iniziative Scientifiche e Cliniche, il presidente della Task Force ha relazionato circa i punti chiave delle linee guida al congresso dell'ESC nell'agosto 1999. Infine, il documento è stato distribuito per la correzione e l'approvazione a tutti i membri, mentre due Revisori interni ne hanno valutata in maniera indipendente la congruenza ed uniformità. È stato fatto ogni sforzo possibile per includere tutti gli elementi importanti in tema di diagnosi e trattamento dell'EP. Le linee guida sono state sviluppate con il supporto economico assegnato alla Task Force da parte dell'ESC e senza alcun finanziamento da parte di organizzazioni commerciali. La lista di coloro che vi hanno contribuito è elencata in Appendice 2.

## Introduzione

L'EP è un problema rilevante di Sanità pubblica a livello internazionale, con un'incidenza annuale stimata di oltre 100 000 casi in Francia, di 65 000 casi tra i pazienti ospedalizzati in Inghilterra e Galles, e di almeno 65 000 nuovi casi l'anno in Italia. La diagnosi è spesso difficile da formulare ed è frequentemente errata. A ciò si aggiunga che la mortalità per EP non trattata si aggira attorno al 30%, mentre può essere ridotta con terapia appropriata (anticoagulante) al 2-8%. La trombosi venosa profonda (TVP) e l'EP sono cause frequenti di morbilità e di morte dopo interventi chirurgici, traumi, parto e in svariate patologie internistiche<sup>1,2</sup>. Nonostante ciò, molti casi non vengono riconosciuti e di conseguenza trattati, con successivo esito sfavorevole. La prevalenza di EP al tavolo autoptico (circa il 12-15% dei pazienti ospedalizzati), infatti, è rimasta immutata negli ultimi 30 anni<sup>3</sup>. Dal momento che, grazie alla medicina moderna, sta aumentando la sopravvivenza dei

soggetti con cancro, malattie cardiache e respiratorie, l'EP potrebbe diventare un problema clinico ancora più diffuso.

Durante la fase acuta, l'EP può essere fatale: il recente studio ICOPER<sup>4</sup> ha osservato una mortalità totale a 3 mesi fino al 17.5% in 2454 pazienti consecutivi, ricoverati con EP acuta in 52 diversi ospedali. L'EP, in ogni modo, non rappresenta sempre il "colpo di grazia" che uccide un paziente già destinato al decesso; anzi, le morti "prevenibili" vanno dal 27 al 68% in diverse serie autoptiche<sup>5</sup>. Nella prospettiva a lungo termine, c'è il rischio che insorga un'ipertensione polmonare secondaria o ad embolie recidivanti o ad assente riperfusione dei vasi polmonari<sup>6</sup>.

Secondo questa Task Force l'EP può essere distinta per scopi clinici in due gruppi principali: massiva e non massiva. La prima è caratterizzata da shock e/o ipotensione (definita come pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o calo pressorio di 40 mmHg per più di 15 min non secondario ad aritmia di nuova comparsa, ipovolemia o sepsi). L'EP non massiva riguarda soggetti in condizioni relativamente più stabili. Tra loro può essere identificato un sottogruppo caratterizzato da segni ecocardiografici di ipocinesia del ventricolo destro. La Task Force propone di individuare questo gruppo come pazienti affetti da EP submassiva, visto che ci sono prove crescenti che il trattamento di questi soggetti possa essere differente rispetto a coloro che hanno un'EP non massiva e funzione ventricolare destra normale.

**Epidemiologia e fattori predisponenti.** L'incidenza della TVP e dell'EP desunta da studi eseguiti sulla popolazione è stata riportata solo in pochi paesi. I dati disponibili devono essere analizzati con attenzione, poiché possono essere stati applicati differenti criteri e codifiche di diagnosi<sup>7</sup>. L'incidenza annuale della TVP e dell'EP nella popolazione generale dei paesi occidentali può essere stimata, rispettivamente, a 1.0 e 0.5 per 1000<sup>8</sup>. Il numero di casi silenti e non mortali non può, d'altronde, essere determinato e l'utilizzo dei certificati di morte che riportano la diagnosi di EP è estremamente inaccurato<sup>9</sup>. A ciò si aggiunga che vi è una ben nota discrepanza tra le diagnosi cliniche ed i reperti autoptici.

Al tavolo autoptico l'incidenza di EP non sospettata precedentemente nei pazienti non è diminuita nemmeno per i casi di EP massiva o submassiva<sup>2,10</sup>. Negli studi autoptici la prevalenza di EP, fatali o, comunque, concause di morte varia tra il 3 e l'8%<sup>3,11-14</sup>.

Una metanalisi di 12 studi *post-mortem* condotti tra il 1971 e 1995 ha evidenziato che più del 70% di EP maggiori non erano state diagnosticate dal medico<sup>2,15</sup>. Dal momento che l'esame necroscopico non viene eseguito sistematicamente, va comunque sottolineato che gli studi autoptici contribuiscono in minima parte a valutare la prevalenza di malattia venosa tromboembolica (VTE) e la mortalità da EP. Negli studi clinici, la gran

parte dei casi di EP interessa l'età compresa tra i 60 ed i 70 anni, mentre nelle indagini *post-mortem* l'età di maggior prevalenza varia tra i 70 e gli 80 anni<sup>12-18</sup>.

I principali fattori di rischio primari e secondari responsabili della VTE sono riassunti nella tabella I<sup>19,20</sup>. Diversi fattori possono ovviamente agire insieme, ma un recente registro francese multicentrico<sup>18</sup> ha rivelato che quasi un caso su due di EP e TVP si manifesta in assenza di un classico fattore predisponente.

La predisposizione congenita alla trombosi è considerata una condizione rara anche se la sua vera prevalenza è sconosciuta. Essa dovrebbe essere considerata seriamente in pazienti ben definiti, con storia familiare positiva, che hanno manifestato una trombosi prima dei 40 anni e TVP o EP ricorrenti<sup>6</sup>. I più comuni difetti genetici identificati sono: la resistenza alla proteina C attivata (che è la conseguenza di una mutazione puntiforme del fattore V nel 90% dei casi)<sup>21,22</sup>, la mutazione 20210A del fattore II<sup>23</sup>, l'iperomocisteinemia<sup>24,25</sup> e il deficit dell'antitrombina III, della proteina C e della proteina S<sup>26,27</sup>.

L'incidenza di TVP e di EP aumenta con l'età<sup>28</sup>, ma questa relazione può essere il risultato della maggior presenza in età più avanzate di altre malattie, che costituiscono il vero fattore di rischio per la VTE (ad esempio cancro, infarto del miocardio)<sup>29,30</sup>.

Complicanze tromboemboliche sono state riportate nel 30-60% dei pazienti con ictus (plegie agli arti inferiori), nel 5-35% dei soggetti con infarto acuto del miocardio, e in oltre il 12% dei malati con scompenso cardiaco congestizio<sup>10,15,31-33</sup>.

**Tabella I.** Fattori di rischio per le tromboembolie venose.

<i>A. Primari</i>	
Deficit di antitrombina III	Deficit di proteina C
Disfibrinogenia congenita	Fattore V Leiden (APC-R)
Trombomodulina	Deficit di plasminogeno
Iperomocisteinemia	Displasminogenemia
Anticorpi anticardiolipina	Deficit di proteina S
Eccesso di inibitore dell'attivatore del plasminogeno	Deficit di fattore XII
Mutazione 20210A della protrombina	
<i>B. Secondari</i>	
Traumi/fratture	Chirurgia
Ictus	Immobilizzazione
Età avanzata	Neoplasie/chemioterapia
Cateteri venosi centrali	Obesità
Insufficienza venosa cronica	Scompenso di cuore
Fumo	Lunghi viaggi
Gravidanza/puerperio	Contraccettivi orali
Morbo di Crohn	Lupus anticoagulanti
Sindrome nefrosica	Superfici protesiche
Iperviscosità ematica (policitemia, macroglubulinemia di Waldenstrom)	
Anomalie piastriniche	

Da Lane et al.<sup>19,20</sup>, modificata.

Per quanto riguarda l'immobilizzazione, va ricordato che anche quella di breve durata (1 settimana) può predisporre alla VTE. La frequenza di TVP nei pazienti chirurgici è attorno al 5% dopo un intervento di ernia, del 15-30% in caso di chirurgia addominale maggiore, del 50-75% negli operati per frattura d'anca, e dal 50 al 100% nei traumi del midollo spinale<sup>31,34</sup>. L'EP è rara dopo intervento di sostituzione valvolare isolata, ma non è infrequente (3-9% dei casi) dopo bypass aortocoronario<sup>35,36</sup>. Circa un quarto di tutte le EP postoperatorie avvengono dopo la dimissione dall'ospedale; questa quota è ancora maggiore nel sottogruppo dei pazienti che sono stati sottoposti ad interventi di chirurgia "a basso rischio"<sup>37</sup>.

Il rischio di VTE è 5 volte più grande nelle donne in gravidanza rispetto alle non gravide della stessa età, con il 75% delle TVP manifestatesi prima del parto ed il 66% delle EP dopo il parto<sup>38</sup>. I contraccettivi orali aumentano di 3 volte il rischio delle TVP, anche se va considerato che la loro incidenza nelle giovani donne, in generale, è molto bassa (circa 0.3/10 000 per anno)<sup>39</sup>. I risultati più recenti, peraltro, hanno fornito prove convincenti che coloro che usano contraccettivi orali di terza generazione (contenenti desogestrel o gestodene, come componenti progestinici) presentano un rischio di TVP ancor più elevato, cioè 1-2/10 000/anno<sup>40,41</sup>. Tale aumento è ancora maggiore in presenza di trombofilia congenita, come una condizione di resistenza alla proteina C attivata. Ampi studi prospettici recenti<sup>42,43</sup> hanno riportato che anche la terapia ormonale sostitutiva postclimaterica è associata ad un aumento di 3 volte del rischio per VTE. Comunque, il rischio generale è, di nuovo, basso (circa 15/10 000 donne trattate per terapia ormonale sostitutiva per anno), e la gran parte degli esperti concorda sul fatto che una storia di VTE non costituisce una controindicazione assoluta alla terapia ormonale sostitutiva, particolarmente nelle donne ad alto rischio per malattia coronarica, a meno che l'episodio di VTE non sia recente (meno di 1 anno). Infine, il fumo è un fattore di rischio indipendente per EP, come recentemente dimostrato nel Nurses' Health Study<sup>44</sup>.

Un'associazione tra TVP e cancro manifesto è ben documentata ed osservazioni recenti suggeriscono che i soggetti con EP cosiddetta idiopatica successivamente manifestano nel 10% dei casi una neoplasia maligna<sup>17</sup>. Per la ricerca di cancro nei pazienti con EP è comunque sufficiente una dettagliata raccolta anamnestica, un attento esame obiettivo e test di routine come la radiografia del torace, l'emocromo ed i comuni esami biochimici. Un approfondimento diagnostico ulteriore è, infatti, generalmente deludente<sup>45-47</sup>.

Circa la presunta origine dell'embolo e la relazione tra TVP ed EP, va sottolineato che in studi clinici ed autopsici la sorgente dell'embolo è stata identificata solo nel 50-70% dei casi, dal momento che i trombi localizzati nelle vene del polpaccio sono difficilmente diagnosticabili con le metodiche incurrente e

che la dissezione delle vene sotto il ginocchio non è pratica corrente durante l'esame necroscopico<sup>2,16</sup>. Il distacco e la migrazione del trombo, inoltre, possono essere totali, soprattutto nei pazienti chirurgici<sup>48</sup>, cosicché il punto di origine non può essere più identificato. La sorgente del tromboembolo, se individuata, è nel 70-90% dei casi nel distretto della vena cava inferiore (con trombi singoli o multipli), in particolare a livello delle vene femorali ed iliache, anche se recenti analisi *post-mortem*<sup>15</sup> hanno evidenziato un'aumentata frequenza di tromboemboli che originano dalle vene pelviche, soprattutto dai plessi periprostatici e periuterini.

In circa il 10-20% dei casi, l'embolo deriva da trombi localizzati nel distretto della vena cava superiore. Recentemente, la trombosi venosa delle estremità superiori è divenuta più frequente<sup>15,16,49,50</sup>, come risultato di procedure diagnostiche e terapeutiche cruente (ad esempio cateteri venosi a dimora, agenti chemioterapici endovenosi). La trombosi venosa delle estremità superiori può essere associata all'EP fino nel 40% dei casi<sup>51,52</sup>. L'origine cardiaca dell'EP, al contrario, gioca un ruolo marginale nell'incidenza totale della malattia<sup>15,53</sup>.

Uno studio clinico prospettico<sup>54</sup> ha dimostrato una correlazione tra sede della trombosi ed incidenza e gravità dell'EP. L'incidenza di EP era del 46% nel caso di TVP confinata al polpaccio ed aumentava al 67% con l'estensione alla coscia, raggiungendo la percentuale del 77% nel caso fossero state interessate anche le vene della pelvi. Le forme più gravi di EP, inoltre, erano secondarie ad emboli che originavano da trombi localizzati nei distretti venosi più prossimali. Molti di questi trombi, tuttavia, originano nel polpaccio e progrediscono in senso centripeto prima di embolizzare<sup>55</sup>.

**Riassunto.** L'incidenza annuale di TVP e di EP è stimata nei paesi occidentali rispettivamente 1 e 0.5 per 1000.

La TVP e l'EP costituiscono un'unica entità: la VTE.

Sono stati identificati fattori di rischio sia acquisiti che ereditari.

**Fisiopatologia.** Le complesse e multifattoriali modificazioni delle funzioni respiratorie e cardiovascolari secondarie all'EP acuta sono riassunte nelle tabelle II e III. Le conseguenze emodinamiche dell'EP acuta, in termini di pressione arteriosa polmonare e sistemica, pressione dell'atrio destro, gettata cardiaca, resistenze ed impedenza vascolare polmonare ed anche di flusso coronarico sono il prodotto sia del grado di embolizzazione sia della presenza o dell'assenza di una preesistente patologia cardiopolmonare<sup>10,56</sup>.

Nell'EP massiva, l'aumento del postcarico del ventricolo destro ne determina un incremento di lavoro e di consumo di ossigeno. L'indice cardiaco dimi-

**Tabella II.** Conseguenze emodinamiche dell'embolia polmonare.

<i>A. Modificazioni dell'emodinamica polmonare</i>	
Iperensione precapillare	Ridotto letto vascolare Broncocostrizione Vasocostrizione arteriolare
Sviluppo di vasi collaterali	Anastomosi arteriose broncopolmonari Shunt polmonari artero-venosi
Modificazioni del flusso sanguigno	Ridistribuzione del flusso Ripresa del flusso (lisi, ecc.)
<i>B. Modificazioni del circolo sistemico e della funzione cardiaca</i>	
Ipotensione arteriosa	Tachicardia
Sovraccarico e dilatazione del ventricolo destro	Aumento della pressione venosa centrale
Modificazioni geometriche del ventricolo sinistro	
<i>C. Modificazioni del circolo coronarico</i>	
Ridotto gradiente pressorio transcoronarico	Ipotensione aortica Iperensione atriale destra
Flusso ridotto per unità miocardica	
Ipoperfusione relativa subendocardica del ventricolo destro	

**Tabella III.** Conseguenze respiratorie dell'embolia polmonare.

<i>A. Modificazioni della dinamica respiratoria</i>	
Iperventilazione	Iperensione polmonare Ridotta compliance Atelettasia
Aumentate resistenze delle vie aeree	Ipocapnia locale Mediatori chimici
<i>B. Modificazioni della ventilazione alveolare</i>	
Iperventilazione alveolare (ipocapnia, alcalosi) o ipoventilazione alveolare relativa	
<i>C. Modificazioni della meccanica respiratoria</i>	
Ridotta compliance dinamica	Diminuzione del surfattante Atelettasia Broncocostrizione
<i>D. Modificazioni della capacità di diffusione</i>	
Ridotto volume del sangue capillare	
Ridotta permeabilità di membrana (?)	
<i>E. Modificazioni del rapporto ventilazione/perfusione</i>	

nisce nonostante la pressione arteriosa rimanga adeguata, il precarico del ventricolo destro sia immutato o aumentato e la contrattilità permanga inalterata. A mano a mano che la pressione arteriosa sistemica cala e quella del ventricolo destro aumenta, diminuisce il gradiente pressorio tra l'aorta e il ventricolo destro. L'ischemia miocardica, comunque, non costituisce l'unica ragione della riduzione della gettata del ventricolo sinistro, che dipende probabilmente anche dall'ineestensibilità del pericardio a fronte della dilata-

zione del ventricolo destro e dello spostamento verso sinistra del setto interventricolare<sup>57</sup>. In uno studio recente su pazienti con ipertensione polmonare è stato osservato che l'aumentato postcarico del ventricolo destro secondario all'ostruzione del letto vascolare polmonare determina il deterioramento della funzione ventricolare destra associato alla diminuzione del precarico del ventricolo sinistro<sup>58</sup>. In combinazione con l'alterata geometria del setto interventricolare, tutto ciò causa la riduzione dell'indice cardiaco. Probabilmente questa sequenza di eventi è più drammatica nell'EP acuta, dal momento che il ventricolo destro non è ipertrofico e, perciò, meno capace di sostenere l'iniziale aumento del postcarico.

Nell'EP acuta, particolarmente se massiva, l'ipossia può essere secondaria a: a) discrepanza tra ventilazione e perfusione: il rapporto ventilazione/perfusione, che è aumentato nelle aree ipoperfuse, può essere ridotto in alcune zone relativamente iperperfuse o nei distretti atelettasici; b) shunt intrapolmonari o intracardiaci dovuti o all'apertura di anastomosi artero-venose polmonari preesistenti o alla presenza di un forame ovale pervio; c) ridotta saturazione del sangue venoso misto, secondaria ad una diminuita gettata cardiaca; d) alterata componente di diffusione. Nella gran parte dei casi, questi diversi meccanismi probabilmente interagiscono; il loro contributo, del resto, dipende anche dall'eventuale patologia cardiopolmonare sottostante<sup>59,60</sup>.

Un'embolia senza infarto polmonare è generalmente la regola ed un vero infarto polmonare rappresenta l'eccezione<sup>48</sup>. Esso si manifesta con maggiore probabilità nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra o malattia polmonare preesistente. L'emorragia alveolare secondaria ad ostruzione delle arterie polmonari distali con normale afflusso di sangue lungo le arterie bronchiali si risolve, infatti, senza infarto polmonare nella maggior parte dei soggetti, con l'eccezione di coloro con cardiopatia preesistente in cui la situazione può evolvere in infarto<sup>61</sup>.

**Riassunto.** Le conseguenze emodinamiche dell'EP sono direttamente correlate al grado ed al numero di emboli e alla condizione cardiaca e respiratoria preesistente.

L'infarto polmonare è una complicanza relativamente rara.

**Storia naturale e prognosi.** È difficile tracciare la storia naturale di una patologia che è una sindrome piuttosto che una malattia ben definita e che rappresenta una complicanza di numerose e diverse condizioni morbose. Nella fase acuta della TVP, il trombo, una volta formato nelle vene, può risolversi, estendersi o embolizzare. Le TVP a livello del polpaccio non trattate hanno una bassa frequenza di recidive, a condizione che il trombo non si estenda in senso centripeto, mentre le TVP nei distretti prossimali presenta-

no un rischio di recidive significativamente più elevato, se non vengono adeguatamente trattate<sup>62</sup>.

L'EP può presentarsi come evento isolato e come prodotto di episodi ripetuti, con differenze in termini prognostici sia nella fase acuta che postacuta. Nella fase acuta un primo attacco può determinare la morte, produrre conseguenze cliniche moderate o gravi, oppure restare del tutto asintomatico. Generalmente, gli emboli di dimensioni maggiori sono più pericolosi di quelli più piccoli. In casi rari, comunque, l'embolizzazione dei rami periferici delle arterie polmonari può produrre sintomi di marcata gravità fino a causare la morte improvvisa ed inaspettata, pur lasciando pervi i rami principali del piccolo circolo<sup>63,64</sup>. Durante le prime 4-6 settimane, vi è un considerevole rischio di recidive<sup>11,48,65</sup>, che viene ulteriormente aumentato in assenza di terapia anticoagulante<sup>66</sup>. Invero, il decorso a breve termine nei pazienti che sopravvivono ad un iniziale episodio di EP è profondamente influenzato dall'istituzione o meno della terapia, che, a sua volta, dipende dal fatto che venga o no formulata una diagnosi tempestiva<sup>66,67</sup>. La mortalità per EP non trattate è del 25-30%<sup>66</sup>. Tali dati, comunque, potrebbero essere sovrastimati dal momento che derivano da una vecchia indagine, la quale probabilmente ha reclutato pazienti con EP più gravi rispetto ai trial più recenti. D'altro canto non ci sono, né ci saranno, dati alternativi e, perciò, tutte le EP dovrebbero essere considerate potenzialmente fatali per possibili recidive, qualunque sia l'impatto clinico del primo episodio. Un'adeguata terapia anticoagulante riduce l'incidenza di recidive mortali e non mortali a meno dell'8%<sup>7,66</sup>. Questo rischio non appare influenzato dalla presenza di TVP prossimali flottanti liberamente nel letto vascolare<sup>65</sup>.

Lo stress legato al postcarico del ventricolo destro desunto dall'ecocardiogramma costituisce un fattore determinante della prognosi a breve termine quando l'EP è sospettata clinicamente<sup>68,69</sup>, mentre l'individuazione di un forame ovale pervio rappresenta un fattore predittivo significativo di ictus ischemico e di morbidità nei pazienti con EP grave<sup>70</sup>. Al contrario, il significato prognostico della presenza di un trombo mobile nelle cavità destre rimane incerto<sup>71-75</sup>. Nelle analisi più ampie, sia rassegne sistematiche<sup>71,72</sup> sia registri clinici<sup>73</sup>, è stato riportato un esito letale fino nel 35-42% dei pazienti con trombi mobili nel cuore destro. In un altro studio, per contro, la presenza di trombi nelle cavità destre non influenzava significativamente la mortalità precoce né quella totale intraospedaliera<sup>75</sup>.

La comparsa di un'EP massiva può essere preceduta nelle settimane antecedenti da un numero di EP minori, che spesso sfuggono all'attenzione del medico<sup>76</sup>. Invero, EP ed infarti multipli di età differente (recenti, in via di organizzazione, organizzati) sono rinvenuti all'autopsia nel 15-60% dei casi<sup>11,48</sup>. Questa osservazione è importante: questi pazienti, infatti, hanno subito embolie successive e la loro morte avrebbe potuto essere prevenuta, se fosse stata formulata una diagnosi precoce.

Durante la fase postacuta dell'EP, la prognosi dipende in gran parte dalla completa dissoluzione del coagulo e dall'adeguata rivascolarizzazione del circolo polmonare e del sistema venoso profondo. Tutto ciò è influenzato da vari fattori, quali la presenza di una diatesi trombofilica congenita, una corretta terapia anti-coagulante e la persistenza di fattori di rischio. Anche quando il malato supera l'episodio iniziale di EP, la prognosi a lungo termine è largamente determinata dalle condizioni cliniche preesistenti. Tra esse, l'età avanzata, la presenza di cancro, di ictus o di malattia cardiopolmonare sono i fattori associati ad una più elevata mortalità.

In alcuni pazienti, le indagini eseguite per una dispnea o per una insufficienza cronica del ventricolo destro possono rivelare la presenza di grave ipertensione polmonare dovuta a EP recidivanti e silenti. Questa malattia tromboembolica cronica costituisce un'entità distinta dall'EP acuta e, se non trattata, porta abitualmente al decesso nei 2-3 anni successivi alla diagnosi iniziale<sup>75,77</sup>.

**Riassunto.** La VTE non trattata presenta un elevato rischio (mortale e non mortale) di recidive.

La terapia anticoagulante riduce del 75% la mortalità nei pazienti con EP.

La prognosi della VTE trattata, non massiva, dipende principalmente da malattie coesistenti, come neoplasie o malattie cardiopolmonari.

## Diagnosi

**Quadri clinici e valutazione clinica dell'embolia polmonare.** Come precedentemente ricordato, l'EP è una sindrome potenzialmente mortale, con un ampio spettro di presentazioni, che vanno dal silenzio clinico all'instabilità emodinamica. Valutare in un singolo paziente la probabilità di EP in accordo con il quadro clinico è di estrema importanza nell'interpretazione dei risultati dei test di laboratorio e strumentali e nella scelta di un'appropriata strategia diagnostica. Nel 90% dei casi, il sospetto di EP è motivato dalla presenza singola o associata di sintomi clinici come la dispnea, il dolore toracico o la sincope. In un'ormai "classica" casistica, la dispnea, la tachipnea e il dolore toracico erano presenti nel 97% dei malati con EP senza patologia cardiaca o polmonare<sup>78</sup>. Analogamente, in studi più recenti, nei quali il 25% dei soggetti era cardio o broncopneumopatico, una dispnea di recente insorgenza, il dolore toracico o la sincope erano presenti nel 97% dei pazienti con EP<sup>79,80</sup>. Nel 10% dei casi il sospetto di EP emerge, in situazioni di alto rischio, dal riscontro casuale di segni radiologici alla semplice radiografia del torace o alla tomografia computerizzata (TC) spirale.

