



Marcello Romano

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi"
UO Geriatria - Catania

TROMBOEMBOLIA POLMONARE NELL'ANZIANO



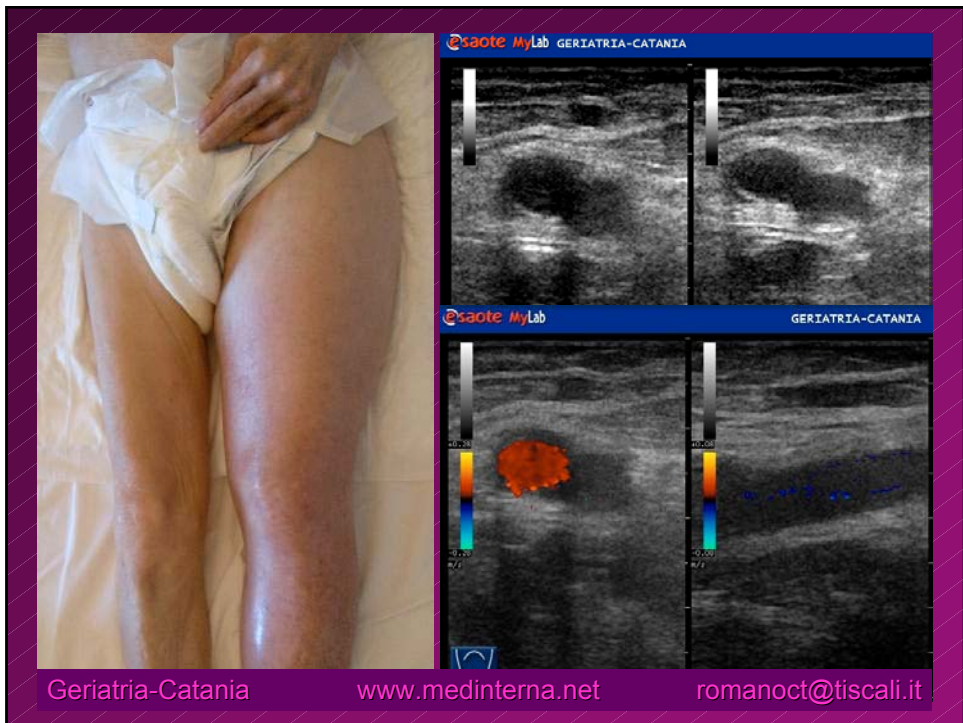
[www. medinterna. net](http://www.medinterna.net)

TEV

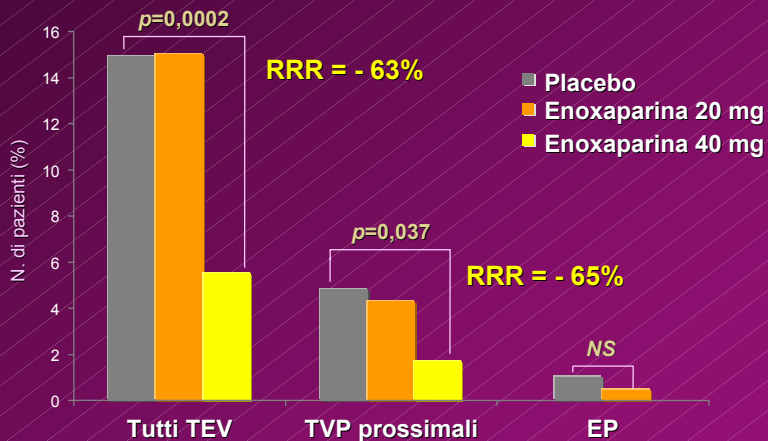
- TVP ed EP
 - analoghi fattori predisponenti
 - frequente correlazione fisiopatologica
- Il 50% dei pz con TVP prossimale ha EP (+asintomatica)
- Il 70% dei pz con EP ha TVP agli arti inferiori