Il dolore "pleurico" in combinazione o meno con la dispnea, è uno dei sintomi più frequenti dell'EP (Tab. IV)<sup>78,80</sup>. Esso è usualmente secondario ad embolie di-

**Tabella IV.** Segni, sintomi e reperti in casi di sospetta embolia polmonare (EP)<sup>78,80</sup>.

	EP (%) (n=219)	Non EP (%) (n=546)
<b>Sintomi</b>		
Dispnea	80	59
Dolore toracico (pleurico)	52	43
Dolore toracico (retrosternale)	12	8
Tosse	20	25
Emottisi	11	7
Sincope	19	11
<b>Segni</b>		
Tachipnea <sup>80</sup> (20 b/min)	70	68
Tachicardia (> 100 b/min)	26	23
Segni di trombosi venosa profonda	15	10
Febbre (> 38.5°C)	7	17
Cianosi	11	9
<b>Rx-torace</b>		
Atelettasia o infiltrato	49	45
Versamento pleurico	46	33
Opacità a base pleurica (infarto)	23	10
Elevazione del diaframma	36	25
Ridotta vascolarizzazione polmonare	36	6
Amputazione dell'arteria ilare <sup>78</sup>	36	1
<b>Emogasanalisi</b>		
Ipossimia <sup>80</sup>	75	81
<b>Elettrocardiogramma</b>		
Sovraccarico ventricolare destro <sup>78</sup>	50	12

stali che causano irritazione pleurica; in questi casi può essere presente un addensamento alla radiografia del torace. Questa sindrome viene spesso chiamata impropriamente "infarto polmonare", sebbene il suo corrispettivo istopatologico sia un'emorragia alveolare, che è solo eccezionalmente associata ad emottisi.

La dispnea isolata, rapidamente ingravescente, è abitualmente dovuta ad un'EP più centrale, che non coinvolge la pleura. Essa può essere associata ad un dolore retrosternale pseudoanginoso, che è probabilmente il risultato dell'ischemia del ventricolo destro. Le conseguenze emodinamiche sono in questo caso più rilevanti rispetto al quadro dell'"infarto polmonare". Solo occasionalmente l'insorgenza della dispnea è lenta, nel volgere di alcune settimane, e la diagnosi di EP viene formulata sulla base dell'assenza di altre cause classiche di dispnea progressiva. Nei pazienti con scompenso di cuore o malattia polmonare preesistente, infine, l'unico sintomo può essere il peggioramento della dispnea.

La sincope o lo shock sono il segnale di un'EP centrale con gravi ripercussioni emodinamiche e sono accompagnati da segni di compromissione emodinamica e di ridotta gettata cardiaca, come ipotensione sistemica, oliguria, estremità inferiori fredde e/o altri segni clinici di scompenso acuto del ventricolo destro.

La presenza o meno di fattori di rischio per VTE è essenziale nella valutazione di un sospetto di EP e dovrebbe essere ricordato che il rischio di EP aumenta con il numero dei fattori di rischio presenti. Comunque, l'EP colpisce frequentemente anche soggetti che non hanno fattori di rischio<sup>18</sup> ed i singoli segni e sintomi clinici non sono di grande aiuto, poiché non sono né sensibili né specifici (Tab. IV). La radiografia del torace generalmente non è normale: i reperti più frequenti sono le atelettasie, il versamento pleurico o il sollevamento del diaframma. Questi segni non sono comunque molto specifici e la radiografia del torace è utile principalmente per escludere altre cause di dispnea o dolore toracico. Nel recente studio PISA-PED<sup>80</sup>, l'amputazione dei rami polmonari principali, l'oligoemia e un infiltrato piramidale a base pleurica erano strettamente associati ad EP ed erano presenti nel 15-45% dei pazienti. Tali dati, comunque, sono in contrasto con alcune osservazioni precedenti<sup>78</sup>; va, d'altro canto, segnalato che le radiografie del torace nello studio PISA-PED<sup>80</sup> erano state esaminate da 6 pneumologi, tutti esperti nel campo della diagnosi di EP. Il valore pratico di questi segni in altri contesti rimane, dunque, da dimostrare. L'EP è generalmente caratterizzata da ipossia, anche se i malati con EP presentano fino al 20% dei casi una normale pressione arteriosa di ossigeno ( $P_aO_2$ ). Dal momento che la gran parte dei soggetti sono anche ipocapnici, si era sperato che la differenza alveolo-arteriosa di ossigeno ( $D_{(A-a)}O_2$ ) fosse più sensibile per l'EP rispetto alla  $P_aO_2$ . Studi clinici in questo senso, tuttavia, sono risultati negativi, evidenziando che il 15-20% dei pazienti con EP accertata

avevano anche una  $D_{(A-a)}O_2$  normale<sup>81</sup>. Infine, anche i segni elettrocardiografici di sovraccarico ventricolare destro (quadro  $S_1Q_3$ , inversione dell'onda T in  $V_1$ - $V_3$  e blocco di branca destro) possono essere d'aiuto. D'altro canto, queste modificazioni sono generalmente associate alle forme più gravi di EP e possono essere secondarie ad altre cause di dilatazione del ventricolo destro.

Poiché il valore diagnostico dei singoli sintomi, segni e comuni test è scarso, si potrebbe concludere che la valutazione clinica in caso di EP sospetta è priva di utilità. Una grossa mole di dati, tuttavia, contraddice tale ipotesi. La combinazione di queste variabili sia empirica che stimata dal medico<sup>82-85</sup> direttamente o sulla base di criteri predittivi<sup>80,86-88</sup> permette, invero, di distinguere con discreta accuratezza i pazienti con EP sospetta in tre grandi categorie di probabilità cosiddetta clinica o pre-test. La tabella V<sup>80,83,85,86</sup> elenca il valore predittivo della valutazione clinica effettuata con i diversi metodi. L'utilizzo di criteri di predizione sembra essere più accurato della valutazione empirica per riconoscere i soggetti con elevata probabilità di malattia, anche se l'utilità clinica nel distinguere tra pazienti con rischio alto od intermedio può essere limitata.

La valutazione clinica della probabilità è stata usata in combinazione con la scintigrafia polmonare per escludere EP clinicamente rilevanti. Una recente analisi di un database comprendente 1034 pazienti consecutivi giunti al Pronto Soccorso con EP sospetta, ha riportato che il rischio tromboembolico a 3 mesi era molto basso (1.7%, intervallo di confidenza-IC 95% tra 0.4 e 4.9%) nei 175 soggetti con sospetto di EP che

**Tabella V.** Quantificazione della probabilità clinica di embolia polmonare (EP): confronto tra metodi diversi.

Studio	Wells et al. <sup>86</sup>	Miniati et al. <sup>80</sup>	Perrier et al. <sup>83</sup>	PIOPED <sup>85</sup>
Pazienti inclusi	PS e ospedalizzati	PS e ospedalizzati	PS	PS e ospedalizzati
N. pazienti*	1239	250	1034	887
Prevalenza di EP	17%	41%	28%	28%
Criteri di quantificazione della probabilità clinica	Criterio predittivo**	Criterio predittivo***	Empirico	Empirico
Prevalenza di EP nei sottogruppi di probabilità clinica				
Bassa probabilità	3% (2-5)	11% (6-16)	8% (6-11)	9% (6-14)
Probabilità intermedia	28% (23-32)	-	36% (32-40)	30% (26-34)
Alta probabilità	78% (70-86)	91% (84-96)	67% (57-76)	68% (57-77)
% di pazienti con bassa probabilità clinica di EP	60%	62%	41%	26%
Convalida prospettica del criterio predittivo	Sì	Sì	-	-
Verifica in base all'evoluzione clinica	Sì	No	Sì	No

I numeri tra parentesi rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%. PS = Pronto Soccorso. \* nel campione di convalida in caso di criterio predittivo; \*\* criterio applicato sulla base di un consensus di esperti e di un'analisi multivariata; \*\*\* criterio applicato solo sulla base di un consensus di esperti.

non erano stati trattati sulla base di una bassa probabilità clinica calcolata empiricamente, di una scintigrafia polmonare non probativa, e di un'ultrasonografia (US), con compressione del distretto venoso inferiore negativa per TVP prossimale<sup>84</sup>. Questa associazione fu riscontrata nel 21% dei soggetti, che perciò non furono sottoposti ad angiografia. Ugualmente, alcuni ricercatori canadesi, tenendo conto della valutazione clinica ed escludendo coloro che avevano un punteggio indicativo di bassa o moderata probabilità di EP, hanno evitato di ricorrere all'indagine angiografica in 702 dei 1239 (57%) pazienti con scansioni polmonari non significative e US seriate normali (vedi strategie diagnostiche), segnalando un rischio tromboembolico a 3 mesi di solo 0.5% (IC 95% 0.1-1.3)<sup>86</sup>.

Come indicato nella tabella V, il medico deve scegliere tra un approccio empirico e due algoritmi predittivi per calcolare la probabilità clinica di EP. L'ovvio vantaggio di utilizzare delle regole definite è di permettere una valutazione chiara e standardizzata. Il lettore, comunque, deve essere consapevole che la soggettività costituisce una componente rilevante in uno dei protocolli di predizione proposti<sup>86</sup>. Infatti, un elemento importante nell'attribuzione del punteggio è la decisione se un'altra diagnosi è parimenti o maggiormente probabile che quella di EP in un dato paziente. Inoltre, bisogna considerare che l'applicazione di criteri di predizione dovrebbe rispettare rigorosi standard metodologici, al fine di essere valida e trasferibile alla pratica clinica<sup>89,90</sup>. Questi standard, inclusi una convalida esterna ed una valutazione dell'utilità clinica, sono stati rispettati in uno studio<sup>86</sup>, ma non nel PISA-PED<sup>80</sup>. Queste valutazioni, peraltro, sono valide solamente in combinazione con criteri scintigrafici specifici, seguiti proprio nel PISA-PED<sup>91</sup>, che ancora attendono, però, un processo di verifica esterna. Infine, l'esperienza pratica dimostra che, di fronte ad una discrepanza tra la propria valutazione empirica e la probabilità data da un punteggio, il medico si affida generalmente alla propria esperienza.

**Riassunto.** L'EP presenta un'ampia varietà di quadri clinici.

Un sospetto clinico ragionevole è necessario per evitare mancate diagnosi di EP.

Test diagnostici di prima istanza, come l'elettrocardiogramma, la radiografia del torace e l'emogas-analisi, sono indicati per calcolare la probabilità clinica di EP e per valutare le condizioni generali del paziente.

La valutazione clinica risulta accurata nell'individuare un sottogruppo di pazienti con bassa probabilità di EP.

La probabilità clinica può essere stimata empiricamente o esplicitamente mediante regole predittive.

I pazienti con bassa probabilità clinica di EP, assenza di TVP agli arti inferiori e scintigrafia non probativa hanno un rischio di EP molto basso.

**Scintigrafia polmonare.** La scintigrafia polmonare gioca un ruolo centrale nel processo diagnostico di un sospetto di EP per la duplice ragione che è una tecnica diagnostica incruenta ed è stata valutata in estesi trial clinici. Si è dimostrata, inoltre, estremamente sicura e sono state descritte poche reazioni allergiche.

La scintigrafia polmonare è costituita da due componenti: le immagini della perfusione e quelle della ventilazione. Le immagini vengono ottenute in almeno 6 proiezioni; le più comuni sono l'anteriore, la posteriore, la laterale sinistra, l'obliqua anteriore sinistra, la laterale destra e l'obliqua anteriore destra. Per valutare la perfusione, al paziente, posto in posizione supina ed invitato a respirare profondamente<sup>92</sup>, viene iniettata endovena una soluzione di macroaggregati di albumina marcata con 99m-tecnezio (Tc). Le particelle vengono intrappolate uniformemente nel letto capillare polmonare ed una frazione dei capillari verrà temporaneamente ostruita<sup>93</sup>. In caso di occlusione di un ramo dell'arteria polmonare, le particelle non raggiungeranno il letto vascolare più periferico e le successive immagini evidenzieranno un'area "fredda". Le immagini della ventilazione possono essere ottenute con un'ampia gamma di agenti, compreso l'<sup>81</sup>m-Krypton, l'aerosol di 99m-Tc-acido dietilen-triaminico-pentacetico o particelle di carbone marcato con 133-Xenon o 99m-Tc (Technegas)<sup>94</sup>.

Una classificazione dell'EP sulla base della scintigrafia polmonare è stata argomento di discussione per diversi anni a partire dai primi tentativi di McNeil et al.<sup>95</sup> e Biello et al.<sup>96</sup>. Più recentemente, un ampio studio condotto nel Nord America (PIOPED) ha proposto una classificazione ancora più sofisticata<sup>85</sup>. Questa classificazione, comunque, è stata criticata sulla base del fatto che la presenza di EP fu confermata angiograficamente nel 16% dei pazienti considerati a basso rischio<sup>97</sup>. Conseguentemente, i criteri PIOPED sono stati modificati al fine di migliorare il valore predittivo della scintigrafia polmonare<sup>98,99</sup>.

Lo studio PISA-PED si è servito di una classificazione più orientata clinicamente nel tentativo di eliminare i risultati "indeterminati" delle scansioni polmonari, utilizzando unicamente la scintigrafia polmonare perfusoria<sup>91</sup>. Grazie a questi criteri, uno dei ricercatori del PIOPED fu capace di identificare correttamente il 91% dei malati con EP certa e di escludere l'80% di coloro nei quali l'EP non era stata confermata dall'angiografia. Questo approccio può essere esteso alla classificazione ottenuta con la scintigrafia polmonare perfusoria e ventilatoria, così da identificare tre categorie: EP esclusa (normale), EP certa (alta probabilità, definita con almeno uno o più difetti di perfusione segmentaria con ventilazione o riscontri radiologici localmente normali), EP né esclusa né confermata (non probativo)<sup>100-103</sup>.

I risultati delle scansioni polmonari dovrebbero essere integrati con il sospetto clinico espresso dal curante, come è stato dimostrato da diversi ampi studi<sup>85,91,99</sup>. Ancora, se i dati ottenuti dalle scansioni polmonari contraddicono il riscontro clinico (bassa probabilità clinica di EP e alta probabilità alla scintigrafia polmonare, o viceversa), devono essere eseguiti ulteriori test diagnostici, sebbene tali combinazioni siano rare.

Le discrepanze inter ed intraosservatore nella valutazione dei risultati ottenuti con la scintigrafia polmonare variano approssimativamente tra il 10 e il 20%, indipendentemente dai criteri classificativi applicati<sup>104-107</sup>; a tale proposito, è stato segnalato che un accurato e costante utilizzo di una mappa anatomica dei segmenti polmonari aumenta in modo significativo la coerenza delle risposte<sup>107,108</sup>.

Tre studi hanno valutato il significato di una normale scintigrafia polmonare di perfusione<sup>109-111</sup>. Uno di essi è un'analisi retrospettiva di 68 soggetti<sup>109</sup>, mentre gli altri due sono studi prospettici in pazienti con sospetto clinico di EP e normale scintigrafia perfusoria, ai quali non fu somministrata terapia anticoagulante<sup>110,111</sup>. Tra i complessivi 693 malati, vi furono nel periodo di follow-up di almeno 3 mesi, un caso di EP mortale ed uno non mortale, per un totale di eventi pari allo 0.2% (IC 95% 0.1-0.4%). Perciò, appare una pratica sicura quella di non somministrare la terapia anticoagulante nei pazienti con normale scintigrafia polmonare, con l'eccezione, forse, dei soggetti che hanno una probabilità clinica di tromboembolia molto alta<sup>101,102</sup>.

Alcuni studi hanno confrontato la scintigrafia di ventilazione/perfusione con l'angiografia polmonare<sup>85,96,100,112-117</sup>. Nel totale dei 350 pazienti con almeno un difetto segmentario di perfusione e normale ventilazione, il valore predittivo positivo era dell'88% (IC 95% 84-91%). Questo valore costituisce una prova di EP sufficiente per istituire una terapia anticoagulante a lungo termine nella gran parte dei malati. Può comunque essere appropriato eseguire un'angiopneumografia, qualora il sospetto clinico sia basso e il rischio di sanguinamento elevato (come, ad esempio, nel periodo postoperatorio)<sup>101,102</sup>.

Su un totale di 12 studi, 1529 soggetti, nei quali le scansioni polmonari non risultarono né normali né ad alta probabilità (indipendentemente dai criteri usati), furono sottoposti ad angiografia polmonare<sup>85,96,100,112-120</sup>. La presenza di EP fu confermata in 385 pazienti (25%, IC 95% 24-28%). Ne consegue che tali anomalie scintigrafiche polmonari sono insufficienti per suffragare qualsivoglia decisione terapeutica, rendendo necessari ulteriori test diagnostici.

Lo studio PISA-PED ha utilizzato unicamente la scintigrafia di perfusione, la radiografia del torace e la valutazione clinica per formulare la diagnosi di normale, quasi normale, EP improbabile ed EP probabile<sup>91</sup>. L'esecuzione dell'angiopneumografia ha permesso di ottenere una diagnosi definitiva in 386 dei 607 pazienti con scansioni di perfusione polmonare anormali,

mentre 4 soggetti morirono prima dell'indagine angiografica e furono sottoposti ad autopsia. La presenza di EP fu documentata in 236 malati (scintigrafia polmonare positiva in 217, sensibilità 92%, valore predittivo positivo 92%), mentre fu esclusa in 154 (scintigrafia polmonare normale in 134, specificità 87%, valore predittivo negativo 88%). Nella gran parte dei pazienti fu, inoltre, eseguito un follow-up ad 1 anno. È chiaro che, tenendo in considerazione la valutazione clinica, i dati scintigrafici e quelli del follow-up, il numero dei soggetti con una diagnosi definitiva aumentava ed il ricorso all'angiopneumografia poteva essere significativamente ridotto. Queste osservazioni, tuttavia, richiedono una conferma da studi terapeutici.

Un ultimo aspetto di interesse riguarda i malati con malattia polmonare cronica ostruttiva. In essi, la perfusione polmonare può essere compromessa a causa di una vasocostrizione reattiva secondaria all'ostruzione delle vie aeree. Sebbene le scansioni polmonari possano essere più frequentemente non dimostrative nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva, anche in questo sottogruppo la scintigrafia polmonare sembra avere un suo ruolo<sup>121</sup>.

**Riassunto.** Circa il 25% dei pazienti con EP sospetta ha una diagnosi non confermata dal riscontro di una scintigrafia perfusoria polmonare normale e può evitare con sicurezza il ricorso alla terapia anticoagulante.

Circa il 25% dei pazienti con EP sospetta presenta scintigrafie polmonari ad alta probabilità e deve essere sottoposto a terapia anticoagulante.

I restanti pazienti richiedono un approfondimento ulteriore nell'ambito di una strategia diagnostica più ampia.

**Angiografia polmonare.** Nel 1929 Forssmann eseguì il primo cateterismo del cuore destro, dapprima su se stesso (sic!) e successivamente in cani<sup>122</sup>. Solo 25 anni più tardi, comunque, venne eseguita la prima angiografia polmonare selettiva. Da allora sono state apportate diverse migliorie, come la tecnica di introduzione del catetere secondo Seldinger, la realizzazione di strumentazione per l'imaging rapido ("film-changers"), l'angiografia a sottrazione digitale (DSA), l'utilizzo di cateteri "pig-tail", l'applicazione di mezzi di contrasto e di materiali più sicuri per cateteri e guide. Questi miglioramenti hanno reso l'angiografia polmonare relativamente sicura. Questa sicurezza viene messa in evidenza confrontando gli studi pubblicati tra il 1960-1980<sup>123-126</sup> e in questo decennio<sup>120,127-131</sup>. Tale comparazione evidenzia la riduzione del 50% nelle complicanze mortali e di 4 volte per quelle non mortali<sup>132</sup>. Allo stato attuale, il rischio di complicazioni serie e di quelle mortali è, rispettivamente, attorno all'1.5% e allo 0.1%.

Le indicazioni all'angiografia polmonare variano a seconda della disponibilità di test diagnostici incruenti, del quadro clinico del paziente e della necessità di avere una diagnosi certa. In linea generale l'angiopneumo-

grafia è la metodica di scelta in tutti i pazienti in cui i test diagnostici incruenti siano non conclusivi o non applicabili. L'angiografia può essere indicata anche in rare situazioni caratterizzate da un rischio di sanguinamento estremamente alto (per esempio dopo interventi di neurochirurgia) e da una scintigrafia polmonare anormale, anche se ad alta probabilità. Infine, può essere indicata nei soggetti con controindicazioni (relative) alla terapia trombolitica o con eparina.

Le controindicazioni all'angiopneumografia sono diminuite nel corso degli anni. Attualmente non esistono controindicazioni assolute, ma debbono esserne segnalate alcune relative<sup>132</sup>. Esse includono: l'allergia ai mezzi di contrasto contenenti iodio, una funzione renale compromessa, il blocco di branca sinistro, lo scompenso cardiaco congestizio grave e una trombocitopenia importante. L'ipertensione polmonare grave (pressione arteriosa polmonare media > 40 mmHg) aumenta il rischio di complicanze; tuttavia riducendo la quantità di contrasto ed aumentandone l'incremento lineare, si rimane entro limiti ragionevoli. Alcuni studi hanno segnalato la sicurezza dell'angiografia polmonare in ampi gruppi di malati con ipertensione polmonare preesistente<sup>129,133,134</sup>. Sebbene queste controindicazioni siano relative, esse generalmente contribuiscono alla decisione di non eseguire un'angiopneumografia. In ogni caso le condizioni generali del paziente sono il fattore decisionale più determinante, come è stato dimostrato in due studi recenti in cui l'angiografia non poté essere eseguita nel 10-20% dei soggetti, già in lista per l'esame<sup>120,127</sup>.

La tecnica di esecuzione è ben nota. I pazienti che entrano in sala di emodinamica per essere sottoposti ad angiografia polmonare debbono essere monitorizzati e poter fruire liberamente di ossigeno. La monitoraggio dovrebbe prevedere un ossimetro cutaneo, la misura automatica della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e l'elettrocardiogramma. Le turbe del ritmo sono frequenti, ma limitate al passaggio del catetere nelle cavità cardiache destre. Chiunque esegua un'angiografia polmonare dovrebbe essere in grado di riconoscere i principali disturbi del ritmo e saperli trattare. Generalmente viene utilizzato un catetere "pig-tail" delle dimensioni tra 5F e 7F<sup>135</sup>. Cateteri a palloncino possono essere utili nel caso si debba passare attraverso atri e ventricoli destri molto ampi. Inoltre, essi permettono, in pazienti selezionati, di ridurre la quantità del mezzo di contrasto, qualora vengano usati con la tecnica occludente<sup>128</sup>. Non sono richiesti introduttori. Non sono essenziali le guide, anche se possono essere usate quelle atraumatiche<sup>120,136</sup>.

Dovrebbero essere usati mezzi di contrasto a bassa osmolarità, con una concentrazione minima di iodio pari a 300 mg/ml. Sebbene tutti gli agenti attualmente in commercio siano sicuri, è preferibile ricorrere a preparati non ionici perché sono meglio tollerati, dal momento che inducono più raramente il riflesso della tosse e la nausea, fattori che contribuiscono ad una mi-

gliore definizione delle immagini, riducendo il movimento del paziente<sup>137-139</sup>.

La DSA sta progressivamente sostituendo i sistemi a cinematografia rapida. La risoluzione spaziale del film convenzionale è superiore a quella della DSA; tuttavia osservazioni recenti suggeriscono che la visione cinematica e le elaborazioni computerizzate migliorano l'interpretazione dell'angiografia polmonare. Tali benefici sono rilevanti in termini di variazioni interosservatore, di adeguata opacizzazione dei rami più periferici e di performance diagnostica<sup>136,140,141</sup>. È, dunque, ormai appurato che la DSA dovrebbe sostituire il sistema a cinematografia come metodo di scelta per l'arteriografia dei vasi polmonari.

In passato, è stato suggerito che la DSA per via venosa potesse evidenziare o escludere adeguatamente la presenza di un embolo polmonare<sup>142</sup>. Questo avrebbe avuto il vantaggio dell'iniezione periferica del mezzo di contrasto. Inizialmente furono riportate una sensibilità del 75-100% ed una specificità del 96-100%. Questi dati, tuttavia, furono ottenuti utilizzando la scintigrafia polmonare come metodo di riferimento<sup>142</sup>. Successivamente si osservò che il mezzo di contrasto veniva eccessivamente diluito, determinando un'opacizzazione insufficiente dei rami segmentari e subsegmentari e di conseguenza una specificità e sensibilità non ottimali<sup>143,144</sup>. In conclusione, dovrebbe essere sottolineato il concetto che l'iniezione intrarteriosa del contrasto è un prerequisito essenziale per un'adeguata interpretazione dell'angiografia polmonare.

Con la tecnica di Seldinger, le vie di accesso utilizzate possono essere le vene brachiali, giugulari o femorali. Una volta che il catetere è posizionato nel tronco della polmonare dovrebbe essere praticata a mano un'iniezione di prova di mezzo di contrasto, per controllare la presenza di grandi emboli centrali. Se presenti, è consigliabile ottenere una serie completa di immagini con il mezzo di contrasto iniettato nel ventricolo destro. Se, al contrario, non sono presenti emboli centrali, il catetere può essere avanzato in arteria polmonare destra o sinistra. A questo punto, un piccolo bolo deve essere iniettato preliminarmente per controllare che la punta del catetere sia in posizione ottimale e non incuneata in un piccolo ramo collaterale o in sede subintimale<sup>132</sup>.

Quando l'iniezione viene eseguita nel tronco principale della polmonare, si ottiene generalmente la visualizzazione adeguata di tutti i rami segmentari e subsegmentari. Tuttavia, nei pazienti con atelettasie o con immobilizzazione del diaframma secondaria al dolore, può essere necessario ricorrere ad un cateterismo più selettivo<sup>132</sup>. L'iniezione del contrasto dovrebbe essere eseguita mediante iniettore automatico con una velocità di 20 ml/s e con una pressione di 600 PSI (42 kg/cm<sup>2</sup>). Nei soggetti con ipertensione polmonare o sottoposti a iniezioni più selettive, la quantità totale del mezzo di contrasto iniettata è ridotta a 10-15 ml/s per 2 s<sup>132</sup>.