Moser KM e Al. JAMA 1994; 271:223

Dalen JE. Chest 2002;122:1440
Kearon C. Circulation 2003;107 (S1):122-130



Studio MEDENOX: eventi TEV durante trattamento in Pazienti medici internistici



Profilassi TEV in pazienti medici EBPM vs Placebo

Studio	RRR	NNT	Profilassi	Pazienti con TEV, %
MEDENOX ¹ <i>P<0,001</i>	63%	10	Placebo	14,9* (n=288)
			Enoxapar. 40 mg/d	5,5 (n=291)
PREVENT ² <i>P=0,0015</i>	49%	45	Placebo	5,0 (n=1.473)†
			Dalteparina 5000U/d	2,8 (n=1.518)
ARTEMIS ³ <i>P=0,029</i>	47%	20	Placebo	10,5‡ (n=323)
			Fondaparinux 2.5 mg/d	5,6 (n=321)

*TEV al giorno 14
†TEV al giorno 21
‡TEV al giorno 15

In tutti e tre gli studi, non significativo aumento del rischio di emorragie maggiori

RRR = relative risk reduction
NNT = number needed to treat

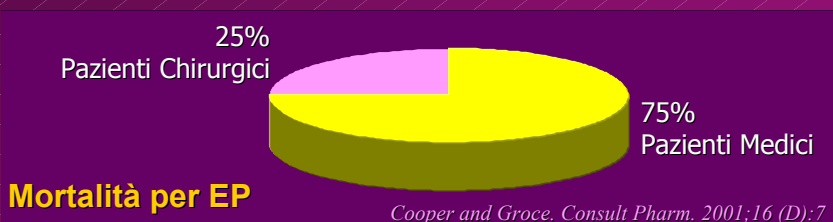
¹Samama MM et al. *NEJM* 1999;341:793-800

²Leizorovicz A et al. *Circulation* 2004;110:874-879

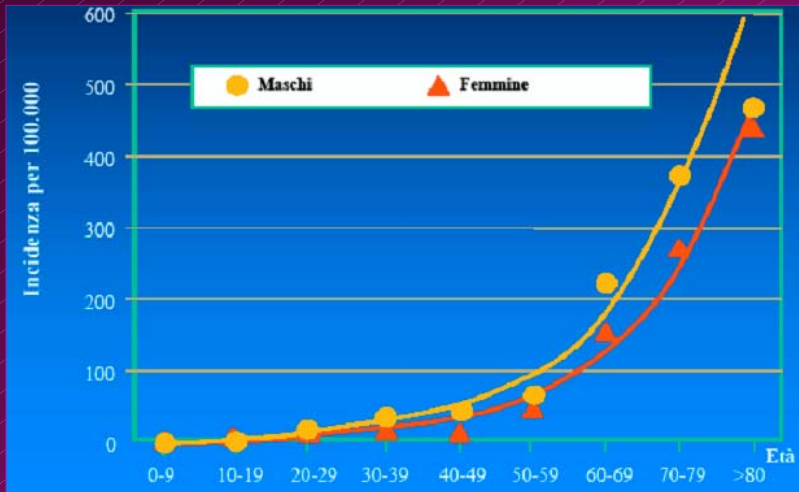
³Cohen AT et al. *JTH* 2003;1: P2046

Embolia polmonare

- 10% delle morti ospedaliere per o con EP
Kroegel C. Respiration 70: 4, 2003
- diagnosi in vita 30% dei casi
Goldhaber SZ e al. Am J Med 73: 822, 1982
- sub-clinica (o atipica) nell'80% dei pz
Huisman MV e al. Chest 95: 498, 1989
- segni e sintomi poco sensibili e specifici
Hampson NB. Semin respir infect 10:123, 1995



TEF: incidenza in relazione ad età e sesso



Anderson, Arch Intern Med 1991; 151:933

EP: peculiarità nell'Anziano

- Maggior incidenza
- Presentazione subclinica o atipica
- Comorbidità
 - effetto confondente la diagnosi
 - effetto favorente
- Maggior rischio iatrogeno
 - fase diagnostica: mdc radiologici
 - fase terapeutica: eventi avversi

Es.:
- Insuff. cardiaca
- BPCO
- Aumento d-dimero

insufficienza renale
conclamata
o occulta

Prevalenza di insufficienza renale occulta e valutazione delle equazioni predittive della VFG in anziani ospedalizzati

Romano e Al, XV Congresso Nazionale FADOI - 2010

- Prevalenza di IRO (creatininemia <1.10 mg/dl con CICr <60 ml/m) 50,9%
- Stima della VFG con formula di CG più simile a quella della CICr-24h

	Campione complessivo (n=55 pts)	CICr-24h < 60 ml/min (n= 28 pts)	CICr-24h ≥ 60 ml/min (n= 27 pts)	p
Età (anni)	79.9±7.3	82.0±7.0	77.6±6.9	<0.05
BMI (Kg/m ²)	25.8±5.7	24.5±6.2	26.9±5.4	NS
Diabete (%)	36.4	30.8	41.4	NS
Ipertensione (%)	76.4	69.2	82.8	NS
Azotemia (mg/dl)	47.0±18.1	50.4±15.7	43.4±20.0	NS
Creatininemia (mg/dl)	0.80±0.17	0.85±0.16	0.76±0.17	NS
CrCl-24h (ml/min)	62.9±26.6	42.2±13.3	84.4±18.6	<0.001
CG (ml/min)	61.5±18.4	51.2±14.6	72.2±15.7	<0.001
MDRD (ml/min)	87.1±25.8	79.1±24.2	95.3±25.2	<0.05
CKD-EPI (ml/min)	75.6±13.6	69.5±12.4	81.9±12.0	<0.001

Geriatria-Catania

www.medinterna.net

romanoc@tiscali.it

BPCO-r ed EP

- Prevalenza EP in BPCO riacutizzata 19.9%
 - DEA senza ricovero → 3.3%
 - Ricoverati per BPCO-R → 25.5% (presenza TVP 16.6%)
- Mortalità per EP raddoppiata nei pz con BPCO

Rizkallah JSF et al. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 135: 786, 2009

- Angio-TC e US (entro 48h da ricovero) in 197 pz fumatori con BPCO "riacutizzata" per cause sconosciute (no infezioni, pnx, effetti iatrogeni)
- Embolia polmonare in 25%
- Fattori significativamente associati
 - Pregresso TEV (RR 2.4), ↓ pCO₂ di almeno 5 mmHg (RR 2.1), presenza di tumore maligno (RR 1.8)

Tillie-Leblond I e Al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine* 144: 390, 2006

Sospetto diagnostico

- Presenza
 - fattori predisponenti
 - clinica: dispnea, dolore toracico, cianosi, febbre, shock, tachicardia, tachipnea, sincope
 - alta probabilità nei test predittivi (Wells)
 - alterazioni ecg
 - alterazioni rx
 - TVP all'ecocolorDoppler

Diagnosi differenziale

- Edema polmonare
- Infarto miocardico
- BPCO riacutizzata
- Pneumotorace
- Atelettasia polmonare
- Polmonite
- Asma
- Dissezione aortica
- Frattura costale

TEV nel paziente internistico

Fattori di esposizione

BPCO	2,90
Infarto del miocardio	3,33
Scompenso cardiaco acuto, NYHA III o IV	3,00
Edema polmonare	3,41
Ictus ischemico in assenza di paralisi	2,89
Ictus ischemico con paralisi	5,00
Malattia neoplastica che richiede terapia	4,22
Setticemia, infezioni severe	3,89

Samama MM et al. Haematologica 2003;88:1410-1421

Correlazione clinico-anatomica

- Dispnea
- Tachipnea
- Sincope
- Shock o Ipotensione
- Arresto cardiaco


~~EP massiva~~

LG ESC 2008

- Dolore Toracico
- Tosse
- Emottisi

~~EP sub-massiva~~

TEV nell'Anziano

- Problemi principali
 - marcata sottostima diagnostica
 - incertezza prognostica
 - terapia a maggior rischio iatrogeno
- 
- Approccio in 4 mosse
 - sospetto clinico
 - conferma diagnostica
 - stratificazione prognostica
 - trattamento terapeutico adeguato

Algoritmi diagnostici non validati in Geriatria

Geriatria-Catania

www.medinterna.net

romanoc@tiscali.it

EP: aspetti clinici

Table 6 Prevalence of symptoms and signs in patients with suspected PE according to final diagnosis