Sono necessarie almeno due serie radiografiche. Le proiezioni standard utilizzate sono l'antero-poste-

riore e l'obliqua posteriore destra e sinistra tra i 20 e i 40° rispettivamente per il polmone destro e sinistro<sup>145</sup>. Ad esse si possono aggiungere, se necessario, altre proiezioni (come la laterale) oppure specifici ingrandimenti.

I parametri emodinamici sono una parte integrante dell'angiopneumografia. D'altro canto, alcuni ritengono che essi possano essere omessi dal momento che l'ecocardiografia è capace di misurare le pressioni in modo adeguato ed incruento. In caso di ipertensione polmonare, meno mezzo di contrasto deve essere iniettato e ad una minor pressione; in alternativa, bisogna ricorrere ad un cateterismo superselettivo delle arterie lobarie o segmentarie. I dati emodinamici riducono il rischio di un sovraccarico acuto del ventricolo destro nei pazienti con ipertensione polmonare<sup>132-134</sup>.

I criteri diagnostici di EP acuta sono stati definiti da oltre 30 anni<sup>123,146</sup> e successivamente verificati in ampi studi. I segni angiografici diretti di EP sono: la completa ostruzione del vaso (preferibilmente margine concavo della colonna del mezzo di contrasto) o la presenza di difetti di riempimento<sup>123,127,147</sup>. Questi criteri si sono dimostrati affidabili in diversi studi che hanno valutato le variazioni intra ed interosservatore<sup>127,136,148</sup>. Più recentemente, è stato dimostrato che gli stessi criteri sono applicabili alla DSA<sup>136,140,141</sup>. Comunque, bisogna essere consapevoli del fatto che l'affidabilità dell'angiografia polmonare diminuisce con la riduzione del calibro del vaso, così, per esempio, l'interpretazione risulta più difficoltosa a partire dal livello sottosegmentario<sup>148</sup>. Anche la selezione del paziente può influire sull'accuratezza diagnostica dell'angiopneumografia. In 140 soggetti, che furono sottoposti ad angiografia a causa di scintigrafie polmonari non diagnostiche, il valore kappa era compreso tra 0.28 e 0.59 per l'angiografia non digitale e tra 0.66 e 0.89 per la DSA<sup>136</sup>. Nondimeno, tali valori erano più bassi di quelli ottenuti in popolazioni non selezionate<sup>127,148</sup>, probabilmente a causa della presenza di malattie cardiache e polmonari preesistenti aventi un'influenza negativa sull'interpretazione delle immagini.

Segni indiretti di EP possono essere un lento flusso del mezzo di contrasto, l'ipoperfusione regionale e un deflusso venoso polmonare ritardato o diminuito. Va ricordato che tali segni costituiscono indizi che possono indirizzare verso una determinata regione, ma nessuno di essi è stato convalidato. La diagnosi di EP non dovrebbe essere formulata in assenza di segni angiografici diretti.

Le dimensioni dell'EP possono variare notevolmente e la distribuzione degli emboli può essere importante. In uno studio di 76 pazienti con EP certa, gli emboli erano localizzati nei rami arteriosi sottosegmentari in 23 (30%) soggetti<sup>149</sup>. Nello studio PIOPED, il 6% dei malati sottoposti ad angiopneumografia presentava emboli confinati a livello sottosegmentario; tale percentuale aumentava comunque al 17% se si consideravano i soggetti con bassa probabilità alla scintigrafia polmo-

nare<sup>85</sup>. Analogamente, tra i 140 pazienti selezionati sottoposti ad angiografia dopo una scintigrafia polmonare non diagnostica, gli emboli più voluminosi erano localizzati alle arterie sottosegmentarie in 3 dei 20 malati (15%) in cui l'EP fu diagnosticata<sup>120</sup>.

L'angiografia polmonare viene generalmente considerata come il metodo di riferimento per diagnosticare e ancor più per escludere un'EP. Ciò, comunque, non significa che sia una tecnica infallibile. Dal momento che essa è il metodo di confronto, la sua sensibilità e specificità non possono essere formalmente calcolate. La validità clinica di un angiogramma polmonare normale è stata valutata in più studi ben progettati<sup>85,112,120,146,150,151</sup>. La terapia anticoagulante non fu somministrata in 840 pazienti con sospetto clinico di EP, ma con angiogramma normale. Tutti i soggetti furono seguiti per almeno 3 mesi. Sedici pazienti (1.9%, IC 95% 1.4-3.2%) presentarono una recidiva di VTE, che risultò mortale in 3 di essi (0.3%, IC 95% 0.09-1.08%). Da ciò si può dedurre che è opportuno non somministrare anticoagulanti nei soggetti con sintomi toracici ed un'angiopneumografia normale.

Da questi dati si può concludere che la sensibilità dell'angiografia polmonare si aggira attorno al 98%, mentre la sua specificità è del 95-98%. Questi valori sono leggermente inferiori alla sensibilità probativa per altre malattie che possono mimare i segni dell'EP, come l'ostruzione di un'arteria dovuta ad una massa neoplastica.

**Riassunto.** La sicurezza dell'angiografia polmonare è aumentata nell'ultima decade.

L'angiografia polmonare è il metodo di riferimento, ma dovrebbe essere riservata ai pazienti in cui i test incruenti non sono probativi.

È giustificato non somministrare anticoagulanti a pazienti con sospetto clinico di EP, ma angiogramma normale.

I segni angiografici indiretti di EP non sono stati convalidati.

**Tomografia computerizzata spirale.** I recenti progressi tecnici nella TC hanno provocato enorme interesse nell'uso di questa tecnica per la diagnosi di EP. Due metodi, la tomografia ad elettroni e l'angiografia con TC elicoidale o spirale, hanno rivoluzionato la valutazione del paziente con sospetta EP. Nella TC spirale i tempi di acquisizione delle immagini sono significativamente ridotti rispetto alla TC convenzionale e l'albero vascolare polmonare può essere "analizzato" al momento della massima opacizzazione. Perciò, a differenza della scintigrafia ventilatoria e perfusoria, le moderne tecniche di immagini della TC permettono la diretta visualizzazione dell'embolo polmonare all'interno dell'arteria<sup>152,153</sup>. A causa della sua crescente diffusione, ci focalizzeremo sull'angiografia con TC spirale, discutendone la tecnica, l'interpretazione delle immagini ed il suo valore nella diagnosi di EP.

Il protocollo per l'ottimizzazione di questa tecnica di immagine nella diagnosi di EP varia da un'istituzione all'altra. Nonostante questa eterogeneità, si possono individuare linee guida generali per la visualizzazione delle arterie polmonari. Nella gran parte dei centri, l'angiografia con TC spirale viene eseguita con un singolo passaggio del contrasto attraverso il torace. Circa il 90% dei pazienti sottoposti ad indagine per un sospetto di EP, possono trattenere il respiro sufficientemente a lungo per permettere l'acquisizione dei dati durante un singolo atto respiratorio, mentre nei restanti si utilizza un respiro superficiale<sup>154</sup>.

Il volume di polmone "analizzato" dovrebbe essere sufficientemente ampio da includere i vasi sottosegmentari. Per questo motivo, le scansioni tomografiche dovrebbero includere un volume polmonare compreso tra la sommità dell'arco aortico e la cupola del diaframma. In gran parte dei centri viene preferita una scansione in senso cranio-caudale. Gli artefatti legati al respiro sono significativamente ridotti nelle porzioni più alte rispetto a quelle più basse del polmone, quando il paziente respira durante la fase finale dell'acquisizione. In alternativa, si può aumentare la collimazione e la velocità di scorrimento del lettino. È stata anche suggerita la somministrazione preventiva di ossigeno puro allo scopo di aumentare il tempo di sospensione del respiro.

Comunemente, l'acquisizione delle immagini è eseguita con 120kV, 210-250 mAs, uno spessore degli strati di 3 mm, una velocità di scorrimento del lettino di 5 mm/s (pitch\* 1.7) ed un indice di ricostruzione di 2 mm. Restringendo la collimazione a 2 mm, si migliora l'analisi dei vasi sottosegmentari<sup>155</sup>. Il vantaggio di aumentare il pitch è di analizzare volumi più grandi senza perdere in risoluzione<sup>156</sup>. Nei soggetti obesi, l'utilizzo di uno spessore degli strati di 5 mm, di una velocità del tavolo di 5 mm e di un indice di ricostruzione di 3 mm migliora il rapporto segnale/rumore.

Il ritardo di scansione, cioè l'intervallo di tempo tra l'iniezione del contrasto e l'acquisizione dei dati dipende dallo stato clinico del paziente. In gran parte di essi, un ritardo di scansione di 15 s è sufficiente per permettere un'opacizzazione ottimale dei vasi. In soggetti con storia, sintomi e segni di ipertensione polmonare, scompenso del ventricolo destro o congestizio, il ritardo di scansione può variare dai 15 ai 30 s e dovrebbe essere determinato individualmente. Se l'iniezione avviene attraverso un catetere venoso centrale, è preferibile un ritardo di 5 s.

La somministrazione del mezzo di contrasto richiede l'utilizzo di un iniettore potente. Nella maggior parte dei centri si preferiscono agenti di contrasto non ionici. Due sono le strategie di somministrazione utilizzate, entrambe con buoni risultati. Con la tecnica "bas-

sa concentrazione-flusso elevato" si iniettano 120-150 ml di soluzione di contrasto avente una concentrazione di iodio di 120-200 mg/ml, con una velocità di 4-5 ml/s<sup>152,157,158</sup>. La tecnica "alta concentrazione-basso flusso" utilizza 100-120 ml di mezzo di contrasto ad una concentrazione di 270-320 mg/ml di iodio e alla velocità di 2-3 ml/s<sup>154,159</sup>. Artefatti lineari, dovuti all'alta concentrazione del materiale di contrasto nella vena cava superiore che possono limitare l'accuratezza diagnostica nel tronco e nell'arteria polmonare destra, possono essere significativamente ridotti usando basse concentrazioni di contrasto. Recentemente, alcuni centri hanno adottato una tecnica "alta concentrazione-flusso elevato" in cui 140-180 ml di mezzo di contrasto con una concentrazione di iodio di 270-300 mg/ml vengono iniettati ad una velocità di 4-5 ml/s.

L'interpretazione delle immagini si effettua abitualmente utilizzando le finestre sia del tessuto molle (mediastino) che del parenchima polmonare. L'analisi fianco a fianco delle immagini ottenute con le due finestre può essere utile nel differenziare le arterie polmonari che accompagnano i bronchi dalle strutture vascolari venose, le quali possono risultare meno evidenti nelle fasi iniziali dello scanning<sup>152</sup>. Inoltre, la visione cinematografica può fornire un'impressione visiva dinamica delle arterie polmonari, che è generalmente considerata utile nell'analisi dell'EP acuta. Infine, anche l'utilizzo di ricostruzioni bidimensionali multiplanari può aiutare nella diagnosi di EP<sup>160</sup>.

L'angiografia con TC spirale permette la visualizzazione diretta dell'embolo/i all'interno delle arterie polmonari come aree di minor riempimento dell'interno del vaso, in parte o completamente circondate da sangue opacizzato, o come difetti completi di riempimento che lasciano la porzione distale del vaso totalmente non opacizzato<sup>152</sup>. Il valore dei segni indiretti di EP, come la presenza di addensamenti pleurici alle basi, di addensamenti lineari o atelettasie, di dilatazioni centrali o periferiche delle arterie polmonari e di versamenti pleurici di dimensioni variabili, è meno chiaro<sup>161</sup>.

Errori di interpretazione dell'arteriogramma con TC spirale possono essere secondari ad artefatti dovuti ai movimenti del respiro, che spesso producono aree di pseudo-ipodensità, che simulano un coagulo o una zona non opacizzata del vaso. D'altro canto, anche un tessuto perivascolare protrudente può essere confuso con materiale tromboembolico intravascolare e perciò simulare un'EP. In alcune circostanze, l'utilizzo di procedimenti di imaging addizionali, come la visione cinematografica e l'analisi multiplanare e tridimensionale, può essere d'aiuto<sup>160,162</sup>. La presenza all'interno del vaso di masse in posizione eccentrica, probabilmente calcifiche, contigue con la parete vasale, l'improvvisa interruzione di un'arteria lobare o segmentaria e l'irregolarità del diametro dei vasi sono considerati reperti suggestivi di EP cronica<sup>163</sup>.

L'accuratezza diagnostica della TC spirale nell'EP è stata argomento di dibattito. Inizialmente sono state ri-

\* Per "pitch" si intende il rapporto tra la velocità di scorrimento del lettino e la rotazione del tubo radiogeno (ndt).

portate per la TC spirale nella valutazione dell'EP una sensibilità e specificità molto vicine al 100% rispetto all'angiografia polmonare, considerata il "gold standard"<sup>152,153</sup>. Studi più recenti hanno aggiunto ulteriori informazioni e in un certo qual modo allargato lo spettro della sensibilità e della specificità con la prima stimata tra il 53 e l'89% e la seconda tra il 78 ed il 100%<sup>154,157,164-166</sup>. Le ragioni di questa apparente eterogeneità sembrano essere multiple ed includono differenze nel protocollo di studio, nell'esperienza con la TC spirale dei singoli ricercatori e nell'estensione anatomica dell'albero vascolare polmonare studiato.

La TC spirale fornisce risultati eccellenti nella localizzazione di emboli situati nelle arterie principali, lobari e segmentarie. Quando l'embolizzazione è limitata ai distretti sottosegmentari o più periferici, la sensibilità della TC spirale sembra essere minore<sup>159,165</sup>. In molti pazienti, comunque, questo svantaggio è controbilanciato dal fatto che, quando un grande embolo viene frammentato nelle cavità cardiache, esso colpisce il polmone "a pioggia" con embolizzazioni multiple. In uno studio su soggetti con EP certa fu osservata una media di oltre 6 emboli nel circolo polmonare<sup>152</sup>. La prevalenza di EP sottosegmentaria isolata varia dal 6% nella popolazione del PIOPED al 17% nei pazienti con scintigrafia polmonare non probativa<sup>85,149</sup>.

Un altro fattore che influenza l'accuratezza della TC spirale nella diagnosi di EP potrebbe essere l'incidenza di EP nella coorte dei soggetti esaminati. Nelle prime pubblicazioni, infatti, l'incidenza di EP raggiungeva il 57%<sup>152,157</sup>; comunque, anche analisi più recenti, con incidenza di EP pari al 23%<sup>167</sup> e al 33%<sup>164</sup> hanno evidenziato ugualmente buoni risultati con la TC spirale.

Un'ultima questione è se, nella diagnosi di EP, la TC spirale debba essere confrontata unicamente con l'angiografia polmonare che ha sensibilità e specificità eccellenti, ma non perfette. In un recente studio nell'animale, in cui la TC spirale è stata confrontata con l'angiografia polmonare utilizzando un "gold standard" indipendente (una riproduzione dell'albero vascolare porcino)<sup>168</sup>, non furono osservate differenze significative tra le due procedure, ma la numerosità era scarsa.

La TC spirale sembra essere una metodica con un buon rapporto costo-beneficio. Un'analisi in questo senso basata sulla letteratura ha messo in luce che tra le cinque strategie caratterizzate dal costo più basso per vita salvata (e anche tra le cinque con mortalità più bassa) è inclusa la TC spirale<sup>169</sup>. Quando il costo per vita salvata era il principale parametro da valutare, la TC spirale delle arterie polmonari e il dosaggio del D-dimero avevano il costo più basso nel processo diagnostico del paziente con sospetta EP. Nei casi in cui veniva presa in considerazione la mortalità, la combinazione tra TC spirale e studio ecografico degli arti inferiori risultò la strategia migliore.

La TC spirale richiede ancora studi terapeutici prospettici, in cui sia dimostrata la sicurezza della manca-

ta somministrazione di anticoagulanti nei pazienti con TC spirale normale. Uno studio ha indagato una coorte di 164 soggetti con EP sospettata clinicamente, che avevano una probabilità intermedia alla scintigrafia ventilato-perfusoria ed una TC spirale negativa<sup>170</sup>. Tre dei 164 pazienti con TC spirale negativa ed eco-Doppler delle vene degli arti inferiori inizialmente non patologico ad un breve follow-up risultarono presentare dei coaguli nelle vene del polpaccio e furono classificati inizialmente come "falsi negativi" alla TC spirale. Altri 3 malati manifestarono una recidiva di EP durante i 3 mesi successivi di follow-up (uno di essi morì). Perciò 6 dei 112 (5.4%) pazienti con TC spirale normale, che non ricevettero una terapia anticoagulante, presentarono una recidiva. Un secondo studio retrospettivo su 260 soggetti con TC spirale normale ai quali non fu somministrato l'anticoagulante, dimostrò, invece, solo una recidiva di EP<sup>171</sup>.

Appare ragionevole affermare che la TC spirale meriti un ruolo nell'algoritmo diagnostico per sospetta EP<sup>172</sup>. Tale ruolo aumenterà in rapporto alla disponibilità della metodica. La TC spirale, infatti, è già stata incorporata nella normale pratica clinica di alcuni centri<sup>173</sup>, dove è utilizzata come test di primo livello per lo screening dell'EP o in combinazione con la scintigrafia polmonare e l'US. Questo tipo di strategia viene meglio accettata dai clinici rispetto ad un protocollo diagnostico che includa l'arteriografia polmonare.

Infine, la TC spirale potrebbe essere utile anche nel monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapia trombolitica<sup>174,175</sup>, dal momento che permette la visualizzazione dell'embolo senza la necessità di una puntura venosa centrale, riducendo così il rischio di sanguinamento.

**Riassunto.** La TC spirale è più affidabile nella visualizzazione di EP lobari o centrali che di quelle segmentarie.

Una TC spirale normale non esclude un'EP sottosegmentaria.

La sicurezza della mancata somministrazione di anticoagulanti in pazienti con TC spirale normale richiede ulteriori conferme.

**Ecocardiografia.** Ampi e recenti registri clinici di pazienti con EP dimostrano che nel 47-74% dei casi sono disponibili dati ecocardiografici<sup>4,176</sup>. Il carattere incruento e l'ampia disponibilità anche in emergenza di questa metodica in molti centri clinici sottolineano la necessità di un uso e di un'interpretazione ottimale nei malati con EP sospetta o confermata.

L'ecocardiografia può essere utile per la diagnosi differenziale nella dispnea acuta, nel dolore toracico, nel collasso cardiocircolatorio ed in molte altre situazioni che debbono essere considerate come diagnosi potenzialmente alternative all'EP. Ciò è dovuto al valore diagnostico ormai accertato di questa metodica nell'infarto del miocardio, nell'endocardite infettiva, nella dissezione aortica, nel tamponamento pericardico ed in

altre patologie. Inoltre, l'ecocardiografia può suggerire o rinforzare il sospetto di EP se viene evidenziato un sovraccarico e una disfunzione del ventricolo destro in presenza di segni Doppler di aumentata pressione arteriosa polmonare. Il tipico quadro ecocardiografico di EP emodinamicamente significativa è rappresentato da un ventricolo destro dilatato, ipocinetico, con un aumentato rapporto tra i volumi del ventricolo destro e sinistro causato dal "bulging" del setto interventricolare verso sinistra, dalla dilatazione delle arterie polmonari prossimali, da un'aumentata velocità del rigurgito tricuspide (abituale compresa tra 3-3.5 m/s) e da un'alterata velocità di flusso nel tratto di efflusso del ventricolo destro. Inoltre, la vena cava inferiore è abituale dilatata e non si collassa durante l'inspirazione. In 132 pazienti con sospetto di EP ed in assenza di malattie cardiopolmonari note, l'associazione del rapporto tra i diametri dei due ventricoli  $> 0.5$  con una velocità di picco del flusso di rigurgito tricuspide (calcolato al Doppler)  $> 2.5$  m/s mostrò una sensibilità del 93% ed una specificità solo dell'81% nella diagnosi di EP. L'ecocardiogramma permise, inoltre, di determinare una diagnosi alternativa in 55 soggetti<sup>177</sup>.

Recentemente, è stato suggerito che le anomalie regionali della cinetica parietale sistolica siano più specifiche per la diagnosi di EP. Al contrario di altre cause di sovraccarico del ventricolo destro e per motivi non del tutto chiari, l'ipocinesia secondaria ad EP acuta non interessa il segmento apicale della parete libera del ventricolo destro. Questo reperto, verificato prospetticamente in 85 pazienti, è risultato sensibile al 77% e specifico al 94% nella diagnosi di EP acuta, ed esso sembra risolversi se il trattamento terapeutico ha successo<sup>178</sup>. Secondo altre osservazioni su 86 soggetti con ipertensione polmonare da varie cause, il rilievo di un quadro di eiezione del ventricolo destro alterato in maniera rilevante (tempo di accelerazione  $< 60$  ms) nel contesto di una pressione arteriosa polmonare sistolica solo moderatamente aumentata (corrispondente ad un gradiente sistolico transtricuspidale  $< 60$  mmHg) ha una specificità per EP acuta del 98%, ma una sensibilità solo del 48%<sup>179</sup>. Sono necessari, quindi, studi ulteriori per definire il valore diagnostico di questi nuovi segni ecocardiografici.

Allo stato presente, l'ecocardiografia e l'analisi Doppler delle dimensioni e della funzione del ventricolo destro non permettono né di confermare, né di escludere il sospetto di EP. Comunque, un'EP emodinamicamente significativa è improbabile in un paziente con ecocardiogramma normale. L'ipocinesia della parete libera del ventricolo destro è stata riportata nel 90% dei soggetti che presentano alla scintigrafia un deficit di perfusione interessante oltre un terzo dei campi polmonari totali<sup>180</sup>. Un indice di collapsabilità della vena cava inferiore ridotto, inteso come una diminuzione inspiratoria del diametro  $< 40\%$  del valore massimo espiratorio, è stato osservato nell'82% dei pazienti con EP clinicamente rilevante. Questo è anche il primo reperto

che migliora con il trattamento, suggerendo che la pressione in atrio destro diminuisca al di sotto degli 8 mmHg<sup>181</sup>.

Sono stati proposti alcuni criteri ecocardiografici per distinguere le forme acute da quelle subacute di EP<sup>182</sup>. Il ricorso a indici predefiniti come lo spessore della parete libera del ventricolo destro  $> 5$  mm, una velocità del jet di rigurgito tricuspide  $> 3.7$  m/s, la presenza di una cavità ventricolare destra dilatata concomitante con una motilità del setto interventricolare normale, o il collabimento inspiratorio della vena cava inferiore, hanno permesso il riconoscimento corretto di 11 su 13 soggetti con EP massiva subacuta<sup>182</sup>. Questi criteri, comunque, richiedono ulteriore convalida da studi più ampi.

Mentre i segni ecocardiografici di sovraccarico di pressione del ventricolo destro indirizzano alla diagnosi di EP solo indirettamente, l'ecocardiografia può anche confermare questa diagnosi, permettendo la visualizzazione di trombi nelle arterie polmonari prossimali. A causa dell'effetto schermante del bronco principale di sinistra, la continuità dell'arteria polmonare sinistra viene abituale perduta durante l'indagine transesofagea (TEE). Per questa ragione le osservazioni iniziali sono state fatte in gran parte su trombi presenti nell'arteria polmonare destra. In uno studio di 60 pazienti con EP certa e segni di sovraccarico del ventricolo destro, 32 trombi furono localizzati nel ramo polmonare di destra e solo 6 a sinistra<sup>183</sup>. In un'indagine prospettica di 49 soggetti con sovraccarico inspiegato del ventricolo destro fu esaminata anche la porzione distale dell'arteria polmonare sinistra<sup>182</sup> e fu eseguito anche un confronto diretto tra il potere diagnostico della TEE e della TC spirale. Mentre la sensibilità della TC spirale risultò più elevata (97.5 vs 79%), la TEE si rivelò almeno altrettanto specifica (100 vs 90% per la TC spirale), con il vantaggio di poter essere eseguita rapidamente e al letto del malato senza richiedere radiazioni o iniezioni di mezzi di contrasto<sup>184</sup>. La sensibilità della TEE nei pazienti con sospetta EP ma senza segni di sovraccarico del ventricolo destro è, comunque, sconosciuta e probabilmente bassa. Tuttavia 6 dei 14 soggetti in condizioni critiche in cui la TEE evidenziò casualmente un trombo in arteria polmonare, non avevano segni di sovraccarico ventricolare destro all'ecocardiografia transtoracica<sup>185</sup>. La TEE al letto del malato può costituire il test diagnostico di prima scelta e può confermare la presenza di EP in pazienti in shock<sup>186</sup> o sottoposti a rianimazione cardiorespiratoria<sup>187</sup>. Sfortunatamente, non è noto quanto la curva di apprendimento possa influenzare la sensibilità e soprattutto la specificità quando la metodica venga utilizzata al di fuori di centri specialistici.

Con l'ecocardiografia è stato identificato un sottogruppo di soggetti con sospetta EP, che presentano trombi nel cuore destro, per lo più in transito tra il distretto venoso periferico e il circolo polmonare. Ci sono alcune controversie circa la prevalenza, il significa-

to prognostico e la terapia ottimale di tali trombi fluttanti. Recentemente il registro ICOPER ha riportato la presenza di trombi nelle cavità destre nel 4% di 1135 pazienti consecutivi con EP<sup>4</sup>. Al contrario, in uno studio in cui l'ecocardiogramma fu eseguito entro 24 ore dalla comparsa della sintomatologia, la loro prevalenza raggiunse il 18%<sup>74</sup>. È da notare che in questa indagine non si evidenziò alcun effetto di tali trombi sulla prognosi, tenuto conto che un appropriato trattamento medico, per lo più trombolitico, venne tempestivamente istituito. Altre osservazioni, comunque, suggeriscono che tale reperto rappresenti un indice di mortalità precoce elevata<sup>75,188,189</sup> ed alcuni autori sono favorevoli ad una rimozione chirurgica di questi trombi in concomitanza all'embolectomia polmonare, a causa dell'ipotetico rischio di dislocazione e successiva EP massiva<sup>75</sup>. Una tale strategia sembra ragionevole quando il trombo non solo è "bloccato" nel forame ovale, ma si estende anche nell'atrio di sinistra, con la minaccia di un'embolia paradossa sistemica, sebbene anche in questi casi siano stati riportati alcuni successi terapeutici con il trombolitico. Nonostante queste controversie, vi è comunque il consenso sul fatto che un trombo nel cuore destro individuato all'ecocardiogramma, richiede un immediato trattamento e che, in particolare, controindica il cateterismo del cuore destro e l'angiografia.

Uno studio ha prospettato che i pazienti normotesi con EP confermata e ipocinesia del ventricolo destro diagnosticata soggettivamente abbiano una prognosi peggiore quando vengano trattati con sola eparina piuttosto che con una terapia iniziale trombolitica<sup>180</sup>. Nei pazienti con EP confermata la mortalità, sia precoce che tardiva, è significativamente più alta in presenza di moderata o grave disfunzione ventricolare destra valutata all'eco<sup>4,69</sup>. La prognosi a breve termine dei soggetti con sospetta EP è buona se non vi sono segni di sovraccarico del ventricolo destro, indipendentemente dalla diagnosi finale<sup>68</sup>. A causa di queste documentate differenze nell'evoluzione clinica, la Task Force propone che nei malati con EP non massiva, ma con ipocinesia ventricolare destra all'ecocardiogramma, l'EP sia classificata "submassiva", per distinguere questi soggetti da coloro che hanno una funzione ventricolare destra normale ed una prognosi migliore. Tra 85 pazienti con EP emodinamicamente significativa, la presenza di un forame ovale pervio all'ecocardiografia con mezzo di contrasto si associava ad un'incidenza più alta di embolie paradosse e ad un'ipossiemia più marcata. La mortalità, al contrario, non era significativamente diversa (27 vs 19%), anche se vi era un ricorso più frequente alle manovre di rianimazione e di intubazione e alla terapia di supporto con catecolamine (48 vs 23%)<sup>190</sup>.

Recentemente, è stato riscontrato che il rilievo di una pressione arteriosa sistolica polmonare > 50 mmHg calcolata all'eco-Doppler fa prevedere la persistenza di ipertensione polmonare nonostante la terapia medica<sup>191</sup>.

C'è un'urgente necessità di studi prospettici che valutino il ruolo dell'ecocardiografia nell'identificazione dei pazienti con EP che possono beneficiare della terapia trombolitica piuttosto che del trattamento con eparina, anche in assenza di ipotensione sistemica o shock.

Infine, è possibile utilizzare sonde ecocardiografiche montate su catetere per visualizzare l'embolo polmonare<sup>192-194</sup>. Questa tecnica può essere utile nella valutazione preoperatoria dei soggetti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica<sup>195</sup>, anche se al momento la sua disponibilità è limitata e non ha un ruolo clinico definito nella diagnosi di EP.

**Riassunto.** L'ecocardiografia è utile nei pazienti con sospetta EP massiva.

Deve ancora essere confermato in studi prospettici se l'ecocardiografia possa identificare i pazienti che possano beneficiare del trombolitico anche in assenza di ipotensione sistemica o shock.

### **Individuazione della trombosi venosa profonda.**

L'EP e la TVP sono differenti manifestazioni cliniche di un'entità patologica comune e cioè la VTE. Infatti, studi autoptici hanno dimostrato che l'EP origina per il 90% dei malati da una TVP degli arti inferiori<sup>196</sup>. Inoltre, una TVP residua viene evidenziata nel 70% dei pazienti con EP confermata dall'angiografia in cui la venografia venga sistematicamente eseguita<sup>147</sup>. Appare pertanto razionale la ricerca di una TVP residua nei casi di sospetta EP, dal momento che la presenza di una trombosi negli arti inferiori obbliga al trattamento anticoagulante, rendendo superflue ulteriori procedure diagnostiche cruente.

La pletismografia ad impedenza (IPG) è stata molto popolare in Nord America a causa della sua semplicità e del basso costo<sup>197</sup>. Il suo principio si basa sulla misura delle modificazioni di volume di un'estremità inferiore prima e dopo il gonfiaggio di un manicotto applicato a livello della coscia. La rapidità con cui il volume dell'arto ritorna al valore di partenza, quando il manicotto viene sgonfiato, è utilizzata come indice di pervietà venosa. L'IPG sembrava possedere un'elevata sensibilità e specificità nella ricerca di TVP sintomatiche prossimali rispetto alla venografia. Analisi più recenti, comunque, hanno dimostrato una sensibilità più bassa (approssimativamente del 60%), probabilmente a causa dell'aumentata frequenza di trombi non occlusivi<sup>198</sup>. Inoltre, studi di confronto diretto tra IPG ed US con compressione hanno evidenziato una maggiore sensibilità di quest'ultima<sup>199</sup>.

L'US duplex con compressione degli arti inferiori in tempo reale e B-mode permette la visualizzazione delle vene femorali e poplitee e la loro compressione con la sonda ad ultrasuoni. L'analisi Doppler può essere utile nell'identificazione della vena, ma non è sempre necessaria. L'US B-mode può evidenziare il trombo come segnale iperecogeno all'interno del lume. In ogni caso la dimostrazione di una vena non comprimibile è alta-

mente specifica e costituisce l'unico criterio diagnostico<sup>200,201</sup>. La sensibilità e la specificità dell'US con compressione per la diagnosi di TVP prossimali sono molto elevate nei pazienti sintomatici, raggiungendo rispettivamente il 95 e il 98%<sup>200</sup>. Al contrario, meno favorevoli sono i risultati per quanto riguarda le vene del polpaccio e le TVP asintomatiche.

La maggior parte dei soggetti con EP non presenta segni o sintomi di TVP<sup>78,202</sup>. Nondimeno la specificità dell'US in questi malati rimane elevata<sup>82,203</sup> come in altre categorie di soggetti asintomatici quali i pazienti ortopedici esaminati per VTE dopo intervento chirurgico sull'anca<sup>204</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che l'US rivela una TVP in circa il 30-50% dei pazienti con EP certa<sup>83,203,205-209</sup>. L'efficacia diagnostica dell'US dipende se essa viene eseguita prima della scintigrafia polmonare o solo in caso di scintigrafia non probativa. Infatti, un'elevata percentuale di TVP nei pazienti con EP certa si riscontra in soggetti in cui la scintigrafia polmonare è risultata ad elevata probabilità, fornendo già la diagnosi di EP. Nello studio ginevrino, che includeva pazienti con sospetto di EP osservati al Pronto Soccorso, il contributo diagnostico dell'US era del 15% su tutta la coorte dei soggetti, se l'US era eseguita prima della scintigrafia, e si riduceva al 5% se l'US era utilizzata solo nei casi con scintigrafia polmonare non probativa<sup>206</sup>. In un'altra analisi, che includeva sia pazienti ospedalizzati che ambulatoriali, i valori corrispondenti erano rispettivamente 13 e 2%<sup>203</sup>. In osservazioni più recenti, inoltre, un'US iniziale evidenziava una TVP nel 5% dei 736 malati con scintigrafia non probativa<sup>86</sup>. Infine, la combinazione dell'US con la scintigrafia polmonare e l'angiografia appare vantaggiosa in termini di costo-beneficio e riduce i costi del 5-15%, a condizione che l'US sia eseguita prima della scintigrafia<sup>210-212</sup>.

A causa della bassa sensibilità (30-50%) nei soggetti con sospetta EP, il riscontro di un'US normale non può escludere un'EP. Comunque US o IPG seriate possono permettere di evitare l'angiografia nei pazienti con scintigrafia non dimostrativa<sup>86,213</sup>. Il razionale di esami seriatati è il seguente: in un soggetto con sospetto di EP e scintigrafia polmonare non probativa e senza TVP alle gambe, il rischio tromboembolico dovrebbe essere molto basso, così da permettere di evitare la somministrazione dell'anticoagulante. Sia l'US che l'IPG, tuttavia, non possono escludere una TVP, visto che queste tecniche non sono sensibili nel caso di TVP distali (vene del polpaccio). D'altro canto, il rischio embolico associato a TVP distali isolate è basso, a meno che il trombo non si estenda in senso prossimale<sup>55,214</sup>. Così, test seriatati possono permettere il riconoscimento nel caso di estensione prossimale ed identificare i malati in cui la terapia anticoagulante si renda necessaria. Due protocolli di metodiche seriate sono stati convalidati in ampi trial prognostici in pazienti con sospetta EP<sup>86,213</sup>. La prima strategia è stata quella di utilizzare l'IPG sia nei malati che giungevano in ospedale

che in quelli già ospedalizzati, a condizione che avessero un'adeguata riserva cardiorespiratoria. Essa si è servita di sei differenti esami IPG, eseguiti in un arco di 14 giorni, con ovvi limiti ai fini dell'utilità clinica<sup>213</sup>. Una seconda strategia non ha escluso i soggetti con malattie cardiache o respiratorie preesistenti ed è stata meno impegnativa in termini di risorse usate<sup>86</sup>.

**Riassunto.** L'US evidenzia una TVP prossimale nel 50% dei pazienti con EP accertata.

Un esame ultrasonografico normale delle vene degli arti inferiori non esclude l'EP.

Test seriatati possono sostituire l'angiografia nei pazienti con reperti scintigrafici polmonari non dimostrativi. Il loro utilizzo pratico sembra tuttavia limitato.

**D-dimero.** Il D-dimero plasmatico<sup>215</sup>, un prodotto di degradazione della fibrina, è stato recentemente oggetto di ampi studi. Il D-dimero, misurato con l'ELISA o con metodiche derivate dall'ELISA, si è dimostrato altamente sensibile (99%) nell'EP o nella TVP, con un valore soglia di 500 µg/l. Livelli < 500 µg/l escludono ragionevolmente la presenza di un'EP. Per contro, sebbene il D-dimero sia molto specifico per la fibrina, la specificità della fibrina per la VTE è scarsa. Vi è, infatti, un'elevata produzione di fibrina in un'ampia gamma di condizioni, come il cancro, l'infiammazione, le infezioni e la necrosi. Così, tassi > 500 µg/l hanno scarso valore predittivo positivo per EP e non permettono di formularne con certezza la diagnosi. Inoltre, la specificità del D-dimero è ancora più bassa nei soggetti molto anziani (9% nei pazienti oltre gli 80 anni)<sup>205,216</sup> ed in quelli ospedalizzati che hanno una sospetta EP durante la degenza<sup>217</sup>. Ne consegue che il dosaggio del D-dimero in tali popolazioni è probabilmente di scarsa utilità.

La tabella VI<sup>83,205,218-225</sup> elenca la resa dei vari tipi di test per la determinazione del D-dimero. Il test tradizionale con il lattice ha bassa sensibilità e basso valore predittivo negativo e dovrebbe essere abbandonato. Il classico ELISA, essendo piuttosto indaginoso sotto il profilo metodologico, è stato sostituito da tecniche rapide che utilizzano kit preconfezionati. I test di agglutinazione che utilizzano sangue intero come il Simpli-red® si sono dimostrati deludenti, evidenziando una sensibilità limitata all'85% (IC 95% 83-87) nel più ampio studio pubblicato sino ad ora. Molto pochi sono, inoltre, i test che sono stati convalidati in studi clinici su larga scala. Tra 444 pazienti consecutivi giunti in Pronto Soccorso, il dosaggio del D-dimero ha permesso di escludere un'EP in 159 (36%) soggetti, che non furono perciò sottoposti ad ulteriori indagini e non furono trattati con anticoagulanti<sup>83</sup>. Nessuno di loro manifestò una VTE durante i 3 mesi successivi di follow-up (0%, IC 95% 0-2.3%).

**Riassunto.** Un normale tasso di D-dimero valutato con metodica ELISA può escludere con sicurezza un'EP, a

**Tabella VI.** Resa delle diverse metodiche di misurazione del D-dimero nell'embolia polmonare (EP) sospetta.

Test	N. pazienti	EP	Sensibilità (%) (IC 95%)	Specificità (%) (IC 95%)
ELISA tradizionale* <sup>205,219,220</sup>	1579	537 (34%)	98 (96-99)	43 (40-46)
ELISA rapido* <sup>83,221</sup>	635	152 (24%)	100 (98-100)	44 (39-48)
Test al lattice tradizionale <sup>219,220</sup>	364	162 (46%)	92 (88-96)	68 (61-74)
Microlatex (Liatest) <sup>222,223</sup>	887	293 (33%)	100 (98-100)	40 (36-44)
Test al lattice su sangue intero (Simplified) <sup>218,224,225</sup>	1317	232 (18%)	87 (82-91)	65 (62-68)

IC = intervallo di confidenza. \* convalidato con uno studio prognostico.

condizione che la metodica sia stata convalidata in uno studio dell'evoluzione clinica.

Il tradizionale test al lattice e quello di agglutinazione di sangue intero hanno bassa sensibilità per l'EP e non dovrebbero essere utilizzati per escluderla.

Il dosaggio del D-dimero è il test più utile in emergenza. Negli anziani ed in soggetti ospedalizzati il D-dimero conserva un alto valore predittivo negativo, ma è normale in meno del 10% dei casi e, quindi, non molto utile.

**Strategie diagnostiche.** La prevalenza di EP nei pazienti in cui venga posto il sospetto è bassa (15-35% negli studi più ampi riportati di recente)<sup>83,85,86</sup>. L'angiografia polmonare, il criterio diagnostico per eccellenza, è cruenta, costosa e, a volte, difficile da interpretare<sup>85,226</sup>. Quindi, sono preferibili metodi diagnostici incruenti e, al fine di ridurre la necessità dell'angiopneumografia, sono state valutate diverse combinazioni di criteri clinici, dosaggio del D-dimero, US con compressione venosa degli arti inferiori e scintigrafia polmonare<sup>83,86,218</sup>. Queste strategie sono state applicate sia in pazienti che giungevano in Pronto Soccorso con il sospetto di EP<sup>83</sup>, che in soggetti già ospedalizzati<sup>217</sup> o in entrambi i casi<sup>86</sup>. Inoltre, va ricordato che il sospetto di EP massiva è una situazione clinica particolare, nella quale dovrebbe essere applicato un differente algoritmo. Infine, in caso di sospetta EP, la condotta può legittimamente variare secondo la disponibilità locale dei vari mezzi diagnostici.

*Sospetta embolia polmonare in Pronto Soccorso.* Nei pazienti giunti al Pronto Soccorso per una sospetta EP, il dosaggio rapido del D-dimero con metodica ELISA rappresenta il test di primo livello più indicato. In una recente casistica di 444 malati in cui la prevalenza di EP era del 24%, il riscontro di livelli di D-dimero < 500 µg/l ha permesso di escludere con sicurezza un'EP nel 36% dell'intera popolazione studiata<sup>83</sup>. Questi pazienti non furono sottoposti a terapia anticoagulante e nessuno manifestò un evento tromboembolico venoso nei 3 mesi successivi di follow-up. Come già discusso nella

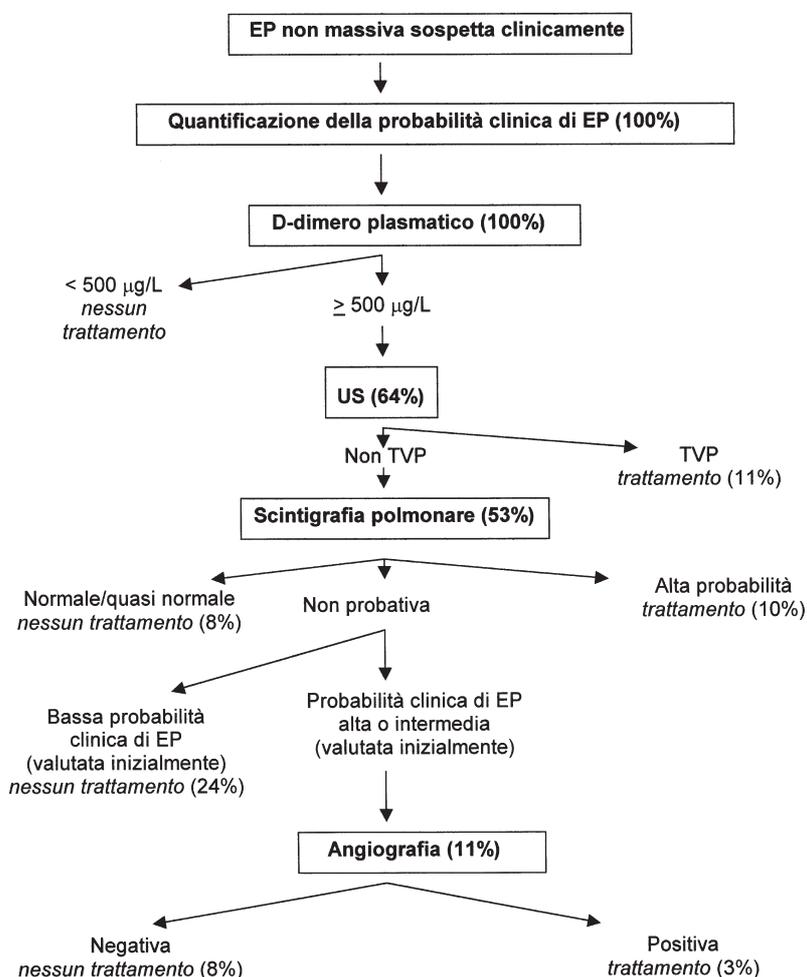
sezione corrispondente, il potere diagnostico dell'US venosa risulta più elevato quando sia eseguita prima della scintigrafia polmonare. Inoltre, l'US è più economica e più spesso disponibile rispetto alla scintigrafia polmonare. Quindi il ricorso all'US quale secondo test nella sequenza diagnostica ha un favorevole rapporto costo-beneficio<sup>213</sup>. Nello stesso studio<sup>83</sup>, l'US evidenziò una TVP nel 17% dei soggetti con livelli di D-dimero > 500 µg/l, e cioè nell'11% dell'intera coorte. I pazienti con EP clinicamente sospetta e TVP dimostrata dall'US venosa dovrebbero ricevere un trattamento anticoagulante. È invece controverso se tali soggetti debbano essere sottoposti a scintigrafia polmonare con lo scopo di disporre di una valutazione di base nel caso di sospette recidive di EP. Infatti, tale situazione non è frequente (meno del 10% dei soggetti trattati adeguatamente) e scintigrafie polmonari ripetute nel tempo sono spesso difficili da interpretare. Perciò l'esecuzione sistematica di una scintigrafia polmonare di base non sembra essere vantaggiosa sotto il profilo costo-beneficio. Un approfondimento diagnostico ulteriore dovrebbe essere fatto nei pazienti con US venosa normale ed elevati livelli di D-dimero, dal momento che il 50% dei soggetti con EP accertata ha un normale reperto all'US. La scintigrafia polmonare è determinante (se normale o ad elevata probabilità) in circa il 30-50% dei pazienti che giungono al Pronto Soccorso con EP sospetta<sup>84,96,100,214</sup>. Questo dato non è influenzato significativamente dall'esecuzione del dosaggio del D-dimero o dell'US prima della scintigrafia polmonare: tra i pazienti con livelli anormali di D-dimero e reperto ultrasonografico normale, il 16% aveva scintigrafie polmonari normali o quasi, mentre il 18% presentava un quadro di elevata probabilità<sup>83</sup>. Quindi la combinazione di D-dimero, US venosa e scintigrafia polmonare permette una diagnosi di certezza in circa il 65% dei pazienti che giungono in ospedale con sospetta EP. Il numero di coloro per i quali è necessario il ricorso all'angiografia può essere ulteriormente ridotto tenendo conto della probabilità clinica. Infatti, i pazienti con scintigrafia polmonare non dimostrativa, US venosa normale e bassa probabilità clinica di EP hanno una pre-

valenza di EP molto bassa; è stato dimostrato che questa combinazione di elementi ha permesso di escludere la presenza di EP in un'ulteriore percentuale di soggetti pari al 24%<sup>83</sup>. Inoltre, in un recente studio comprendente numerosi soggetti ambulatoriali con sospetto di EP, il 21% dei pazienti aventi tale combinazione di reperti fu lasciato senza trattamento, ed un episodio tromboembolico nei 3 mesi seguenti si ebbe solo nell'1.7%<sup>84</sup>. Perciò, l'associazione dosaggio del D-dimero, US venosa, scintigrafia polmonare e quadro clinico ha permesso di diagnosticare o escludere un'EP nell'89% dei soggetti studiati, riducendo all'11% soltanto il numero di coloro che necessitavano di angiografia<sup>83</sup>. Nella figura 1<sup>83</sup> è illustrata questa strategia diagnostica. Qualsiasi tappa dell'algoritmo può essere tralasciata, se il test corrispondente non è disponibile in loco.

In molti centri la scintigrafia polmonare e/o l'angiografia sono state sostituite dall'angiografia con TC spirale. Va comunque ricordato che non sono attualmente

disponibili studi su larga scala che confermino la validità di tale scelta. Gran parte degli esperti concorda sul fatto che i pazienti in cui la TC spirale dimostra un'EP debbano essere trattati senza il ricorso ad ulteriori esami. Per contro, appare ancora controversa la scelta strategica migliore nel caso in cui la TC spirale risulti negativa. Infatti, nell'unica casistica in cui i pazienti con scintigrafia polmonare a bassa probabilità, normale US venosa e normale TC spirale non furono trattati, il rischio tromboembolico a 3 mesi fu eccessivo (5.4%)<sup>170</sup>. Ulteriori dati sono quindi necessari per assegnare alla TC spirale una posizione definita nell'ambito di un razionale procedimento diagnostico da seguire in caso di sospetta EP.

*Sospetta embolia polmonare in pazienti ospedalizzati.* Sebbene l'incidenza di sospetta EP in soggetti degenti in ospedale per altra patologia medica o chirurgica sia inferiore rispetto a coloro che giungono in Pronto Soccorso, essa rimane un importante problema clinico. In



**Figura 1.** Algoritmo diagnostico proposto nei pazienti che giungono in Pronto Soccorso con il sospetto di embolia polmonare (EP) non massiva. I numeri tra parentesi indicano la proporzione dei pazienti ad ogni tappa dell'algoritmo, da uno studio clinico condotto su malati che giungono in Pronto Soccorso. Si noti che il dosaggio del D-dimero plasmatico è di uso limitato nel caso di sospetto di EP in pazienti già ospedalizzati. Inoltre, qualsiasi passo può essere omesso dal protocollo diagnostico in caso di indisponibilità del test diagnostico corrispondente, fatta eccezione per l'angiografia. La tomografia computerizzata spirale può sostituire la scintigrafia polmonare e/o l'angiografia in alcuni centri (vedi commento nel testo). TVP = trombo-si venosa profonda; US = ultrasonografia venosa degli arti inferiori. Da Perrier et al.<sup>83</sup>, modificata.

questa popolazione, inoltre, il contributo diagnostico di alcuni metodi incruenti appare più limitato. Infatti, a causa dell'elevata prevalenza di altre condizioni, oltre alla VTE, responsabili dell'aumento dei livelli di D-dimero (infezioni, cancro, infiammazione, ecc.), questo esame permette di escludere un'EP in meno del 10% dei casi<sup>217,219,220</sup>. Analogamente, meno utile appare spesso la valutazione clinica, dal momento che la maggior parte dei malati sottoposti ad intervento chirurgico presenta una probabilità clinica di EP che è considerata almeno intermedia. In uno studio che valutava, nei pazienti già ospedalizzati, la validità di associate differenti metodiche come quelle illustrate in figura 1, si è dovuti ricorrere all'angiografia nel 36% dei casi, rispetto all'11% dei pazienti che giungevano al Pronto Soccorso<sup>217</sup>. Appare chiaro che i soggetti già ospedalizzati dovrebbero beneficiare grandemente dell'utilizzo della TC spirale come sostituto dell'angiografia. Comunque, i dati attuali sono insufficienti ad autorizzare il mancato ricorso all'angiografia nei pazienti con sospetta EP già ospedalizzati, che abbiano un'US venosa normale, una scintigrafia polmonare non probativa e una TC spirale negativa.

Un altro algoritmo diagnostico che utilizza la scintigrafia polmonare, la valutazione clinica e US seriate è stato recentemente verificato sia in soggetti ospedalizzati che non<sup>86</sup>. In questa casistica i pazienti con probabilità clinica di EP bassa od intermedia, valutata sulla base di criteri predittivi, furono sottoposti in prima giornata ad US venosa, che evidenziò la presenza di TVP nel 3% dei casi. I soggetti rimanenti furono controllati con US seriate (al giorno 3, 7 e 14), che portarono ad una diagnosi di TVP in un altro 2% dei casi. Coloro nei quali le ripetute US non dimostrarono alcuna TVP, non furono trattati, e nei 3 mesi successivi il rischio tromboembolico risultò molto basso (0.5%). In questo studio, la prevalenza di EP era, comunque, molto bassa e i criteri predittivi per calcolare la probabilità clinica erano complessi. Inoltre, nel 95% dei pazienti con bassa o moderata probabilità clinica e scintigrafie polmonari non probative, era stato necessario applicare il protocollo caratterizzato da ripetute US. Sebbene tutto ciò limiti chiaramente l'utilità clinica di tale strategia, esso potrebbe rappresentare una ragionevole alternativa nei pazienti ospedalizzati in cui il medico sia riluttante ad eseguire l'angiografia.