	PE confirmed (n = 219)	PE excluded (n = 546)
Symptoms		
Dyspnoea	80%	59%
Chest pain (pleuritic)	52%	43%
Chest pain (substernal)	12%	8%
Cough	20%	25%
Haemoptysis	11%	7%
Syncope	19%	11%
Signs		
Tachypnoea (≥ 20 /min)	70%	68%
Tachycardia (> 100 /min)	26%	23%
Signs of DVT	15%	10%
Fever ($> 38.5^{\circ}\text{C}$)	7%	17%
Cyanosis	11%	9%

Stein PD e Al. *Am J Cardiol* 1991;68:1723

Elliott CG e Al. *Chest* 2000;118:33

Score clinici predittivi di EP

Wells Score

CARATTERISTICA CLINICA	Pt
Segni e/o sintomi di TVP	3
Probabilità di EP = o + di altre diagnosi	3
Immobilizzazione da più di 3 giorni o intervento chirurgico nelle ultime 4 settimane	1,5
Precedente TEV o embolia polmonare	1,5
Frequenza cardiaca > 100 bpm	1,5
Emoftoe	1
Neoplasia (in atto o trattata negli ultimi 6 mesi)	1

Ginevra Score v.2006

CARATTERISTICA CLINICA	Pt
Segni clinici di TVP attuale	4
Età > 65 anni	1
Processi maligni attivi	2
Chirurgia o fratture ossee <1 mese	2
Emottisi	2
Precedente TVP o embolia polmonare	3
Dolore unilaterale arti inferiori	3
Frequenza cardiaca 75-94 bpm	3
Frequenza cardiaca >94 bpm	5

Bassa 0-4
Alta > 4

Bassa 0-1
Media 2-6
Alta > 6

Probabilità

Bassa 0-3
Media 4-10
Alta > 10

EP nell'Anziano

Tabella II. Sintomi e segni clinici.

	EPC (%)	EPNC (%)	p
Sintomi			
Dispnea	88	74	< 0.05
Dolore toracico	40	26	< 0.05
Tosse	22	26	NS
Sincope	13.5	19	NS
Vomito	13.5	4	< 0.05
Astenia	12	4	< 0.05
Segni			
Tachicardia (> 100 b/min)	76	74	NS
Tachipnea (> 20 atti/min)	50	40	< 0.05
Cianosi	47	33	< 0.05
Febbre (> 37.5°C)	47	38	< 0.05
Epatomegalia	22	2	< 0.05
Shock (< 90 mmHg, > 100 b/min)	16.5	10	< 0.05

EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata.

Tabella IV. Principali diagnosi di dimissione nei pazienti con embolia polmonare non confermata.

Scompenso cardiaco	40%
Cardiopatia ischemica	26%
BPCO/insufficienza respiratoria	24%
Aritmie	14%
Polmoniti	10%
Sincope	10%

Tabella III. Fattori di rischio per malattia tromboembolica venosa.

	EPC (%)	EPNC (%)	p
Allettamento (> 4 giorni)	65	35	< 0.05
Insufficienza venosa	43	31	< 0.05
TVP	35	12	< 0.05
Obesità (IMC > 30 kg/m ²)	31	16	< 0.05
Scompenso cardiaco	25	43	< 0.05
Progressa TVP/EP	24	28.5	NS
Fumo	24	45	< 0.05
Neoplasie	16.5	14	NS
Stroke	13.5	7	< 0.05
BPCO	13.5	24	NS
Ipertensione	13.5	16	NS
Diabete	12	14	NS
Fratture	7.5	10	NS
Interventi chirurgici	7.5	10	NS
Cardiopatia ischemica	3	10	< 0.05

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; EP = embolia polmonare; EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata; IMC = indice di massa corporea; TVP = trombosi venosa profonda.

118 pz anziani con sospetta EP:
75 EP confermata vs 43 non confermata
L Masotti et al - Ital Heart J S4: 745, 2003

Tabella V. Esami diagnostici strumentali.