**Sospetta embolia polmonare massiva.** I pazienti con sospetto di EP massiva, cioè coloro che presentino shock, sincope e/o ipotensione, rappresentano un problema clinico a sé stante. Generalmente, il sospetto clinico è elevato e la diagnosi differenziale include lo shock cardiogeno, il tamponamento pericardico e la dissezione aortica. Quindi, l'esame di primo livello più utile è l'ecocardiografia, che evidenzia generalmente segni indiretti di ipertensione polmonare acuta e di sovraccarico ventricolare destro se la causa dell'instabilità emodinamica è un'EP acuta. In pazienti altamente instabili il

trattamento trombolitico (o anche chirurgico) dell'EP può essere intrapreso solo sulla base di tali reperti ecocardiografici. Se il soggetto viene stabilizzato dalla terapia di supporto si dovrebbe invece giungere ad una diagnosi di certezza. A causa dell'estensione dell'embolia nel circolo polmonare, sia la scintigrafia polmonare che la TC spirale o la TEE al letto del malato sono in grado di confermare la diagnosi, anche se sono stati pubblicati dei casi di EP massiva con normali scintigrafie polmonari, che però debbono essere considerati aneddotici. Quindi in caso di scintigrafia polmonare normale o TC spirale negativa, devono essere prese tempestivamente in considerazione altre cause di shock.

## Trattamento

**Supporto emodinamico e respiratorio.** Lo scompenso acuto di circolo è il principale motivo di decesso nei pazienti con EP acuta massiva ed è principalmente causato dalla riduzione del letto vascolare polmonare e dalla presenza di malattie cardiache o respiratorie preesistenti<sup>227,228</sup>. Nei soggetti con EP acuta lo scompenso circolatorio acuto è secondario soprattutto all'ischemia del ventricolo destro e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, con conseguente scompenso ventricolare sinistro.

L'aumento del postcarico ventricolare destro determina un incremento del lavoro e del consumo di ossigeno del ventricolo destro. L'ipotensione sistemica o l'elevata pressione nel ventricolo destro può causare una riduzione della pressione di perfusione coronarica del ventricolo destro e del flusso di sangue al miocardio<sup>229</sup>. L'ischemia ventricolare destra che ne risulta è stata confermata nei pazienti con EP acuta massiva dall'aumento della CPK-MB e anche dal riscontro autoptico di infarto ventricolare destro nonostante la normalità delle coronarie<sup>230,231</sup>.

Lo scompenso ventricolare destro causa un ridotto precarico del ventricolo sinistro, mentre l'aumento della pressione telediastolica del ventricolo destro inverte il gradiente pressorio diastolico trasversale, che determina un'interdipendenza ventricolare diastolica e una riduzione del volume telediastolico del ventricolo sinistro, ulteriormente compresso dall'aumentata pressione pericardica<sup>232</sup>. L'alterata funzione diastolica del ventricolo sinistro che ne risulta, contribuisce al basso indice cardiaco e al peggioramento ulteriore dell'ischemia ventricolare destra.

Una significativa percentuale delle morti secondarie a EP massiva avviene nell'arco di poche ore dall'insorgenza della sintomatologia. Una terapia di supporto iniziale potrebbe perciò avere un ruolo rilevante nei soggetti con EP e scompenso cardiocircolatorio. Gran parte delle nostre conoscenze, comunque, sono derivate da studi sperimentali e hanno perciò un significato controverso per quanto riguarda la pratica clinica.

La maggior parte delle osservazioni sperimentali nell'animale con EP ed ipotensione indicano che il carico di liquidi deteriora ulteriormente la situazione emodinamica<sup>233</sup> e solo due studi hanno valutato tale problematica sotto il profilo clinico. Ozier et al.<sup>234</sup> hanno osservato un aumento dell'indice cardiaco da 1.7 a 2.0 l/min/m<sup>2</sup> dopo infusione di 600 ml di liquidi in 13 pazienti con EP, la metà dei quali erano sottoposti ad assistenza ventilatoria meccanica. Più recentemente, Mercat et al.<sup>235</sup> hanno riportato un aumento dell'indice cardiaco da 1.6 a 2.0 l/min/m<sup>2</sup> dopo infusione di 500 ml di destrano 40 in 13 pazienti normotesi con EP acuta e basso indice cardiaco. In questo studio, vi era una correlazione inversa tra l'aumento dell'indice cardiaco e il volume telediastolico del ventricolo destro. Nel loro complesso, questi risultati suggeriscono che un'espansione della volemia di 500 ml possa determinare un significativo, anche se modesto, aumento della portata cardiaca nei pazienti con EP, basso indice cardiaco e normali valori di pressione arteriosa. I dati disponibili nell'uomo, comunque, indicano che il beneficio è ulteriormente ridotto in caso di franca distensione del ventricolo destro, mentre da osservazioni sull'animale si deduce che questo trattamento può essere pericoloso nel caso di ipotensione sistemica.

L'isoproterenolo è un farmaco inotropo che determina vasodilatazione del circolo polmonare, ma il suo utilizzo è limitato dalla tachicardia e dalla vasodilatazione sistemica. In cani con shock ed ipotensione secondaria ad EP, l'isoproterenolo non ha migliorato l'ipotensione sistemica<sup>229</sup>. La segnalazione di un caso clinico fa supporre che tale farmaco possa essere deleterio nei pazienti con EP e shock<sup>236</sup>. La noradrenalina può correggere l'ipotensione e lo shock ed aumenta la gettata cardiaca in animali ipotesi con EP<sup>229</sup>, ma non in animali con EP, pressione arteriosa normale e basso indice cardiaco<sup>237</sup>. Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di questo farmaco in pazienti con EP, ed il suo uso dovrebbe essere limitato ai soggetti ipotesi.

La dobutamina e la dopamina aumentano la gettata cardiaca e diminuiscono le resistenze polmonari vascolari in cani con EP sperimentale<sup>238</sup>. In 10 pazienti con EP, basso indice cardiaco e normale pressione arteriosa, Jardin et al.<sup>239</sup> hanno osservato un aumento del 35% della gettata cardiaca, senza modificazioni significative della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistemica e della pressione arteriosa polmonare media. Gli stessi ricercatori hanno riportato in altri 13 pazienti un incremento del 57 e del 12% rispettivamente della gettata e della frequenza cardiaca con un aumento del 53% della pressione arteriosa polmonare<sup>239</sup>. Sulla base di tali risultati, sia la dobutamina che la dopamina possono essere utilizzate nei soggetti con EP che abbiano basso indice cardiaco e normale pressione arteriosa.

L'adrenalina non è stata oggetto di osservazioni nell'EP sperimentale, anche se è stato riportato un caso che indica un suo effetto benefico nei malati con EP e shock<sup>240</sup>. Studi sperimentali suggeriscono un ruolo

della vasocostrizione nell'EP<sup>241</sup>; questo fenomeno, tuttavia, è probabilmente limitato nei pazienti colpiti da EP.

I vasodilatatori, sebbene diminuiscano la pressione arteriosa polmonare e le resistenze polmonari vascolari nell'animale e, in misura inferiore, nei pazienti con EP, hanno un'utilità clinica limitata dal momento che riducono anche la pressione arteriosa sistemica<sup>241,242</sup>. Più recentemente è stato riportato che l'inalazione di ossido nitrico diminuisce la pressione arteriosa polmonare e le resistenze polmonari vascolari in porcellini con ipertensione polmonare indotta sperimentalmente dall'infusione di microsferi<sup>243</sup>. Analogamente, è stato osservato che in alcuni (pochi) pazienti con EP l'inalazione di ossido nitrico può migliorare la condizione emodinamica e gli scambi gassosi<sup>244</sup>.

L'ipossia e l'ipocapnia sono presenti comunemente nei pazienti con EP, anche se nella maggior parte dei casi l'ipossia è moderata. Dei 160 soggetti dello studio UPET, solo 30 ricevettero ossigeno; la P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> era < 80 mmHg nell'89% dei 130 pazienti non trattati con ossigeno e solo il 16% di essi aveva una P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> > 50 mmHg<sup>245</sup>. L'ipossia viene generalmente corretta con ossigeno in maschera nasale e solo raramente è necessaria la ventilazione meccanica<sup>246</sup>. Quando questa è richiesta, bisognerebbe prestare particolare attenzione a limitarne gli effetti sfavorevoli sotto il profilo emodinamico. Nei pazienti con EP, infatti, la pressione intratoracica positiva indotta dalla ventilazione meccanica riduce il ritorno venoso e peggiora lo scompenso del ventricolo destro. Per tale motivo, alcuni autori ricorrono a bassi volumi correnti (7 ml/kg) e all'espansione del volume circolante.

**Riassunto.** La dopamina e la dobutamina possono essere usate nei pazienti con EP, basso indice cardiaco e pressione arteriosa normale.

I farmaci vasopressori possono essere usati in soggetti ipotesi con EP.

L'ossigenoterapia monitorizzata è di beneficio nei pazienti con EP ed ipossia.

L'utilità dell'espansione del volume circolante è controversa e non si dovrebbero comunque superare i 500 ml.

**Il trattamento trombolitico.** L'aumento del postcarico del ventricolo destro osservato nei pazienti con EP massiva può indurre scompenso ventricolare destro, ipotensione sistemica e shock, il tutto associato ad una prognosi sfavorevole<sup>68,247-249</sup>. La terapia trombolitica ha un effetto benefico su questi fenomeni. Nei pazienti con ipertensione polmonare e basso indice cardiaco dovuti a EP, la terapia trombolitica induce, a 2 ore dall'istituzione del trattamento, una riduzione del 30% nella pressione arteriosa polmonare media ed un aumento del 15% dell'indice cardiaco<sup>250</sup>. A 72 ore l'indice cardiaco è aumentato dell'80% e la pressione arteriosa polmonare diminuita del 40%<sup>251</sup>. Tre ore dopo il trattamento è stata riportata anche una significativa riduzione del-

l'area media telediastolica del ventricolo destro<sup>248</sup>. Negli stessi studi l'eparina da sola non produceva alcuna modificazione dell'indice cardiaco, della pressione arteriosa polmonare e dei parametri ecocardiografici né dopo 2 né dopo 72 ore dall'inizio della terapia.

Il trattamento trombolitico determina anche una riduzione più rapida dell'ostruzione vascolare polmonare rispetto alla sola eparina. Nello studio PAIMS 2, 100 mg di attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante (rt-PA) hanno indotto al termine delle 2 ore di infusione una diminuzione dell'ostruzione vascolare del 12%, mentre nessuna riduzione fu osservata nei soggetti sottoposti solo ad infusione di eparina. La riduzione osservata dopo 24 ore era del 35% per il rt-PA e solo del 5% per il gruppo eparina<sup>248</sup>; al contrario, il grado di diminuzione dell'ostruzione vascolare al settimo giorno era simile nei due gruppi<sup>245,250</sup>.

Va anche considerato che la terapia trombolitica presenta un certo rischio. Il 14% dei pazienti con EP trattati con trombolisi dopo angiografia polmonare ha manifestato un'emorragia grave<sup>252,253</sup>. Tale percentuale è il doppio di quella osservata nei pazienti sottoposti a terapia eparinica<sup>254</sup>. La sede della puntura venosa eseguita per l'angiografia costituisce la prima sorgente di sanguinamento, rappresentando il 36-45% delle emorragie maggiori<sup>245,255</sup>. La comparsa di emorragie intracraniche è descritta nell'1.6% dei casi<sup>256</sup>. I dati sulle complicanze emorragiche nei pazienti con EP trattati con trombolitico dopo esami incruenti sono, al contrario, limitati, anche se due studi non riportano eventi emorragici significativi<sup>248,256</sup>.

La prognosi è stata valutata solo in 431 soggetti con EP reclutati negli otto studi che hanno confrontato la terapia con eparina e con trombolitico<sup>245,248,250,251,257-260</sup>. In sette di questi studi, nei quali gran parte dei soggetti arruolati non aveva un'EP massiva, la mortalità nel gruppo trattato con eparina variava tra 0 e 18% e non era evidente alcun vantaggio, per quanto riguarda la sopravvivenza, a favore della trombolisi rispetto all'eparina. Nessuno di questi trial, comunque, possedeva un potere statistico sufficiente per discriminare potenziali differenze significative tra i due gruppi di trattamento. L'ultimo studio comprendeva, al contrario, solo 8 pazienti con EP massiva e shock cardiogeno. Tutti i 4 soggetti randomizzati a terapia con la sola eparina morirono in seguito all'EP; al contrario, i 4 trattati con trombolisi sopravvissero. La differenza in termini di prognosi era, quindi, altamente significativa e lo studio fu interrotto per ragioni etiche<sup>260</sup>.

Nei malati con EP e segni di sovraccarico ventricolare destro il ricorso al trombolitico è associato in maniera indipendente alla sopravvivenza (odds ratio 0.46, IC 95% 0.21-1.00), ma tale risultato deriva da studi osservazionali non controllati<sup>249</sup>. Ci sono, inoltre, alcune dimostrazioni indirette, derivate peraltro da analisi di sottogruppi con un numero limitato di soggetti, che la trombolisi possa ridurre la mortalità in pazienti con ipocinesia del ventricolo destro<sup>248</sup>.

Diversi farmaci trombolitici sono stati utilizzati nei trial clinici<sup>245,248,250,251,257-270</sup>. Anche se nessuna differenza di mortalità è stata osservata negli studi controllati che hanno confrontato rt-PA, streptochinasi e urochinasi, alcune differenze esistono per quanto riguarda gli effetti emodinamici precoci e la sicurezza. I dati attualmente disponibili indicano che l'infusione di 100 mg di rt-PA in 2 ore agisce più rapidamente di una dose di urochinasi di 4400 UI/kg/ora somministrata in 12-24 ore. Questa posologia determina anche un miglioramento emodinamico più rapido, almeno per quanto riguarda la prima ora, rispetto ad un'infusione di 0.6 mg/kg di rt-PA in 15 min o 1.5 milioni UI di streptochinasi somministrati in 2 ore<sup>263-265</sup>.

La percentuale di emorragie maggiori non può essere confrontata tra studi che hanno utilizzato differenti criteri per la quantificazione del sanguinamento<sup>255</sup>. Utilizzando la medesima definizione, due studi hanno riportato emorragie maggiori nel 28% dei pazienti trattati con 4400 UI/kg/ora di urochinasi per 12 ore, in 21-24% dei soggetti sottoposti a 100 mg di rt-PA in 2 ore e nell'11% di coloro che avevano ricevuto 0.6 mg/kg di rt-PA in 15 min<sup>262,263</sup>. Nessuna di queste differenze, comunque, era statisticamente significativa a causa della scarsa numerosità dei pazienti considerati in questi studi.

Esistono alcune controindicazioni alla terapia trombolitica, anche se in caso di EP massiva gran parte di esse sono considerate controindicazioni solo relative (Tab. VII).

Sulla scorta dei dati disponibili, in termini di sopravvivenza appare evidente la superiorità della terapia trombolitica nei pazienti con EP massiva, cioè con shock e/o ipotensione (definita come una pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o un calo pressorio  $\geq$  40 mmHg per > 15 min non causato da un'aritmia di nuova insorgenza, ipovolemia o sepsi).

**Tabella VII.** Controindicazioni alla trombolisi nei pazienti con embolia polmonare massiva.

Controindicazioni assolute

- Emorragia interna in atto
- Emorragia intracranica spontanea recente

Controindicazioni relative

- Interventi chirurgici importanti, parto, biopsia d'organo o puntura di vasi non comprimibili nei 10 giorni precedenti
- Ictus cerebrale ischemico nei 2 mesi precedenti
- Emorragia gastrointestinale nei 10 giorni precedenti
- Trauma importante nei 15 giorni precedenti
- Chirurgia dell'occhio o neurochirurgia nel mese precedente
- Ipertensione grave non controllata (sistolica > 180 mmHg, diastolica > 110 mmHg)
- Rianimazione cardiopolmonare recente
- Conteggio piastrinico < 100 000/mm<sup>3</sup>, tempo di protrombina < 50%
- Gravidanza
- Endocardite batterica
- Retinopatia diabetica emorragica

Nei soggetti con valori pressori normali, e segni clinici, emodinamici o ecocardiografici di scompenso ventricolare destro (EP submassiva), il beneficio è meno chiaro e non è stato dimostrato né escluso da adeguati studi clinici randomizzati. In caso di ostruzione del letto vascolare polmonare < 50% e nei pazienti senza EP massiva o submassiva, la mortalità riportata negli studi più recenti<sup>269,270</sup> è < 5%; in questi malati, una superiorità del trattamento trombolitico appare improbabile. La scelta del farmaco, infine, non costituisce un problema importante, sebbene gli effetti emodinamici più rapidi prodotti dall'infusione in 2 ore di 100 mg di rt-PA possano essere rilevanti nei soggetti più impegnati clinicamente, mentre la bassa incidenza di sanguinamento osservata con il bolo di 0.6 mg/kg di rt-PA possa rendere quest'ultimo preferibile nei pazienti con controindicazioni relative.

A meno che sia controindicato in maniera assoluta, il trombolitico dovrebbe essere somministrato a tutti i soggetti con EP massiva. In quelli con normale pressione sistemica, adeguata perfusione tissutale e segni clinici o ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra (cioè un'EP submassiva), la trombolisi può essere prescritta in assenza di controindicazioni, mentre non dovrebbe essere presa in considerazione in coloro che non manifestano né un'EP massiva, né submassiva, a meno che essi non presentino una compromissione emodinamica secondaria a malattie cardiache o polmonari preesistenti.

Quando iniziare il trattamento trombolitico? La conferma angiografica non è più necessaria per tutti i pazienti da sottoporre a trombolisi. Essa infatti, oltre che richiedere del tempo, non è priva di rischi in questi malati<sup>262</sup>, e si associa ad un aumento delle complicanze emorragiche<sup>255</sup>. Il riscontro di una scintigrafia polmonare dimostrativa associata ad un'alta probabilità clinica<sup>91</sup>, il quadro di un'ostruzione prossimale alla TC spirale<sup>152</sup>, o la presenza di segni di cuore polmonare acuto accompagnati da un elevato sospetto clinico in pazienti senza preesistenti malattie cardiache o respiratorie importanti autorizzano ad instaurare una terapia trombolitica, se necessaria.

**Riassunto.** La terapia trombolitica è indicata nei pazienti con EP massiva, con shock e/o ipotensione.

Gran parte delle controindicazioni alla trombolisi sono relative.

La terapia trombolitica dovrebbe essere basata su test oggettivi.

Il ricorso alla trombolisi nei pazienti con EP submassiva (ipocinesia del ventricolo destro) è controverso.

La terapia trombolitica non è indicata nei pazienti senza sovraccarico ventricolare destro.

**Embolectomia chirurgica.** Sebbene nessuno studio clinico randomizzato dimostri un'aumentata sopravvivenza con la terapia trombolitica nell'EP, è opinione

generale che questo trattamento costituisca una strategia terapeutica efficace e, oggi come oggi, solo raramente si ricorre ad un approccio chirurgico. Nonostante ciò, vi è ancora spazio, sebbene limitato, per il trattamento chirurgico dell'EP.

In epoca pre-ecocardiografica, la diagnosi di EP massiva si otteneva generalmente con l'angiografia e questo esame era ritenuto obbligatorio prima di qualsiasi intervento chirurgico<sup>271</sup>. L'angiografia, infatti, forniva informazioni vitali necessarie per la pianificazione dell'intervento chirurgico, come la conferma della diagnosi, le dimensioni e la localizzazione dell'embolo e la funzione del ventricolo destro. Allo stato attuale, in gran parte delle EP massive, le medesime informazioni si possono acquisire mediante la TEE<sup>184,186,272</sup>.

Un'indicazione all'embolectomia chirurgica sussiste in tre classi di pazienti<sup>273-275</sup>: soggetti con EP acuta e massiva, pazienti con controindicazioni alla trombolisi e malati che non rispondono al trattamento medico intensivo e alla terapia trombolitica.

Il candidato ottimale all'intervento chirurgico è il paziente con occlusione subtotale del tronco della polmonare o dei suoi rami principali, in assenza di ipertensione polmonare costante. Quest'ultima, infatti, indicherebbe un'ostruzione tromboembolica cronica e un trattamento chirurgico d'emergenza non è in grado di risolvere occlusioni dei rami distali delle arterie polmonari. Sebbene le osservazioni che suggeriscono che alcuni pazienti in shock possano sopravvivere con la sola trombolisi siano limitate, la decisione se ricorrere alla chirurgia deve essere valutata caso per caso.

La tecnica chirurgica consiste nella sternotomia mediana, con rapida incannulazione dell'aorta ascendente e dell'atrio destro e successiva istituzione di un bypass cardiopolmonare in normotermia<sup>276</sup>. Viene evitato il clampaggio della cross-aortica. Gli emboli sono rimossi lungo un'incisione longitudinale del tronco della polmonare, utilizzando comuni pinze per il dotto biliare o strumenti di presa maneggevoli e non occludenti<sup>277</sup>. Per estrarre i coaguli localizzati più distalmente si ricorre ai comuni aspiratori.

Il bypass in normotermia offre diversi vantaggi. Fornisce un eccellente mezzo rianimatorio nello shock cardiogeno, ristabilendo il flusso sanguigno e l'apporto di ossigeno ai tessuti; offre al chirurgo tutto il tempo necessario per eseguire la rimozione completa degli emboli ed un'adeguata revisione dei rami collaterali. Inoltre può fungere da supporto cardiocircolatorio quando il ventricolo destro acutamente scompensato e dilatato richieda un qualsivoglia supporto farmacologico e meccanico dopo il completamento dell'embolectomia. Nei soggetti che richiedono assistenza rianimatoria continua, il bypass cardiopolmonare può essere istituito con l'incannulazione dei vasi femorali o con il supporto cardiopolmonare percutaneo, capace di fornire sangue ossigenato agli organi vitali<sup>278</sup>. Questa tecnica può essere utile anche se durante l'induzione dell'a-

nestesia la pressione arteriosa sistemica cade al di sotto dei valori critici richiesti.

Alcuni esperti ritengono che l'embolectomia polmonare debba essere eseguita in combinazione con il posizionamento di un filtro cavale<sup>279,280</sup>. Dopo l'introduzione dei nuovi filtri recuperabili, si potrebbe ipotizzare la loro rimozione qualora la venografia eseguita dopo 10-14 giorni non rivelasse trombi distali. Ad ogni buon conto, se non vi è una TVP al momento dell'intervento e non sussistono controindicazioni alla terapia anticoagulante, l'introduzione di un filtro rimane controversa.

La finalità principale dell'intervento chirurgico è quello di prevenire la morte a seguito dell'occlusione dell'arteria polmonare principale, che causa lo scompenso acuto del ventricolo destro ed impedisce il flusso di sangue nel circolo polmonare. I risultati dell'embolectomia polmonare chirurgica sono comunque scarsi, dal momento che l'intervento viene eseguito su pazienti pressoché moribondi e dopo prolungate manovre rianimatorie<sup>276,281,282</sup>. La mortalità operatoria da embolectomia varia dal 20 al 50% ed appare influenzata dall'esecuzione di manovre rianimatorie preoperatorie, dall'età, dalla durata dei sintomi e dal numero di episodi di EP. La percentuale di sopravvivenza a lungo termine è accettabile, con un 71% dei soggetti che sopravvivono dopo 8 anni (mortalità operatoria del 20%). È riportato anche un miglioramento dello stato funzionale dei pazienti operati, con un 84% dei soggetti in I e II classe funzionale NYHA dopo 8 anni.

L'embolectomia percutanea con catetere o la frammentazione del trombo con catetere costituiscono alternative nei pazienti che non richiedono rianimazione cardiopolmonare. I metodi percutanei endoluminali, comunque, sono difficili da apprendere e il loro utilizzo clinico rimane limitato<sup>283-285</sup>.

**Riassunto.** La trombectomia polmonare acuta ha un ruolo limitato alle più gravi EP massive.

Se la conferma preoperatoria dell'EP massiva centrale può essere ottenuta con ecocardiografia (preferibilmente TEE) o TC spirale, l'angiografia non è più necessaria sistematicamente.

**Terapia anticoagulante.** Il trattamento con eparina non frazionata (UFH) dell'EP è ampiamente riconosciuto fin dal classico studio clinico eseguito da Barritt e Jordan nel 1961<sup>66</sup>. Alla recente V Consensus Conference nordamericana sulla trombosi e gli agenti antitrombotici svoltasi nell'aprile 1998<sup>286</sup> si è raccomandato di trattare il paziente con TVP o EP con una dose di eparina sufficiente a portare il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) a valori che corrispondono ad un livello plasmatico di eparina di 0.30-0.60 anti-Xa UI, determinato con il metodo amidolitico<sup>266,267,286</sup>. Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) possono essere usate in sostituzione dell'UFH nel trattamento dei pazienti con EP stabile<sup>266,267</sup>, ma non sono raccomandate nei soggetti con EP massiva, dal momento che tali pazienti sono stati esclusi dagli studi sul trattamento dell'EP con LMWH.

Prima di prescrivere una terapia anticoagulante prolungata, si impone un'accurata diagnosi di EP. L'eparina, comunque, dovrebbe essere somministrata anche in attesa di una diagnosi definitiva, almeno in quei soggetti che presentano una probabilità clinica di EP intermedia o alta. Iniziare la terapia con anticoagulanti orali può essere meno efficace o anche dannoso<sup>287</sup>, perciò il ricorso all'eparina (UFH o LMWH) costituisce la pietra miliare nella gestione iniziale dell'EP acuta. Va, infine, ricordato che nell'optare per il trattamento anticoagulante vanno tenute in debito conto le controindicazioni alla terapia anticoagulante come un sanguinamento in atto, disturbi dell'emostasi, ipertensione grave non controllata e recenti interventi chirurgici, anche se gran parte di tali controindicazioni sono relative nei soggetti con EP accertata.

La terapia iniziale consiste in una scoagulazione intensiva con eparina, ad esempio bolo e.v. di UFH (usualmente 5000-10 000 UI), seguita da un'infusione e.v. continua. La velocità di infusione viene rapportata al peso corporeo sulla base di nomogrammi esistenti (Tab. VIII)<sup>288</sup>, ma non dovrebbe mai essere < 1250 UI/ora. È stato dimostrato che con velocità di infusione iniziali più elevate si raggiunge più rapidamente il livello anticoagulante terapeutico<sup>289</sup>, ma non vi sono prove che dimostrino con sicurezza un più alto numero di

**Tabella VIII.** Nomogramma in funzione del peso.

Dose iniziale	Bolo di 80 UI/kg, quindi infusione di 18 UI/kg/ora
aPTT < 35 s (1.2 × la media normale)	Bolo di 80 UI/kg, quindi aumentare la velocità di infusione di 4 UI/kg/ora
aPTT 35-45 s (1.2-1.5 × la media normale)	Bolo di 40 UI/kg, quindi aumentare la velocità di infusione di 2 UI/kg/ora
aPTT 46-70 s (1.5-2.3 × la media normale)	Nessuna modificazione
aPTT 71-90 s (2.3-3.0 × la media normale)	Diminuire la velocità di infusione di 2 UI/kg/ora
aPTT > 90 s (3 × la media normale)	Fermare l'infusione per 1 ora, quindi diminuire la velocità di infusione di 3 UI/kg/ora

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivato. Da Raschke et al.<sup>288</sup>, modificata.

recidive nei pazienti trattati con dosi insufficienti di anticoagulanti, sempre che la velocità di infusione sia > 1250 UI/ora. La velocità di infusione dovrebbe tener conto del grado di scoagulazione indicato dall'aPTT (aPTT ottimale: rapporto aPTT paziente/controllo tra 1.5 e 2.5). Il primo dosaggio dell'aPTT dovrebbe essere eseguito 4-6 ore dopo l'inizio dell'infusione di eparina. A causa della variabilità dei dosaggi dell'aPTT con differenti reagenti, si raccomanda che ogni laboratorio determini i valori del rapporto di aPTT con i reattivi utilizzati. I valori dovrebbero corrispondere ad un'attività anti-Xa dosata con il metodo amidolitico variabile da 0.3 a 0.6 UI (questi valori corrispondono a 0.20-0.40 UI ottenuti con il test al solfato di protamina)<sup>286</sup>. In circostanze particolari, come in caso di resistenza della risposta ad una determinata dose di eparina in termini di rapporto aPTT, può essere necessario il dosaggio dell'anti-Xa<sup>290</sup>. In questo particolare gruppo di pazienti il fenomeno potrebbe essere messo in rapporto con un'aumentata affinità dell'eparina per alcune proteine plasmatiche, la cui concentrazione può essere aumentata<sup>291</sup>. Alternativamente si può ricorrere alle LMWH, che hanno meno tendenza a legarsi alle proteine plasmatiche.

È opinione comune che vi sia un rapporto tra un aPTT aumentato e il rischio di sanguinamento. Tutti gli esperti, comunque, riconoscono che il sanguinamento è un'evenienza infrequente durante terapia eparinica, a meno che non siano state eseguite alcune manovre cruente o siano presenti lesioni locali o disturbi emocoagulativi. Lo stesso dicasi per le LMWH. Gli studi sui rapporti tra eccessivo allungamento dell'aPTT e complicanze emorragiche non portano comunque a conclusioni definitive<sup>292,293</sup>.

Il monitoraggio del conteggio piastrinico è importante, dal momento che la trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT) costituisce un effetto collaterale raro, ma potenzialmente letale. Sono state descritte due forme di HIT: la prima precoce, benigna e reversibile durante il trattamento, è dovuta ad un meccanismo non immunologico. La seconda è associata paradossalmente a complicanze trombotiche arteriose e venose che abitualmente si manifestano dopo 5-15 giorni di trattamento. Un improvviso, inspiegato calo delle piastrine al di sotto di  $100 \times 10^9/l$  o una spiccata diminuzione > 30% sono segnali di allarme importanti. La sospensione della terapia eparinica determina il progressivo aumento delle piastrine in meno di 10 giorni. Durante il trattamento, dunque, il numero di piastrine dovrebbe essere controllato a giorni alterni.

La frequenza di HIT è maggiore con l'UFH che con le LMWH<sup>294</sup>. Nella terapia profilattica dei pazienti sottoposti a sostituzione con protesi d'anca, la frequenza di HIT è risultata circa dell'1%. La diagnosi di HIT è difficile a causa della mancanza di criteri di riferimento sicuri e di esami di laboratorio di routine. Il test di riferimento è basato sul rilascio di serotonina. Il test di Fratantoni è un test di aggregazione piastrinica, che ri-

chiede una standardizzazione molto ben definita. Più recentemente si è reso disponibile un test con ELISA, che rivela la presenza di anticorpi antieparina diretti contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. Tale metodica, sebbene non sostituisca gli altri esami sopracitati, sta acquisendo un importante ruolo complementare. La concordanza tra i test di aggregazione piastrinica e la nuova metodica ELISA è solo dell'80% circa.

La sicurezza e l'efficacia delle LMWH nel trattamento dell'EP non massiva sono state confrontate con l'UFH in due ampi studi clinici recenti, controllati e randomizzati<sup>266,267</sup>. È stato dimostrato in 612 pazienti che la tinzaparina (una singola iniezione s.c. giornaliera) è efficace e sicura quanto l'UFH<sup>266</sup>. Tra i 1021 soggetti con VTE accertata, arruolati nello studio COLUMBUS, 271 presentavano un'EP clinicamente manifesta<sup>267</sup>. Questi pazienti furono trattati con reviparina (2 iniezioni s.c. al dì) o, alternativamente, con UFH convenzionale. Non vennero osservate tra i due gruppi differenze per quanto riguarda la percentuale di recidive, sanguinamenti e decessi.

L'utilizzo di LMWH può accorciare il periodo di degenza ospedaliera e migliorare la qualità di vita del paziente. È però essenziale ricorrere alla stessa dose di quella utilizzata negli studi sopracitati e cioè 175 anti-Xa/kg di tinzaparina 1 volta al giorno s.c. o 85 anti-Xa UI/kg 2 volte al dì s.c. per la reviparina, con la raccomandazione di non estrapolare la dose di un preparato di LMWH ad un altro. Comunque, poiché la tinzaparina e la reviparina presentano dei rapporti di attività anti-Xa/anti-IIa estremamente differenti, è possibile trattare l'EP con altre LMWH, a condizione che siano state dimostrate la loro efficacia e sicurezza nella terapia della TVP e che le normative locali permettano il loro utilizzo per tale tipo di trattamento. Non è necessario alcun monitoraggio di laboratorio ad eccezione della verifica di un conteggio piastrinico prima dell'inizio della terapia, in quinta giornata e, successivamente, ogni 2-3 giorni se il trattamento viene protratto. Poiché la clearance renale delle LMWH è importante, è stata prospettata la necessità del monitoraggio dell'attività anti-Xa negli anziani e nei casi di insufficienza renale cronica; tuttavia il problema rimane controverso. Sebbene recenti osservazioni abbiano dimostrato che la terapia sottocutanea con LMWH a domicilio è efficace e sicura in pazienti con TVP selezionati<sup>295-298</sup>, il trattamento ambulatoriale dell'EP non può essere ancora raccomandato, in attesa di ulteriori studi clinici. Infine, in mancanza di documentazioni cliniche, le LMWH non sono indicate in caso di EP massiva.

Se l'EP si manifesta in fase postoperatoria, la terapia eparinica non dovrebbe essere istituita se non dopo 12-24 ore in caso di intervento chirurgico maggiore. Inoltre, il trattamento dovrebbe essere ulteriormente procrastinato in caso di sanguinamento in sede di intervento<sup>299</sup>. In questi casi è opportuno non somministrare il bolo di eparina ed iniziare l'infusione ad un dosaggio

moderatamente più basso di quello convenzionale. L'aPTT dovrebbe essere controllato ogni 4 ore dall'inizio del trattamento e sono opportune una rigorosa sorveglianza della sede dell'intervento chirurgico ed un'adeguata supervisione clinica. Se esiste un elevato rischio di emorragia, si dovrebbe prendere in considerazione il posizionamento (temporaneo) di un filtro venoso cavale.

L'eparina può essere somministrata in gravidanza, dato che non attraversa la barriera placentare e non è dannosa per il feto. Durante la gravidanza è relativamente frequente una resistenza all'eparina e dovrebbe essere preso in considerazione un aumento del dosaggio. L'UFH s.c. viene generalmente utilizzata dopo una fase iniziale di trattamento per infusione endovenosa. Il dosaggio viene regolato sulla base dell'aPTT o, in alcuni casi, in funzione dell'anti-Xa<sup>38</sup>. La terapia eparinica nelle donne gravide con EP dovrebbe essere prolungata per almeno 6 settimane dopo il parto. L'UFH è somministrata 2 volte al dì s.c., tenendo conto dell'aPTT ottenuto su campioni di sangue prelevati 6 ore dopo l'iniezione sottocutanea. Le LMWH sono state somministrate in donne gravide con TVP, ma sono disponibili solo informazioni limitate circa il loro uso nell'EP<sup>300</sup>. Dopo il parto il passaggio agli anticoagulanti orali può essere considerato anche in madri che allattano al seno, dal momento che nel latte materno non sono state rinvenute tracce di anticoagulante orale, specialmente quando viene utilizzato il warfarin. La terapia a lungo termine con eparina espone al rischio di osteoporosi precoce.

La percentuale di recidive di VTE è aumentata nei soggetti con neoplasia, per i quali può essere indicato un trattamento a lungo termine. Le LMWH possono essere impiegate agli stessi dosaggi usati nei pazienti con TVP. Sebbene non esista alcuna raccomandazione chiara, dovrebbe essere preso in considerazione il controllo dell'anti-Xa. Alcuni autori ritengono che le eparine siano più efficaci degli anticoagulanti orali nella prevenzione secondaria della VTE nei soggetti neoplastici. La terapia a lungo termine con le LMWH è stata suggerita nei pazienti con neoplasie metastatizzate, poiché gli anticoagulanti orali da soli possono fallire nella prevenzione delle recidive di VTE<sup>301</sup>.

La gestione della trombosi nei portatori di sindrome da anticorpi antifosfolipidi può essere difficile, perché tale sindrome è spesso associata a fattori anticoagulanti circolanti che allungano l'aPTT. In questi pazienti il dosaggio dell'anti-Xa sembra preferibile all'aPTT nel monitoraggio di laboratorio, dal momento che non è influenzato da questi fattori anticoagulanti circolanti, se misurato con il metodo amidolitico<sup>302,303</sup>.

L'uso dell'UFH e delle LMWH è controindicato in pazienti con HIT, ma iniziare una terapia anticoagulante orale senza un altro trattamento anticoagulante rapidamente attivo può essere rischioso<sup>304,305</sup>. Diversi trattamenti sono stati utilizzati in questi casi. Essi includono il danaparoido sodico (una preparazione di eparinoidi,

contenente principalmente eparan-solfato e dermatan-solfato), la r-irudina e l'argatroban, un agente chimico antitrombotico<sup>306,307</sup>. Il ricorso alla r-irudina è riservato ai pazienti con HIT che presentano un nuovo episodio trombotico o un aggravamento delle condizioni cliniche secondario all'EP. Il suo monitoraggio richiede ripetute misurazioni dell'aPTT. Lo stesso dicasi per il danaparoido sodico, che ha una lunga emivita e potenziali effetti di accumulo. La dose raccomandata è di 750 anti-Xa UI somministrato 2 volte al giorno per via sottocutanea, anche se in alcuni soggetti può essere utilizzata la via endovenosa. Per controllare questi pazienti viene comunemente richiesto il dosaggio dell'anti-Xa.

Gli anticoagulanti orali comunemente utilizzati in Europa sono il warfarin sodico, l'acenocumarolo ed il fluindione (il warfarin è l'agente più usato in clinica). Essi sono ben assorbiti nell'intestino e sono trasportati nel plasma prevalentemente legati all'albumina (97-99%). Il loro metabolismo è epatico e sono escreti in forma idrosilata nelle urine. L'emivita plasmatica è di circa 42 ore per il warfarin, 9 ore per l'acenocumarolo e 31 ore per il fluindione. L'emivita del farmaco è importante, perché una lunga emivita si associa a minori fluttuazioni del livello di coagulazione. Gli anticoagulanti orali inibiscono nel fegato la sintesi, vitamina K-dipendente, di quattro proteine della coagulazione (i fattori II, VII, IX, X) e limitano il processo di carbosilazione delle proteine C e S (proteine anticoagulanti), con conseguente diminuzione della loro attività<sup>308</sup>.

Nei pazienti che richiedono una terapia anticoagulante a lungo termine, bisogna embricare l'eparina con l'anticoagulante orale. Nella maggior parte dei pazienti si raccomanda di iniziare la terapia anticoagulante orale in prima o seconda giornata del trattamento con eparina. La posologia iniziale dovrebbe essere quella che si prevede per il mantenimento e cioè 5 mg/die per il warfarin, 3 mg/die per l'acenocumarolo e 20 mg/die per il fluindione. I successivi aggiustamenti posologici vanno fatti sulla base dell'international normalized ratio (INR). Una dose di carico dell'anticoagulante orale non serve ad ottenere un INR in ambito terapeutico (2.0-3.0) più rapidamente rispetto alla dose di mantenimento<sup>309</sup>. Questo può essere anche pericoloso perché si induce un temporaneo stato ipercoagulabile dovuto all'emivita delle proteine C e S più breve rispetto ai fattori della coagulazione (II, VII, IX, X). Perciò, il concomitante trattamento con eparina va mantenuto per 4-5 giorni fintantoché non è stato ottenuto un INR nei limiti terapeutici per almeno 2 giorni consecutivi<sup>287,310,311</sup>.

Il monitoraggio dell'INR viene comunemente eseguito giornalmente fino al raggiungimento dei valori terapeutici, quindi 2 o 3 volte alla settimana per le prime 2 settimane e poi settimanalmente o meno frequentemente a seconda della stabilità del valore di INR<sup>308</sup>. Nel corso della terapia a lungo termine, la frequenza dei controlli può essere ridotta fino a 4 settimane.

Il grado di scoagulazione va regolato sulla base del quadro clinico. I risultati di molti studi indicano che una terapia efficace nella VTE si ottiene con un valore di INR compreso tra 2.0 e 3.0<sup>266,267,312</sup>. Con INR tra 3.0 e 4.5, infatti, l'incidenza di recidive di VTE non è diminuita mentre le complicanze emorragiche si manifestano con una frequenza 4 volte maggiore<sup>312</sup>.

La durata della scoagulazione dipende dal tipo di tromboembolia e dalla presenza di fattori di rischio permanenti. Il rischio di recidive di VTE è minore nei pazienti con fattori di rischio reversibili o temporanei (ad esempio una trombosi secondaria ad intervento chirurgico o trauma), rispetto a coloro che presentano fattori di rischio permanenti (ad esempio neoplasia) o con VTE idiopatica<sup>313,314</sup>. In uno studio controllato che ha affrontato il problema della durata, è stato osservato che un periodo di 12 settimane era migliore rispetto alle 4 settimane, specialmente nei pazienti "internistici"<sup>315</sup>. In un altro studio i soggetti con un primo episodio di VTE vennero trattati per 6 settimane o 6 mesi<sup>316</sup>. L'incidenza di recidive durante i 2 anni di follow-up fu più elevata (18.1%) nel gruppo trattato per 6 settimane rispetto a coloro che ricevettero l'anticoagulante per 6 mesi (9.5%). Anche studi recenti dimostrano il beneficio di un prolungato periodo di trattamento (6 mesi) con una diminuzione delle recidive, particolarmente nei soggetti con VTE idiopatica<sup>317</sup>. Nel caso di pazienti con VTE ricorrenti, uno studio recente, che ha confrontato un periodo di trattamento anticoagulante di 6 mesi rispetto ad uno superiore a 2 anni, ha evidenziato una ridotta percentuale di recidive nei soggetti a trattamento di durata indefinita, specialmente se l'episodio era di natura idiopatica<sup>318</sup>. In conclusione, la bassa incidenza di VTE ricorrenti nei soggetti con fattori di rischio temporanei suggerisce che 3-6 mesi di terapia possano essere appropriati, mentre un trattamento anticoagulante orale a lungo termine (6 mesi) dovrebbe essere preso in considerazione nei soggetti senza fattori di rischio dopo il primo episodio. Per contro, è consigliabile mantenere una terapia anticoagulante a tempo indefinito nei pazienti con VTE in presenza di malattia neoplastica attiva o con episodi ricorrenti. Per verificare queste raccomandazioni e fornire ulteriori informazioni in questi casi sono attualmente in corso diversi trial clinici.

La più comune complicanza della terapia anticoagulante è l'emorragia, il cui rischio è correlato all'intensità della scoagulazione. Vi sono sufficienti elementi a dimostrare che il sanguinamento è più frequente con INR > 3.0<sup>312,319</sup>, e analisi multivariate su coorti suggeriscono che il rischio viene influenzato da malattie di base e dall'età<sup>292</sup>. Le complicanze emorragiche tendono a manifestarsi precocemente dopo l'istituzione della terapia e possono smascherare una patologia come un tumore renale, una neoplasia, un'ulcera gastrointestinale, oppure un aneurisma cerebrale<sup>319</sup>.

L'effetto dell'anticoagulante orale può essere corretto sia sospendendo la terapia sia somministrando vi-

tamina K (1-2 mg) per via orale o parenterale. Se il paziente ha un sanguinamento importante la rapida neutralizzazione dell'azione anticoagulante può essere ottenuta con l'infusione e.v. di vitamina K e di plasma fresco o di complesso protrombinico concentrato<sup>320</sup>.

Al di là del rischio emorragico, il più grave effetto collaterale della terapia anticoagulante orale è la necrosi cutanea, che si manifesta nella prima settimana di trattamento. Questa complicanza è stata messa in rapporto con la presenza di deficit di proteina C<sup>321</sup>, di proteina S<sup>322</sup> o di neoplasie<sup>323</sup>.

Dal momento che attraversano la placenta e sono responsabili di aborto ed embriopatie durante il primo trimestre<sup>324</sup>, gli anticoagulanti orali dovrebbero essere sostituiti con l'eparina nei primi 3 mesi di gravidanza, come pure nelle ultime 6 settimane a causa del rischio di sanguinamento. In altre parole, il trattamento di scelta a lungo termine nella donna gravida è la terapia con l'UFH o le LMWH per via sottocutanea regolata sulla base del peso<sup>325</sup>.

**Riassunto.** I pazienti con EP dovrebbero essere trattati con UFH per via endovenosa, con una posologia regolata sulla base del peso corporeo, mantenendo un'aPTT di 1.5 e 2.5 volte i valori di controllo (attività anti-Xa 0.3-0.6 UI).

Le LMWH possono essere usate nei soggetti con EP sintomatiche non massive.

Il trattamento anticoagulante orale dovrebbe essere iniziato nei primi 3 giorni con una sovrapposizione alla terapia eparinica di almeno 4-5 giorni. L'eparina può essere sospesa quando l'INR è entro limiti terapeutici (2.0-3.0) per almeno 2 giorni consecutivi.

I pazienti con un primo episodio di EP dovrebbero essere trattati per almeno 3 mesi se presentano fattori di rischio reversibili o per 6 mesi se l'origine della VTE è idiopatica.

L'anticoagulante orale dovrebbe essere continuato per un periodo di tempo più lungo, possibilmente indefinito, nei pazienti con VTE ricorrente o con fattori di rischio irreversibili, come la presenza di neoplasie.

**I filtri venosi.** L'interruzione della vena cava inferiore per prevenire l'EP è stata correntemente eseguita per via percutanea a partire dai primi anni '80<sup>326</sup>. L'approccio percutaneo permette di eseguire l'intervento con facilità, cosicché l'utilizzo di filtri è aumentato notevolmente nel corso degli anni<sup>327</sup>. Recentemente è stato realizzato un nuovo filtro temporaneo, che ha lo scopo di prevenire l'EP in pazienti ad alto rischio per un breve periodo di tempo<sup>328,329</sup>.

Negli ultimi 15 anni sono stati costruiti molti dispositivi, il cui scopo è quello di trattenere l'embolo e mantenere la pervietà della vena cava inferiore. I quattro più utilizzati sono: il Titanium Greenfield<sup>330</sup>, il LGM/Venatech<sup>331</sup>, il Simon Nitino<sup>332</sup> e il filtro "Bird's nest"<sup>333</sup>. Non ci sono comunque ampi studi comparativi per determinare quale di essi sia il più efficace nella prevenzione

dell'EP. Il Greenfield si è dimostrato sicuro nella posizione soprarenale e la bassa percentuale di occlusioni potrebbe costituire un valido argomento per utilizzarlo nella profilassi dell'EP delle giovani donne<sup>334,335</sup>. Quando il diametro della vena cava inferiore è > 30 mm, è indicato, invece, il filtro Bird's nest. Tutti questi filtri, nondimeno, possono dare complicanze<sup>336</sup>: la penetrazione nella parete della vena cava inferiore e la dislocazione caudale sono stati notati con i Greenfield e, in un caso, con il filtro LGM/Venatech. Le complicanze nel punto di accesso, come TVP od ematomi, dovrebbero, invece, essere state ridotte dall'uso di introduttori con diametri inferiori e dalla scelta della giugulare come accesso venoso.

*Prevenzione dell'embolia polmonare.* Le recidive di EP e la morte non sono frequenti dopo l'interruzione della vena cava inferiore, ma l'efficacia dei filtri è difficile da determinare perché in molti studi il follow-up è incompleto, non sistematico e, spesso, non ha previsto esami oggettivi per l'EP. In un gruppo di studi, l'incidenza di EP riportata è del 2.4% (26/1094 pazienti) con i filtri Greenfield e del 2.9% (42/1428) con i modelli più recenti<sup>337,338</sup>. Nell'unico studio randomizzato (PREPIC), 400 soggetti con TVP (con o senza EP) furono trattati solo con anticoagulanti (eparina standard contro LMWH più anticoagulante orale) o con anticoagulanti più filtro cavale<sup>339</sup>. Durante i primi 12 giorni, la percentuale di EP fu dell'1.1% nel gruppo "filtro cavale" rispetto al 4.8% del gruppo trattato con soli anticoagulanti ( $p = 0.03$ ). Tuttavia, durante i 2 anni successivi di follow-up la differenza divenne non significativa: 3.4% rispetto a 6.3% ( $p = 0.16$ ). Sebbene non vi siano state differenze in termini di mortalità totale nei primi 12 giorni (2.5% in ogni gruppo), 4 delle 5 morti del gruppo "senza filtro" furono dovute ad EP, contro nessuna delle 5 riportate nel gruppo trattato con "filtro cavale".

*Occlusione della vena cava inferiore e trombosi venose profonde recidivanti.* L'occlusione del filtro può essere dovuta al suo potenziale trombogenico o alla sua efficacia contro la migrazione del coagulo. In studi di valutazione della pervietà con i filtri Greenfield, un'ostruzione fu osservata in 5 casi su 81 (6.2%), mentre con i nuovi modelli è stata riportata un'incidenza di trombosi della vena cava inferiore maggiore, pari a 30 casi su 272 (11%)<sup>337</sup>. Recentemente, un'indagine di follow-up a lungo termine (6 anni), ha dimostrato che il 30% dei filtri LGM/Venatech erano occlusi<sup>338</sup>. Nel PREPIC, le recidive di TVP a 2 anni erano significativamente più elevate con i filtri (21%) rispetto al trattamento convenzionale senza filtro (12%)<sup>339</sup> e, dopo un follow-up di 6 anni, il 59% dei pazienti presentava segni clinici di insufficienza venosa.

*Trattamento anticoagulante associato ai filtri cavali.* La terapia anticoagulante fatta seguire all'impianto del filtro, se non controindicata, potrebbe essere utile nel prevenire le recidive di TVP, l'occlusione della vena ca-

va inferiore e le TVP in sede di inserzione. A questo proposito non ci sono studi randomizzati, ma in un'analisi di soggetti portatori di filtri Greenfield, senza controindicazioni alla terapia anticoagulante, la percentuale di occlusione fu del 15%<sup>340</sup>, mentre in due altri studi con nuovi filtri associati alla terapia anticoagulante l'incidenza di occlusioni fu solo dell'8%<sup>341,342</sup>. In conclusione, il trattamento anticoagulante a lungo termine, se non è controindicato, dovrebbe essere raccomandato mantenendo un INR tra 2.0 e 3.0.