	EPC (%)	EPNC (%)	p
Elettrocardiogramma			
Tachicardia sinusale	60	40	< 0.05
Ritmo sinusale	19.5	28.5	NS
Fibrillazione atriale	20	28.5	NS
BBD			
Completo	10	14	NS
Incompleto	27	7	< 0.05
Alterazioni tratto ST-T	34	10	< 0.05
S1Q3T3	12	2	< 0.05
T3	24	10	< 0.05
BEV	5	7	NS
BESV	10	5	< 0.05
Ecocardiogramma			
Dilatazione sezioni destre	58	35	< 0.05
PAPs (> 30 mmHg)	56	32	< 0.05
VCI dilatata	32	8	< 0.05
SIV paradossico	32	3	< 0.05
Ipocinesia ventricolo destro	10	3	< 0.05
Radiografia del torace			
Normale	19.5	16	NS
Compatibile con EP	10	10	NS
Cardiomegalia	58	66	< 0.05
Segni di sovraccarico	24	24	NS
Versamento pleurico	18	16	NS
Addensamento	15	7	< 0.05

Tabella VI. Dati emogasanalitici.

Parametri	EPC	EPNC	p
PaO ₂	54.58	66.46	< 0.05
PaCO ₂	41.14	42.03	NS
pH	7.40	7.40	NS
HCO ₃	24.75	26.82	NS
SaO ₂	84.20	90.52	< 0.05
D(A-a)O ₂	44.67	32.53	< 0.05

D(A-a)O₂ = gradiente alveolo-arterioso di ossigeno; EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata; HCO₃ = bicarbonato; PaCO₂ = pressione arteriosa parziale di anidride carbonica; PaO₂ = pressione arteriosa parziale di ossigeno; SaO₂ = saturazione arteriosa di ossigeno.

L Masotti et al - Embolia polmonare nell'anziano. Ital Heart J 54: 745, 2003

BBD = blocco di branca destro; BESV = battiti extrasistolici sopraventricolari; BEV = battiti extrasistolici ventricolari; EP = embolia polmonare; EPC = embolia polmonare confermata; EPNC = embolia polmonare non confermata; PAPs = pressione arteriosa polmonare sistolica; SIV = setto interventricolare; T3 = onda T negativa nella derivazione D3; VCI = vena cava inferiore.

Negli Anziani

- Frequenza più bassa del dolore toracico (45% vs 84%)
- Frequenza più alta di collasso circolatorio (24% vs 3%)

Table 2. Symptoms and primary presenting complaint

Symptom	Percentage and (number)	
	Younger patients (31)	Older patients (29)
Pain	87% (27)	59% ^a (17)
Pain as primary presenting complaint	84% (26)	45% ^b (13)
Collapse	3% (1)	24% ^a (7)
Dyspnoea	58% (18)	59% (17)
Cough	36% (11)	24% (7)
Haemoptysis	23% (7)	14% (4)
Palpitations	3% (1)	7% (2)

^aP < 0.02.

^bP < 0.002.

Timmons S e Al. Age and Ageing 32: 601, 2003

Table 3. Clinical findings

Examination parameter	Younger patients	Older patients
Hypotension (mean arterial pressure < 70 mmHg)	0	11 %
Tachycardia (heart rate > 100/min)	21%	31%
Tachypnoea (respiratory rate > 24/min)	8% ^a	8% ^a
Fever (temperature > 37.5°C)	13% ^a	4% ^b
Cyanosis	0	14% ^c
Abnormal lower limb examination	26%	17%
Pleural rub	16%	7%

^an = 24.

^bn = 26.

^cP = 0.05.

Table 6. Summary of previous studies comparing young and old patients with acute PE

Symptom	Author	Younger patients	Older patients
Chest pain	Gisselbrecht [4]	61%	35% ^a
	Ramos [6]	53%	27% ^b
	Stein [5]	61%	51% ^c
Dyspnoea ^d	Gisselbrecht	89%	85%
	Ramos	56%	66%
	Stein	79%	78%
Haemoptysis ^d	Gisselbrecht	0%	0%
	Ramos	3%	3%
	Stein	10.6%	8%

^aRetrospective. 28 younger, 26 older patients (> 75 years old), P < 0.07.

^bRetrospective. 32 younger, 64 older patients (> 65 years old), P < 0.05.

^cPost-hoc review of PIOPED study. 188 younger, 72 older patients (> 70 years old), P = n/s.