*Indicazioni all'interruzione della vena cava inferiore.* Le tre indicazioni principali all'utilizzo dei filtri cavali sono: quella di prevenire l'EP nei pazienti con TVP o EP che non possono essere scoagulati, o che hanno presentato un'EP o una VTE ricorrente nonostante un adeguato trattamento anticoagulante, oppure dopo embolectomia polmonare chirurgica. Dal momento che l'intervento è relativamente semplice, si è ricorso al filtro cavale per la prevenzione dell'EP anche in altre situazioni, ad esempio in presenza di un trombo libero flutuante. In una casistica recente, tuttavia, la percentuale di recidive di EP sotto adeguato trattamento anticoagulante è stata del 3.3% contro il 3.7% in caso di trombo occludente; tale indicazione pertanto sembra non essere più valida<sup>65</sup>. Sono state consigliate anche altre indicazioni profilattiche: in situazioni ad alto rischio prima di un intervento di chirurgia ortopedica in soggetti anziani con anamnesi positiva per VTE<sup>343</sup> e in pazienti con minima riserva cardiopolmonare e/o ipertensione polmonare; prima della trombolisi in caso di TVP prossimali o EP massive<sup>328</sup>. L'inserimento sistematico di un filtro cavale è stato suggerito anche in pazienti traumatizzati con lesioni al capo o alla colonna<sup>344,345</sup>. Tuttavia i rischi ed i benefici di queste indicazioni profilattiche debbono ancora essere confrontati con quelli di una prevenzione con le LMWH. Inoltre, in tali situazioni caratterizzate da un rischio di breve durata (ad esempio dopo frattura del bacino o chirurgia dell'anca) l'uso di filtri cavali temporanei dovrebbe essere particolarmente vantaggioso, ma al momento non disponiamo né di modelli ideali, né di studi adeguati<sup>329,346</sup>.

*Riassunto.* I filtri cavali sono indicati per prevenire l'EP in pazienti o con controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante o che hanno avuto una VTE ricorrente nonostante un adeguato trattamento anticoagulante.

I filtri cavali sono probabilmente indicati dopo embolectomia chirurgica.

I filtri cavali temporanei richiedono ulteriori studi che ne convalidino l'uso.

## Problemi specifici

**Diagnosi e trattamento dell'embolia polmonare in gravidanza.** L'EP costituisce una causa di morte non frequente ma importante<sup>347,348</sup> per la donna in gravi-

danza. Ciò pone alcuni problemi specifici a causa delle considerazioni circa la sicurezza per il feto delle indagini diagnostiche da eseguire sulla madre, in particolare quando si debbano utilizzare radiazioni ionizzanti. Esiste poi una certa confusione per quanto riguarda gli effetti delle terapie sullo stato di salute del feto. Non disponiamo di dati recenti sull'incidenza della TVP e dell'EP durante la gravidanza. Nei tradizionali studi venografici, l'incidenza della TVP era approssimativamente dello 0.5 per 1000<sup>349,350</sup>; il rischio di TVP aumentava di circa 4 volte nel periodo *post-partum* e di 20 volte dopo un parto cesareo. L'incidenza di EP varia, invece, tra l'1 per 1000 e l'1 per 3000 parti<sup>351,352</sup> e l'EP rappresenta la causa principale di morte materna durante la gravidanza nei paesi sviluppati<sup>347,348</sup>. L'aumentato rischio di VTE durante la gravidanza è dovuto ad un complesso di modificazioni ormonali, meccaniche ed ematochimiche. In gravidanza è stata documentata una riduzione del flusso sanguigno venoso femorale<sup>353,354</sup>, secondaria alla compressione meccanica delle vene iliaiche da parte dell'utero aumentato di dimensione, cui si associa un diminuito tono venoso in risposta alle modificazioni ormonali. L'effetto appare più marcato nelle vene dell'arto sinistro dove è più frequente la comparsa di TVP<sup>355</sup>. Inoltre, i fattori della coagulazione II, VII e X aumentano nel terzo trimestre, mentre calano sia i tassi della proteina S, un inibitore della coagulazione, sia l'attività fibrinolitica plasmatica<sup>38</sup>. In definitiva, la gravidanza è caratterizzata da uno stato ipercoagulativo e l'emostasi ritorna alla normalità 2 settimane dopo il parto.

Le caratteristiche cliniche dell'EP non differiscono nella donna gravida rispetto alla non gravida e una recente rassegna riporta che il 90% di donne gravide con EP presenta dispnea e tachipnea<sup>356</sup>. L'assenza di questi sintomi, dunque, esclude un'EP nella maggior parte dei casi. Le donne gravide, tuttavia, riferiscono spesso "mancanza di fiato" e tale sintomo dovrebbe essere interpretato con cautela, specialmente quando isolato e non è né importante né improvviso. I test diagnostici di base (Rx del torace, emogasanalisi ed elettrocardiogramma) presentano le medesime limitazioni che nelle donne non gravide. La  $P_aO_2$  è normale in gravidanza. Tuttavia il sangue arterioso dovrebbe essere prelevato in posizione eretta, perché la  $P_aO_2$  può essere fino a 2 kPa più bassa nella posizione supina durante il terzo trimestre<sup>357</sup>.

La quantità di radiazioni assorbite dal feto per i diversi esami diagnostici è riassunta nella tabella IX<sup>358,359</sup>. Una singola radiografia del torace materno corrisponde a meno di 10  $\mu$ Gy, una quantità trascurabile rispetto ai 50 000  $\mu$ Gy, che rappresentano il limite superiore considerato pericoloso per il feto<sup>358</sup>. Le radiazioni assorbite in caso di una scintigrafia polmonare variano tra 10 e 350  $\mu$ Gy e la dose iniettata, in caso di gravidanza, può essere ulteriormente ridotta<sup>38</sup>. Le puerpere non dovrebbero allattare al seno per 15 ore dopo l'esecuzione della scintigrafia, perché una quan-

**Tabella IX.** Stima delle radiazioni assorbite dal feto nelle indagini diagnostiche per l'embolia polmonare<sup>358,359</sup>.

Esame	Radiazioni stimate ( $\mu$ Gy)
Rx-torace	< 10
Scintigrafia polmonare perfusoria con macroaggregati di albumina marcata con tecnezio-99m (1-2 mCi)	60-120
Scintigrafia polmonare ventilatoria	
Con tecnezio-99m sulfur colloid	10-50
Con tecnezio-99m pentetate	70-350
Con xenon-133	40-190
Angiografia polmonare per via femorale	2210-3740
Angiografia polmonare per via brachiale	< 500
TC spirale (aumenta con l'età gestazionale)	13-300

TC = tomografia computerizzata.

tà non trascurabile di 99m-Tc viene secreta nel latte materno<sup>356</sup>. La scintigrafia ventilatoria probabilmente aggiunge poco in termini di precisione diagnostica in caso di giovani donne sane; comunque, anche se venisse utilizzata, determinerebbe un aumento dell'irradiazione di solo 40-190  $\mu$ Gy<sup>358</sup>. Le radiazioni assorbite in caso di angiografia polmonare sono significativamente maggiori (2210-3740  $\mu$ Gy), sebbene ancora molto al di sotto dei 50 000  $\mu$ Gy e con la possibilità di un'ulteriore riduzione con la via di accesso brachiale. Anche la TC spirale eroga una dose non trascurabile di radiazioni, che sono però tutte dirette al torace. Osservazioni recenti dimostrano che, a seconda dell'età fetale, la dose cui il feto è esposto varia tra 13  $\mu$ Gy (12 settimane) e 300  $\mu$ Gy (a termine); da questo punto di vista la TC spirale è quindi considerata sicura<sup>359</sup>. Nonostante il fatto che tutti questi valori siano inferiori alla soglia della pericolosità, è comunque preferibile utilizzare meno radiazioni possibile e ricorrere ad altri metodi diagnostici.

Come nelle donne non gravide, il dosaggio del D-dimero dovrebbe essere il primo esame in caso di sospetta EP, anche se la concentrazione plasmatica aumenta fisiologicamente durante la gravidanza<sup>360</sup>. Ne consegue che la percentuale di pazienti gravide in cui il riscontro di normali valori di D-dimero può escludere l'EP è più bassa che nei pazienti che giungono abitualmente al Pronto Soccorso. Nei pazienti con valori alterati di D-dimero, dovrebbe essere eseguita un'indagine del distretto venoso degli arti inferiori mediante US con compressione. Gli stessi criteri diagnostici si applicano alle donne gravide e il riscontro di una TVP è sufficiente per istituire una terapia anti-coagulante. La scintigrafia polmonare dovrebbe essere eseguita solo nei casi con valori elevati di D-dimero e normale US o qualora questi esami non siano di-

sponibili. I soggetti con scintigrafie polmonari non probative e bassa probabilità clinica di EP possono essere dimessi senza terapia anticoagulante. Infine, molti esperti concordano sul fatto che i disagi di un prolungato trattamento anticoagulante in gravidanza, quando la diagnosi di EP non è certa, sono maggiori di quelli derivanti dall'angiografia.

Il trattamento dell'EP in gravidanza si basa principalmente sull'eparina (sia UFH che LMWH) dal momento che essa non attraversa la barriera placentare e non viene rinvenuta in quantità significative nel latte materno<sup>361</sup>. L'UFH costituisce ancora il trattamento standard perché vi sono scarse informazioni sull'uso delle LMWH nel trattamento della VTE in gravidanza. Dopo una fase iniziale di terapia e.v. per 5-10 giorni, alla dose necessaria per mantenere un'aPTT tra 1.5 e 2.5 volte il valore di controllo, l'UFH può essere somministrata 2 volte al giorno s.c., mantenendo l'aPTT entro i medesimi valori. Il sangue dovrebbe essere prelevato 6 ore dopo l'iniezione s.c. e la terapia eparinica dovrebbe essere mantenuta per l'intero periodo di gravidanza. Dopo il parto il warfarin può sostituire l'eparina. Il trattamento anticoagulante dovrebbe essere somministrato fino alla sesta settimana *post-partum* o fino a 3 mesi dopo un'EP acuta, se si è al di là di 6 settimane. La terapia può essere fatta con anticoagulanti orali anche nelle madri che allattano al seno. I vantaggi delle LMWH nel trattamento della VTE in gravidanza sono ovvi: non è richiesto monitoraggio, vi è un minor rischio di osteoporosi e di HIT<sup>362</sup>. Tuttavia, le esperienze pubblicate sono ancora limitate<sup>325,363</sup>. Il dosaggio delle LMWH dovrebbe essere 200 UI/kg in monosomministrazione giornaliera o 100 UI/kg 2 volte al dì.

Gli antagonisti della vitamina K attraversano la placenta e il warfarin può dare nel primo trimestre una caratteristica embriopatia<sup>364,365</sup>. La sua somministrazione nel terzo trimestre, inoltre, può dar luogo ad emorragie fetali e neonatali e alla rottura della placenta<sup>366</sup>. Sebbene la somministrazione di warfarin in ogni trimestre della gravidanza possa causare anche anomalie del sistema nervoso centrale, questo rischio è molto basso. Ne deriva che alle donne gravide che manifestino un'EP nel primo trimestre, alcuni esperti raccomandano di usare con cautela il warfarin durante il secondo trimestre (analogamente a quanto si fa spesso nelle donne gravide con protesi valvolari cardiache meccaniche)<sup>38</sup>, a condizione che vi sia un consenso informato.

Per la gestione del travaglio e del parto, sono stati proposti numerosi schemi, nessuno dei quali è stato confrontato in studi clinici. La somministrazione di eparina s.c. dovrebbe essere interrotta alla comparsa delle prime contrazioni<sup>38</sup>. Alcuni sostengono anche che il travaglio dovrebbe essere programmato in maniera da sospendere l'eparina 24 ore prima<sup>367</sup>. Si discute se debbano essere somministrate piccole dosi di UFH per via endovenosa (5000 UI ogni 12 ore)<sup>368</sup>. Infine, un tratta-

mento endovenoso con eparina durante il *peri-partum* dovrebbe essere somministrato alle donne che hanno avuto un'EP nei 3 mesi precedenti, sospendendo l'infusione 4-6 ore prima del momento previsto per il parto<sup>369</sup>. Controverso è anche il ricorso all'anestesia epidurale nelle pazienti che hanno ricevuto l'ultima dose di eparina (UFH o LMWH) nelle 12-24 ore precedenti, anche se il rischio di un ematoma epidurale è probabilmente molto basso.

Sono state pubblicate segnalazioni relative a 36 donne gravide, un terzo delle quali con EP massiva, trattate con agenti trombolitici<sup>370</sup>. Il farmaco più frequentemente utilizzato è stata la streptochinasi; questo farmaco (e probabilmente anche gli altri trombolitici) non attraversa la barriera placentare. Nella madre, comunque, il sanguinamento, specialmente del tratto genitale e spesso importante, è stato il principale effetto collaterale e l'incidenza totale di emorragia è stata di circa l'8%. Questo rischio non sembra irragionevole se confrontato con quello di un'EP massiva trattata solo con eparina. Al momento del parto, il trombolitico non dovrebbe essere utilizzato a meno che non vi sia un evidente pericolo di vita e non sia possibile ricorrere subito all'embolectomia chirurgica. Le indicazioni per l'impianto di filtri cavali in gravidanza sono simili a quelle che valgono per le donne non gravide.

**Riassunto.** In gravidanza si impone una diagnosi accurata di EP, dal momento che questa richiede un trattamento prolungato con eparina.

Tutti i presidi diagnostici, comprese la TC e l'angiografia, possono essere usati senza un significativo rischio per il feto.

Le indicazioni alla terapia anticoagulante sono le stesse delle donne non gravide.

I cumarinici sono formalmente controindicati durante il primo trimestre e le ultime 6 settimane di gravidanza.

La terapia a lungo termine con UFH dovrebbe essere attuata per via sottocutanea.

Le LMWH sono ragionevolmente sicure in gravidanza.

## Appendice 1

### ESC Task Force on Pulmonary Embolism

#### Core Writing Group:

- Edwin J.R. van Beek, MD, PhD, FRCR, Section of Academic Radiology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK (Editor)
- Bernard Charbonnier, MD, FESC, Department of Cardiology, University Hospital Trousseau, Tours, Francia
- Guy Meyer, MD, Respiratory and Intensive Care, Hôpital Laennec, Paris, Francia
- Mario Morpurgo, MD, FESC, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano
- Antonio Palla, MD, Dipartimento Cardio Toracico, Università degli Studi, Pisa

- Arnaud Perrier, MD, PhD, Medical Clinics 1 and 2, Department of Internal Medicine, Geneva, University Hospital, Geneva, Svizzera
- Adam Torbicki, MD, FESC, Department of Chest Medicine, Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warszawa, Polonia (Chair)

*Members:*

- Nazzareno Galiè, MD, FESC, Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bologna
- Gunter Görge, MD, FESC, Department of Cardiology, Lung Disease, Angiology, and Intensive Care Khnikum Saarbrücken, University of Saarland, Saarbrücken, Germania
- Christian J. Herold, MD, Department of Diagnostic Radiology, I University of Vienna General Hospital, Vienna, Austria (representative European Association of Radiology)
- Steen E. Husted, MD, DMSc, Department of Cardiology and Medicine A, Aarhus Amtssygehus University Hospital of Aarhus, Aarhus C, Danimarca
- Vastimil Jezek, MD, FESC, Repubblica Ceca (passed away 1997)
- Meinhardt Kneussl, MD, FESC, Department of Pneumology I, University of Vienna General Hospital, Vienna, Austria
- Wolfgang Kasper, MD, Medizinische Klinik 1, Kardiologie, Angiologie and Pneumologie, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Germania
- Alyn H. Morice, Academic Department of Medicine, Castle Hill Hospital Cottingham, Hull, UK (representative European Respiratory Society)
- Dominique Musset, MD, Department of Radiology, Hôpital Antoine-Béclère, Paris XI University, Clamart, Francia (representative European Association of Radiology)
- Michel M. Samama, Laboratoire d'Hématologie, Hôtel Dieu, Paris, Francia
- Gerard Simonneau, MD, Service de Pneumologie, Hôpital Antoine-Béclère, Paris XI University, Clamart, Francia
- Herve Sors, Service de Pneumologie-Reanimation, Hôpital Laennec, Paris, Francia
- Michael de Swiet, Queen Charlottes Hospital for Women, London, UK
- Marko Turina, MD, FESC, Herz- and Gefasschirurgie, Universitätsspital Zurich, Svizzera

*Internal Reviewers:*

- Gerhard Kronik, MD, FESC, Department of Internal Medicine, Krankenhaus Krems, Krems, Austria
- Jiri Widimsky, MD, FESC, Department of Cardiology, Khnika Kardiologie IKEM, Praha, Repubblica Ceca

## Appendice 2

### ESC Board and SCI Committee Reviewers

- Lars Ryden, MD, FESC, Department of Cardiology, Karolinska Hospital, Stockholm, Svezia
- Maarten Simoons, MD, FESC, Thoraxcenter, University Hospital Rotterdam, Olanda
- Ali Oto, MD, FESC, Medical Office, Cankaya, Ankara, Turchia
- Jean-Pierre Bassand, MD, FESC, Service de Cardiologie, Pole Coeur-Poumons, C.H.U. Jean Minjoz, Besançon, Francia
- Raimund Erbel, MD, FESC, Abteilung für Kardiologie, Universität GSH Essen, Germania
- Barbara Mulder, Academic Medical Centre, Amsterdam, Olanda

## Bibliografia

1. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and post-mortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42: 135-9.
2. Mandelli V, Schmid C, Zogno C, Morpurgo M. "False negatives" and "false positives" in acute pulmonary embolism: a clinical-postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205-10.
3. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 78-81.
4. 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.
5. Tibbitt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism; current therapeutic concepts. *Drugs* 1976; 11: 161-92.
6. Nicolaidis AN, Arcelus J, Belcaro G, et al. Prevention of venous thromboembolism. European consensus conference. *Int Angiol* 1992; 11: 151-9.
7. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ISFC Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727-33.
8. Van Beek EJR, ten Cate JW. The diagnosis of venous thromboembolism: an overview. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, eds. *Venous thromboembolism: an evidence-based atlas*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1996: 93-9.
9. Dismuke SE, VanderZwaag R. Accuracy and epidemiological implications of the death certificate diagnosis of pulmonary embolism. *J Chron Dis* 1984; 37: 67-73.
10. Stein PD. Pulmonary embolism. Baltimore, MD: William & Wilkins, 1996: 41-53.
11. Morpurgo M, Schmid C. Clinico-pathologic correlations in pulmonary embolism: a posteriori evaluation. *Progress Respiratory Disease* 1980; 13: 8-15.
12. Goldhaber SZ. Strategies for diagnosis. In: Goldhaber SZ, ed. *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1985: 79-97.
13. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1425-6.
14. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 231 autopsies. *Arch Intern Med* 1988; 148: 173-6.
15. Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl I): S79-S82.
16. Diebold J, Loehrs U. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A study of 5039 autopsies. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 260-6.
17. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107 (Suppl I): 3S-9S.
18. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thrombo-embolic disease. Results of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-91.
19. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-62.
20. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996; 76: 824-34.
21. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85: 607-14.
22. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.

23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
24. Den Heyer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
25. Fermo I, Viganò D, Angelo S, et al. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 747-53.
26. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin III deficient persons. *Ann Intern Med* 1992; 116: 754-61.
27. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512-6.
28. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Epidemiologic characteristics, management and outcome of deep vein thrombosis in a tertiary care hospital: the Brigham and Women's Hospital DVT Registry. *Am Heart J* 1996; 132: 1010-4.
29. Lilienfeld DE, Goldbold JH, Burke GL, et al. Hospitalization and case fatality for pulmonary embolism in the twin cities: 1979-1984. *Am Heart J* 1990; 120: 392-5.
30. Anderson FA, Brownell-Wheeler H, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
31. Bergqvist D, Lindblad B. Incidence of venous thromboembolism in medical and surgical patients. In: Bergqvist D, et al, eds. *Prevention of venous thromboembolism*. London: Med-Orion, 1994: 3-15.
32. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-6.
33. Gallus AS. Medical patients. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, eds. *Venous thromboembolism: an evidence-based atlas*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1996: 67-73.
34. Turpie AG, Leclerc JR. Prophylaxis of venous thromboembolism. In: Leclerc JR, ed. *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1991: 303-45.
35. Josa M, Sioufi SY, Silverman AB, et al. Pulmonary embolism after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 990-6.
36. Malone KM. Coronary artery bypass grafting. In: Goldhaber SZ, ed. *Prevention of venous thromboembolism*. New York, NY: Marcel Dekker, 1993: 439-44.
37. Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992; 127: 310-3.
38. Togliani M, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108-13.
39. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
40. Jick H, Jick SS, Gurevich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different prostatic compounds. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
41. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
42. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
43. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
44. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
45. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
46. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785-93.
47. Sorensen HT, Mellekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
48. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. *Venous thrombosis and pulmonary embolism*. Cambridge: Harvard University Press, 1970: 206-7.
49. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, et al. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 1991; 99: 280-3.
50. Polak JF. Venous ultrasound and Doppler sonography. In: Goldhaber SZ, ed. *Prevention of venous thromboembolism*. New York, NY: Marcel Dekker, 1993: 87-126.
51. Moser KM. Pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 829-52.
52. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 57-62.
53. Coon WW, Coller FA. Chnicipathologic correlation to thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 259-69.
54. Koehn H, Koenig B, Mostbeck A. Incidence and clinical feature of pulmonary embolism to patients with deep vein thrombosis: a prospective study. *Eur J Nucl Med* 1987; 113: S11-S15.
55. Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230-2.
56. Sasahara AA, McIntyre KM, Cella G, et al. The clinical and hemodynamic features of acute pulmonary embolism. *Curr Pulmonol* 1988; 9: 305-46.
57. Colman NC. Pathophysiology of pulmonary embolism. In: Leclerc JR, ed. *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1991: 65-73.
58. Menzel T, Wagner S, Kramm T, et al. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2000; 118: 897-903.
59. Dantzker DR. Pulmonary gas exchange. In: Dantzker DR, ed. *Cardiopulmonary critical care*. Orlando, FL: Grune Stratton, 1986: 25-46.
60. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. *Pulmonary embolism*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994: 89-96.
61. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism. Pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-5.
62. Leclerc JR. Natural history of venous thromboembolism. In: Leclerc JR, ed. *Venous thromboembolic disorders*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1991: 166-75.
63. Neuhof H. *Venous thrombosis and pulmonary embolism*. New York, NY: Grune Stratton, 1948: 92-105.

64. Morpurgo M, Rustici A. Lo spettro dell'embolia polmonare. *Cardiologia* 1988; 31: 1105-8.
65. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis: a prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305-8.
66. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 1: 729-32.
67. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans D, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822-6.
68. Kasper W, Konstantinides S, Tiede N, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346-9.
69. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479-87.
70. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 97: 1946-51.
71. Farfel Z, Shechter M, Vered Z, et al. Review of echocardiographically diagnosed right heart entrapment of pulmonary emboli-in-transit with emphasis on management. *Am Heart J* 1987; 113: 171-8.
72. Kinney RE, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989; 118: 569-73.
73. Kronik G. The European cooperative study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989; 10: 1046-59.
74. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, et al. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433-5.
75. Chartier L, Bera J, De Lomez M, et al. Free floating thrombi in the right heart, diagnosis, management and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779-83.
76. Widimsky J. Mechanisms in embolic pulmonary hypertension. In: Wagenvoort CA, Denolin H, eds. *Pulmonary circulation, advances and controversies*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 75-86.
77. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky L. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evaluation of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
78. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
79. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: S21-S24.
80. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
81. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
82. Perrier A, Boumameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-6.
83. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
84. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.
85. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
86. 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; 129: 997-1005.
87. Celi A, Palla A, Petruzzelli S, et al. Prospective study of a standardized questionnaire to improve clinical estimate of pulmonary embolism. *Chest* 1989; 95: 332-7.
88. Hoellerich VL, Wigton RS. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1699-704.
89. Wasson JH, Sox HC. Clinical prediction rules. Have they come of age? *JAMA* 1996; 275: 641-2.
90. Wyatt JC, Atman DG. Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten? *BMJ* 1995; 331: 1139-41.
91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
92. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 355-68.
93. Dalen JE, Haynes FW, Hoppin FG Jr, Evans GL, Bhardwaj P, Dexter L. Cardiovascular responses to experimental pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1967; 20: 3-9.
94. White PG, Hayward MWJ, Cooper T. Ventilation agents - what agents are currently used? *Nucl Med Commun* 1991; 12: 349-52.
95. McNeil BJ, Holman BL, Adelstein SJ. The scintigraphic definition of pulmonary embolism. *JAMA* 1974; 227: 753-6.
96. Biello DR, Mattar A, McKnight RC, Siegel BA. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 133: 1033-7.
97. Hull RD, Raskob GE. Low-probability-lung scan findings: a need for change. *Ann Intern Med* 1991; 114: 142-3.
98. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-26.
99. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised PIOPED criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103-7.
100. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819-28.
101. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103: 1553-9.
102. Van Beek EJ, Tiel-van Buul MM, Büller HR, van Royen EA, ten Cate JW. The value of lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 173-81.
103. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.

104. Bateman NT, Coakley AJ, Croft DN, Lyall JRW. Ventilation-perfusion lung scans for pulmonary embolism. Accuracy of reporting. *Eur J Nucl Med* 1977; 2: 201-3.
105. Hoey JR, Farrer PA, Rosenthal LJ, Spengler RF. Interobserver and intraobserver variability to lung scan reading in suspected pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 1980; 5: 509-13.
106. Sullivan DC, Coleman RE, Mills SR, Ravin CE, Hedlund LI. Lung scan interpretation. Effect of different observers and different criteria. *Radiology* 1983; 149: 803-7.
107. Lensing AW, van Beek EJ, Demers C, et al. Ventilation-perfusion lung scanning and the diagnosis of pulmonary embolism: improvement of observer agreement by the use of a lung segment reference chart. *Thromb Haemost* 1992; 8: 245-9.
108. Van Beek EJ, Tiel-van Buul MM, Hoefnagel CA, Jagt HH, van Royen EA. Reporting of perfusion-ventilation lung scintigraphy with the use of an anatomical lung segment chart - a prospective study. *Nucl Med Commun* 1994; 5: 746-51.
109. Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, Ashburn WL. Long-term follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. *Chest* 1982; 82: 411-5.
110. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 7: 23-6.
111. Van Beek EJ, Kuyler PM, Schenk BE, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism: frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108: 170-3.
112. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, et al. The role of non-invasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981; 70: 17-22.
113. McBride K, LaMorte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? *Arch Surg* 1986; 121: 754-7.
114. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med* 1988; 148: 838-44.
115. Alderson PO, Biello DR, Sachariah KG, Siegel BA. Scintigraphic detection of pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1981; 138: 661-6.
116. Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, Vogelzang RL, Spies SM. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism: correlation with pulmonary-angiography and refinement of criteria to interpretation. *Radiology* 1986; 159: 383-90.
117. Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, Fogelman I, Smith ML, Moray F. Lung scanning for pulmonary embolism: clinical and pulmonary angiographic correlations. *QJM* 1990; 77: 1135-50.
118. McNeil BJ. A diagnostic strategy using ventilation-perfusion studies in patients suspected for pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1976; 17: 613-6.
119. Fischer KC, McNeil BJ. The indeterminate lung scan: its characteristics and its association with pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1979; 4: 49-53.
120. Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor D, Brandjes DP, Peeters FL, Buller FR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism and non-diagnostic lung scan findings. *Eur Radiol* 1996; 6: 415-9.
121. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102: 17-22.
122. Ludwig JW. Heart and coronaries - the pioneering age. In: Rosenbusch G, Oudkerk M, eds. *Amman radiology in medical diagnostics-evolution of X-ray applications 1895-1995*. Oxford: Blackwell Science, 1995: 213-24.
123. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971; 81: 175-85.
124. Sasahara AA, Sharma GV, McIntyre KM, Belko JS, Hyers TM. A national cooperative trial of thrombolysis in pulmonary embolism: phase I results of urokinase therapy. *J La State Med Soc* 1972; 124: 130-6.
125. Bell WR, Simon TL. A comparative analysis of pulmonary perfusion scans with pulmonary angiograms. *Am Heart J* 1976; 92: 700-6.
126. Mills SR, Jackson DC, Older RA, et al. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980; 136: 295-9.
127. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
128. Van Rooy WJ, den Heeten GJ, Sluzewski M. Pulmonary embolism: diagnosis in 211 patients with use of selective pulmonary digital subtraction angiography with a flow-directed catheter. *Radiology* 1995; 195: 793-7.
129. Hudson ER, Smith TP, McDermott VG, et al. Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1434 patients. *Radiology* 1996; 198: 61-5.
130. Zuckerman DA, Sterling KM, Oser RF. Safety of pulmonary angiography in the 1990s. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 199-205.
131. Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *Eur Radiol* 1998; 8: 86-9.
132. Oudkerk M, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary angiography: technique, indications and interpretations. In: Oudkerk M, van Beek EJ, ten Cate JW, eds. *Pulmonary embolism*. Berlin: Blackwell Science, 1999: 135-59.
133. Perlmutter LM, Braun SD, Newman GE, Oke EJ, Dunnick NR. Pulmonary arteriography in the high-risk patient. *Radiology* 1987; 162: 187-9.
134. Nicod P, Peterson K, Levine M, et al. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 565-8.
135. Grollman JH, Gyepes MT, Helmer E. Transfemoral selective bilateral pulmonary arteriography with a pulmonary artery seeking catheter. *Radiology* 1970; 96: 202-4.
136. van Beek EJ, Bakker AJ, Reekers JA. Interobserver variability of pulmonary angiography in patients with non-diagnostic lung scan results: conventional versus digital subtraction arteriography. *Radiology* 1996; 198: 721-4.
137. Saeed M, Braun SD, Cohan RH, et al. Pulmonary angiography with iopamidol: patient comfort, image quality and hemodynamics. *Radiology* 1987; 165: 345-9.
138. Tajima H, Kumazaki T, Tajima N, Ebata K. Effect of iohexol and diatrizoate on pulmonary arterial pressure following pulmonary angiography. A clinical comparison in man. *Acta Radiol* 1988; 29: 487-90.
139. Smit EM, van Beek EJ, Bakker AJ, Reekers JA. A blind, randomized trial evaluating the hemodynamic effects of contrast media during pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism - ioxaglate vs iohexol. *Acad Radiol* 1995; 2: 609-13.
140. Johnson MS, Stine SB, Shah H, Harris VJ, Ambrosius WT, Trerotola SO. Possible pulmonary embolus evaluation with digital subtraction versus cut-film angiography - prospective study in 80 patients. *Radiology* 1998; 207: 131-8.
141. Hagspiel KD, Polak JF, Grassi CJ, Faitelson BB, Kandarpa K, Meyerovitz MF. Pulmonary embolism: comparison of

- cut-film and digital angiography. *Radiology* 1988; 207: 139-45.
142. Piers DB, Verzijlbergen F, Westermann CJ, Ludwig JW. A comparative study of intravenous digital subtraction angiography and ventilation-perfusion scans in suspected pulmonary embolism. *Chest* 1987; 91: 837-44.
143. Musset D, Rosso J, Petiptretz P, et al. Acute pulmonary embolism: diagnostic value of digital subtraction angiography. *Radiology* 1986; 166: 455-9.
144. Pond GD, Ovitt TW, Capp MP. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology* 1983; 147: 345-50.
145. Johnson BA, James AE. Oblique and selective pulmonary angiography in diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1973; 118: 801-8.
146. Bookstein JJ. Segmental arteriography in pulmonary embolism. *Radiology* 1969; 93: 1007-12.
147. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
148. Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA, et al. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 469-71.
149. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, Brink JA. Anatomic distribution of pulmonary emboli at pulmonary angiography: implications for cross-sectional imaging. *Radiology* 1996; 199: 31-5.
150. Novelline RA, Baltarowich OH, Athanasoulis CA, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arteriogram. *Radiology* 1978; 126: 561-7.
151. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375-8.
152. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with single-breath-hold technique - comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-7.
153. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF II, Johnson CM, Stanson AW, Welch TJ. Pulmonary embolism: diagnosis with electron-beam CT. *Radiology* 1993; 188: 839-45.
154. Van Rossum AB, Pattynama PM, Tjin A, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 124 patients. *Radiology* 1996; 201: 467-70.
155. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Duhamel A. Peripheral pulmonary arteries: optimization of the spiral CT acquisition protocol. *Radiology* 1997; 204: 157-63.
156. Kalender WA, Polacin A. Physical performance characteristics of spiral CT scanning. *Med Phys* 1991; 18: 910-5.
157. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 201: 699-706.
158. Schnyder P, Meuli R, Wicky S, Mayor B. Injection techniques in helical CT of the chest. *Eur Radiol* 1995; 5: 26-33.
159. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1369-74.
160. Remy-Jardin M, Remy J, Cauvain O, Petyt L, Wannebroucq J, Beregi JP. Diagnosis of central pulmonary embolism with helical CT: role of two-dimensional multiplanar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 165: 1131-8.
161. Coche EC, Mueller NL, Kim K, Wiggs B, Mayo J. Acute pulmonary embolism: ancillary-findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207: 753-8.
162. Herold CJ, Kontrus M, Ziesche G, Fleischmann D, Wegerle T, Hubsch P. Evaluation of pulmonary embolism: value of 3D and multiplanar cine spiral CT angiography. (abstr) *Radiology* 1993; 189: 264.
163. Schwickert HC, Schweden FJ, Schild HH, et al. Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings. *Radiology* 1994; 191: 351-7.
164. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation/perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-52.
165. Drucker E, Rivitz M, Shepard I, et al. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 235-41.
166. Garg K, Welsh C, Feyerabend A, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning - correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201-8.
167. Kim K, Miller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral-CT. *Radiology* 1999; 210: 693-7.
168. Baile EM, Mayo JR, King GG, Miller NL, Coche EC, Pare PD. Contrast-enhanced spiral-CT is comparable to pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. (abstr) *Radiology* 1999; 213: 127.
169. Van Erkel AR, van Rossum AB, Bloem JL, et al. Spiral CT angiography for suspected pulmonary embolism: cost-effectiveness analysis. *Radiology* 1996; 201: 29-36.
170. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at V/Q scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1998; 205: 453-8.
171. Krestan CR, Klein N, Kreuzer S, Minar E, Janeta J, Herold CJ. Value of a negative spiral-CT angiography in patients with suspected acute PE: retrospective analysis of PE recurrence and outcome. *Eur Radiol*, in press.
172. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996; 199: 25-7.
173. Janata-Schwatzek K, Weiss K, Riezinger I, Bankier A, Domanovits H, Seidler D. Pulmonary embolism 11: diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 33-52.
174. Curtin JJ, Mewissen MW, Crain MR, Lipchik RJ. Post-contrast CT in the diagnosis and assessment of response to thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 133-5.
175. Remy-Jardin M, Louvegny S, Remy J, et al. Acute central thromboembolic disease: post-therapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173-80.
176. 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: 1165-71.
177. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 779-86.
178. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-73.
179. Torbicki A, Kurzvna M, Czurzynski M, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13: 616-21.
180. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371-5.

181. Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, Pieters FA, Wellens HJ. Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Br Heart J* 1994; 72: 52-7.
182. Kasper W, Geibel A, Tiede N, et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352-6.
183. Wittlich N, Erbel R, Eichler A, et al. Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 515-24.
184. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-8.
185. Patel JJ, Chandrasekaran K, Maniet AR, et al. Impact of the incidental diagnosis of clinically unsuspected central pulmonary artery thromboembolism in treatment of critically ill patients. *Chest* 1994; 105: 986-90.
186. Krivec B, Voga G, Zuran L, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997; 112: 1310-6.
187. Van der Wouw PA, Koster RW, Delemarre BJ, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography during cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 780-3.
188. Torbicki A, Pasiński T, Uchman B, Miskiewicz Z. Right atrial mobile thrombi: two-dimensional echocardiographic diagnosis and clinical outcome. *Cor Vasa* 1987; 29: 293-303.
189. Chapoutot L, Nazeyrollas P, Metz D, et al. Floating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management. *Cardiology* 1996; 87: 169-74.
190. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 561-4.
191. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannelt A, Jerfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
192. Porter TR, Taylor DO, Fields J, et al. Direct in vivo evaluation of pulmonary arterial pathology in chronic congestive heart failure with catheter-based intravascular ultrasound imaging. *Am J Cardiol* 1993; 71: 754-7.
193. Gorge G, Erbel R, Schuster S, et al. Intravascular ultrasound in diagnosis of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1991; 337: 623-4.
194. Gorge G, Schuster S, Ge J, et al. Intravascular ultrasound in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous urokinase and high-dose heparin. *Heart* 1997; 77: 73-7.
195. Ricou F, Nicod PH, Mosey KM, et al. Catheter-based intravascular ultrasound imaging of chronic thromboembolic pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 749-52.
196. Sevtitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-82.
197. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1985; 102: 21-8.
198. Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography for the detection of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1930-3.
199. Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329: 1365-9.
200. Becker DM, Philbrick JT, Abbutt PL. Real-time ultrasonography for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. The wave of the future? *Arch Intern Med* 1989; 149: 1731-4.
201. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
202. Stein PD, Henry JW, Gopalakrishnan D, Relyea B. Asymmetry of the calves in the assessment of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 936-9.
203. Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-81.
204. Wells PS, Lensing AW, Davidson BL, Prins MH, Hirsh J. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. *Ann Intern Med* 1995; 122: 47-53.
205. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE. Diagnosis of deep venous thrombosis. A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography. *Circulation* 1989; 79: 810-4.
206. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492-6.
207. Smith LL, Conrad I, Sirt S. Pulmonary embolism: confirmation with venous duplex US as adjunct to lung scanning. *Radiology* 1994; 191: 143-7.
208. Quinn RJ, Nour R, Butler SP, et al. Pulmonary embolism in patients with intermediate probability lung scans: diagnosis with Doppler venous US and D-dimer measurement. *Radiology* 1994; 190: 509-11.
209. Beecham RP, Dorfman GS, Cronan JJ, Spearman MP, Murphy TP, Scola FH. Is bilateral lower extremity compression sonography useful and cost-effective to the evaluation of suspected pulmonary embolism? *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 1289-92.
210. Oudkerk K, van Beek JR, van Putten WL, Buller HR. Cost-effectiveness analysis of various strategies in the diagnostic management of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1993; 153: 947-54.
211. Hull RD, Feldstein W, Stein PD, Pineo GF. Cost-effectiveness of pulmonary embolism diagnosis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 68-72.
212. Perrier A, Buswell L, Bounameaux H, et al. Cost-effectiveness of noninvasive diagnostic aids in suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2309-16.
213. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-97.
214. Lagerstedt CI, Fagher BO, Olsson CG, Oqvist BW. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515-8.
215. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *QJM* 1997; 90: 437-42.
216. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-61.
217. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-70.
218. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the

- diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-11.
219. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 71: 1-6.
220. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1993; 70: 408-13.
221. de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75: 11-3.
222. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65-70.
223. Reber G, Bounameaux H, Perrier A, de Moerloose P. Performances of a new, rapid and automated microlatex D-dimer assay for the exclusion of pulmonary embolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 719-20.
224. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995; 73: 379-86.
225. Turkstra F, van Beek JR, ten Cate JW, Buller HR. Reliable rapid blood test for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 9-11.
226. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Palevitch M. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
227. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974; 65: 534-43.
228. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 980-3.
229. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick GU, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 30: 870-4.
230. Adams JE, Siegel BA, Goldstein ML, et al. Elevation of CK-MB following pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: 1203-6.
231. Ramirez-Rivera A, Gutierrez-Fajardo P, Jerjes-Sanchez C, et al. Acute right myocardial infarction without significant obstructive coronary lesions secondary to massive pulmonary embolism. (abstr) *Chest* 1993; 104: 80S.
232. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 78: 761-8.
233. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1989; 80: 178-88.
234. Ozier Y, Dubourg O, Farcot JC, Bazin M, Jardin F, Margairaz A. Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1984; 10: 91-7.
235. Mercat A, Diehl JL, Mever G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27: 540-4.
236. Jardin F, Gurdjian F, Margairaz A, Blanchet F. Effet délétère de l'isoprenaline au cours d'une embolie pulmonaire massive. *Nouv Presse Med* 1977; 6: 1878.
237. Molloy DW, Lee KY, Jones D, Penner B, Prewitt RM. Effects of noradrenaline and isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 88: 432-5.
238. Ducas J, Stitz M, Gu S, Schick U, Prewitt RM. Pulmonary vascular pressure-flow characteristics: effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148: 307-12.
239. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine. A hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 1009-12.
240. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 300-2.
241. Delcroix M, Melot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990; 72: 77-84.
242. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 114-7.
243. Bottiger BW, Motsch J, Dorsam J, et al. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance following acute massive pulmonary microembolism in piglets. *Chest* 1996; 110: 1041-7.
244. Capellier G, Jacques T, Balvay P, et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1089-92.
245. Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET). A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47 (Suppl II): 1-108.
246. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, Fouilladieu JL, Margairaz A. Hemodynamic factors influencing arterial hypoxemia to massive pulmonary embolism with circulatory failure. *Circulation* 1979; 59: 909-12.
247. Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236: 1477-80.
248. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
249. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96: 882-8.
250. Dalla Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-6.
251. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *BMJ* 1974; 1: 343-7.
252. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994; 21: 313-7.
253. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134: 69-72.
254. Meyer G, Charbonnier B, Stern M, Brochier M, Sors H. Thrombolysis in acute pulmonary embolism. In: Julian DG, Kubler W, Norris RM, Swan HJ, Collen D, Verstraete M, eds. *Thrombolysis in cardiovascular disease*. New York, NY: Marcel Dekker, 1989: 337-60.
255. Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998; 105: 472-7.

256. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241-5.
257. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1473-9.
258. The PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 528-33.
259. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203: 465-70.
260. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism. A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-9.
261. Goldhaber SZ, Heit J, Sharma GVRK, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293-8.
262. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 239-45.
263. Sors H, Pacouret G, Azarian R, et al. Hemodynamic effects of bolus versus two hour infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994; 106: 712-7.
264. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. *Chest* 1994; 106: 718-24.
265. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1057-63.
266. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-62.
267. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
268. Urokinase-Streptokinase Embolism Trial. A cooperative study. Phase 2 results. *JAMA* 1974; 229: 1606-13.
269. The UKEP Study Research Group. The UKEP study: multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987; 8: 2-10.
270. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 24-30.
271. Berger RL, Ashraf MM. Pulmonary embolectomy. (letter) *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 94: 154-6.
272. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998; 24: 429-33.
273. Meyer G, Tamisier D, Sors H, et al. Pulmonary embolectomy: a 20 year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 232-6.
274. Robinson RJ, Fehrenbacher J, Brown JW, Madura JA, King H. Emergent pulmonary embolectomy: the treatment for massive pulmonary embolus. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 52-5.
275. Beall AC Jr. Pulmonary embolectomy. (editorial) *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 179.
276. Bauer EP, Laske A, Von Segesser L, Carrel T, Turina M. Early and late results after surgery for massive pulmonary embolism. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 353-6.
277. von Segesser L, Bauer E, Jenni R, Turina M. Improved forceps for pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1185-6.
278. Ohteki H, Norita H, Sakai M, Narita Y. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1584-6.
279. Mohan CR, Hoballah JJ, Sharp WJ, Kresowik TF, Lu CT, Corson JD. Comparative efficacy and complications of vena caval filters. *J Vasc Surg* 1995; 21: 235-46.
280. Haire WD. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 463-4.
281. Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H, Walter M, Messmer BJ. Pulmonary embolectomy: review of a 15 year experience and role in the age of thrombolytic therapy: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 9-13.
282. Stulz P, Schlapfer R, Feer R, Habicht J, Gradel E. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 188-93.
283. Meyer G, Diehl JL, Phippe B, Reynaud P, Sors H. Pulmonary embolectomy in pulmonary embolism: surgery and endoluminal techniques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88: 1777-80.
284. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993; 18: 450-8.
285. Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991; 100: 655-8.
286. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114 (Suppl 5): S561-S578.
287. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-9.
288. 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; 119: 874-81.
289. Anand SS, Bates S, Ginsberg JS, et al. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2029-32.
290. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994; 154: 49-56.
291. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins: an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639-43.
292. Levine MN, Raskob G, Landerfeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatments. *Chest* 1995; 108 (Suppl): S276-S290.
293. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller J. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring efficacy and safety. *Chest* 1995; 108 (Suppl): S258-S275.
294. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular

- weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
295. Koopman MM, Prandoni P, Novella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7.
296. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
297. Lindmarker P, Holmstrom M. Use of low molecular weight heparin (dalteparin) once daily for the treatment of deep vein thrombosis. A feasibility and health economic study in an outpatient setting. *J Intern Med* 1996; 240: 395-401.
298. Koopman MM, Buller HR. Low-molecular-weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1037-9.
299. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-11.
300. Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Low-molecular-weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. (letter) *Lancet* 1998; 352: 1904.
301. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
302. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujie F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
303. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 27: 177-85.
304. Warkentin TE, Kelton LG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-7.
305. Warkentin TE, Elavathil L, Hayward CP, Johnston MA, Russett H, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127: 804-12.
306. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran. *Thromb Haemost* 1993; 70: 554-61.
307. Schwartz RP Jr, Becker JCP, Brooks RI, et al. The preclinical and clinical pharmacology of novastan (Argatroban): a small molecule, direct thrombin inhibitor. *Clinical Applied Thrombosis Hemostasis* 1997; 3: 1-15.
308. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (Suppl 5): S445-S469.
309. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses of initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133-6.
310. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2: 1293-6.
311. Hull RD, Raskob GE, Rosenblum D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-4.
312. Hull RD, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-81.
313. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy. A randomised trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606-11.
314. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
315. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-6.
316. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.
317. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
318. Schulman S, Granquist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-8.
319. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989; 87: 153-9.
320. Crowther MA, Donovan D, Harrison L, et al. Low dose oral vitamin K reliably reverses overanticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1116-8.
321. Brochmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983; 49: 244-51.
322. Grimaudo V, Gueissaz F, Hauert J, et al. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. *BMJ* 1989; 298: 233-4.
323. Everett RN, Jones FL. Warfarin induced skin necrosis: a cutaneous sign of malignancy? *Postgrad Med* 1983; 79: 97-103.
324. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the foetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61: 197-203.
325. Sanson BJ, Lensing AW, Prinz MH, et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-72.
326. Tadavarthy SM, Castaneda-Zuniga W, Salomonwitz E, et al. Kimray Greenfield vena cava filters: percutaneous introduction. *Radiology* 1984; 151: 525-6.
327. Greenfield LJ, Proctor MC. Current indications for caval interruption: should they be liberalized in view of improving technology? *Semin Vasc Surg* 1996; 9: 50-8.
328. Thery C, Asseman P, Amrouni N, et al. Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. *Eur Heart J* 1990; 11: 334-41.
329. Bovyn G, Gory P, Reynaud P, Ricco JB. The Tempofilter: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 520-8.
330. Greenfield LJ, Cho KJ, Proctor M, et al. Results of a multicenter study of the modified hook-titanium Greenfield filter. *J Vasc Surg* 1991; 14: 253-7.
331. Ricco JB, Crochet D, Sebicotte P, et al. Percutaneous transvenous caval interruption with the "LGM" filter: early results of a multicenter trial. *Ann Vasc Surg* 1988; 2: 242-7.
332. Simon M, Athanasoulis CA, Kim D, et al. Simon nitinol inferior vena cava filter: initial clinical experience. *Radiology* 1989; 172: 99-103.
333. Roehm JOF Jr. The Bird's nest filter: a new percutaneous transcatheter inferior vena cava filter. *J Vasc Surg* 1984; 1: 498-501.

334. Greenfield L, Cho KJ, Proctor M, Sobel M, Sham S, Wingo J. Late results of supra-renal Greenfield filter placement. *Arch Surg* 1992; 127: 969-73.
335. Stewart JR, Peyton JW, Crute LL, Greenfield LJ. Clinical results of suprarenal placement of the Greenfield vena cava filter. *Surgery* 1982; 92: 1-4.
336. Ballew KA, Philbrick JT, Becker DM. Vena cava filter devices. *Clin Chest Med* 1995; 16: 295-305.
337. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters, indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-94.
338. Crochet DP, Stora O, Ferry D, et al. Vena Tech-LGM filter: long-term results of a prospective study. *Radiology* 1993; 188: 857-60.
339. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
340. Kolachalam RB, Julian TB. Clinical presentation of thrombosed Greenfield filters. *Vasc Surg* 1990; 9: 666-70.
341. Castellani L, Nicaise M, Pietri J, et al. Transvenous interruption of the inferior vena cava. *Int Angiol* 1987; 6: 299-306.
342. Roehm JO Jr, Johnsrude IS, Barth MH, Gianturco C. The Bird's nest inferior vena cava filter: progress report. *Radiology* 1988; 168: 745-9.
343. Golueke PJ, Garrett WV, Thompson JE, et al. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. *Surgery* 1988; 103: 111-7.
344. Patton JH, Fabian TC, Cruce MA, Minard G, Pritchard EF, Hudsk KA. Prophylactic Greenfield filters: acute complications and long-term follow-up. *J Trauma* 1996; 41: 231-7.
345. Rogers FB, Strindberg G, Shackford SR, et al. Five year follow-up of prophylactic vena cava filters in high-risk trauma patients. *Arch Surg* 1998; 133: 406-11.
346. Vos LD, Tielbeek AV, Bom EP, Gooszen HC, Vroegindewij D. The Gunther temporary inferior vena cava filter for short-term protection against pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 91-7.
347. Rochat RW, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 91-7.
348. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. *N Engl J Med* 1987; 316: 667-72.
349. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep vein thrombosis during pregnancy. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 443-8.
350. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 239-43.
351. Rutherford S, Montoro M, McGehee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: a 11-year review. (abstr) *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 286.
352. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996; 41: 83-6.
353. Ikard RW, Ueland K, Folse R. Lower limb venous dynamics in pregnant women. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 483-8.
354. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 191-7.
355. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67: 519-20.
356. British Thoracic Society Consensus Committee. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997; 52: S2-S21.
357. Ang CK, Tan TH, Walters WA, Wood C. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *BMJ* 1969; 4: 201-3.
358. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61: 189-96.
359. Winer-Muram HT, Boone JM, Tankiwale A, Lombardo GL, Russi TJ, Muram D. Helical CT for pregnant patients with suspected pulmonary embolism - is it safe? (abstr) *Radiology* 1999; 213: 128.
360. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78: 399-405.
361. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61: 55-6.
362. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-7.
363. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 652-6.
364. Shaul WL, Emery H, Hall JG. Chondrodysplasia punctata and maternal warfarin use during pregnancy. *Am J Dis Child* 1975; 129: 360-2.
365. Shaul WL, Hall JG. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 191-8.
366. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40.
367. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114: 524S-530S.
368. Dahlman TC, Hellgren MS, Blomback M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin-adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 420-5.
369. Chan WS, Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism in pregnancy. In: Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW, eds. *Pulmonary embolism*. Berlin: Blackwell Science, 1999: 430-41.
370. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534-41.