Timmons S e Al. Age and Ageing 32: 601, 2003

EP: ECG

- alterazioni nell'80-90% dei pz, aspecifiche
- sovraccarico destro acuto: SIQ3T3
- T negativa VI-V4
- BBD di nuova insorgenza
- deviazione assiale destra di nuova insorgenza
- P polmonare di nuova insorgenza
- fibrillazione atriale
- ECG normale non esclude embolia polmonare ma può orientare verso altre cause di dolore toracico

EP: Rx Torace

- Alterazioni frequenti ma aspecifiche
- Segni indicativi
 - segno di Palla: allargamento a.polmonare dx discendente
 - segno di Westermark: oligoemia distrettuale

EP: Emogas

- Ipossiemia ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$)
 - assente nel 30-40% dei casi per compenso funzionale
 - correla con gravità ed estensione dell'EP
- Ipocapnia
- Alcalosi respiratoria (da iperventilazione)
- D(A-a)O_2 aumentata (80% dei casi)
 - * $vn = (Et\dot{a}/4) + 4$

Rodger, Carrier, et al. Am J Crit Care Med 2000;162:2105-8

* A-a O_2 Gradient = $[(\text{FiO}_2) * (\text{Atmospheric Pressure} - \text{H}_2\text{O Pressure}) - (\text{Pa}_{\text{CO}_2}/0.8)] - \text{Pa}_{\text{O}_2}$ from ABG

<http://www.mdcalc.com/a-a-o2-gradient>

D-Dimero

- Alta sensibilità (~95%)
- Bassa specificità (~40%)
- Aumenta in corso di flogosi, necrosi, infezioni, neoplasie, nei pazienti anziani e in gravidanza
- Valori normali $< 500 \text{ ng/mL}$ (ELISA)
- Elevato valore predittivo negativo
- Utile per escludere, non per confermare TEP:
 - D-dimero negativo → diagnosi di TEP improbabile nei pazienti a basso-moderato score
 - D-dimero positivo → non necessariamente esprime TEP acuta

Brown MD et Al. Ann Emerg Med 2002; 40: 133-144

EP: Ecocardiogramma

- Evidenza di trombo-embolo nelle sezioni dx
 - Segni indiretti di **cuore polmonare acuto**
 - dilatazione ventricolo destro (\emptyset AP > 30 mm)
e/o rapporto \emptyset trasverso dx/sn > 0.70
 - *fluttering* o *bulging* del SIV
 - ipertensione arteriosa polmonare
 - insufficienza tricuspide con PAP > 35 mmHg
- } in assenza di IVD

Goldhader. Ann Intern Med 2002;136: 691-700

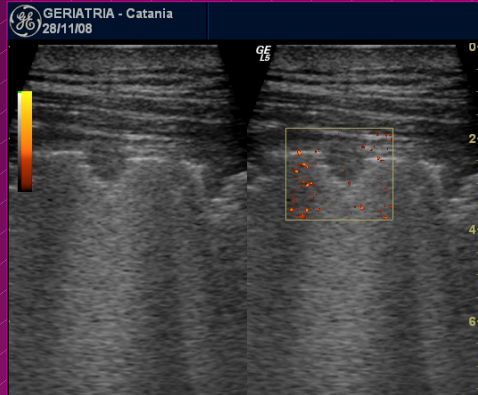
EP: Conferma diagnostica

- Angiografia polmonare → *gold standard*
- Scintigrafia polmonare (perfusionale e ventilatoria)
- Angio-RM
- **Angio -TCs** → *gold (... 14 carati) standard*
 - **PRO**
 - maggiore disponibilità della TC spirale
 - scarsa invasività
 - relativo basso costo
 - rapidità di esecuzione
 - possibilità di diagnosi alternative all'EP
 - **CONTRA**
 - uso di mdc → *insufficienza renale*
 - inadeguata visualizzazione del 60% circa delle arterie sub-segmentarie

Subsegmental Pulmonary Embolism: Value of Thoracic Ultrasound for Diagnosis and Follow-Up

Claudio Mastruzzo¹, Guido Perracchio², Grazia Poidomani¹,
Marcello Romano², Nunzio Crimi¹ and Carlo Vancheri¹

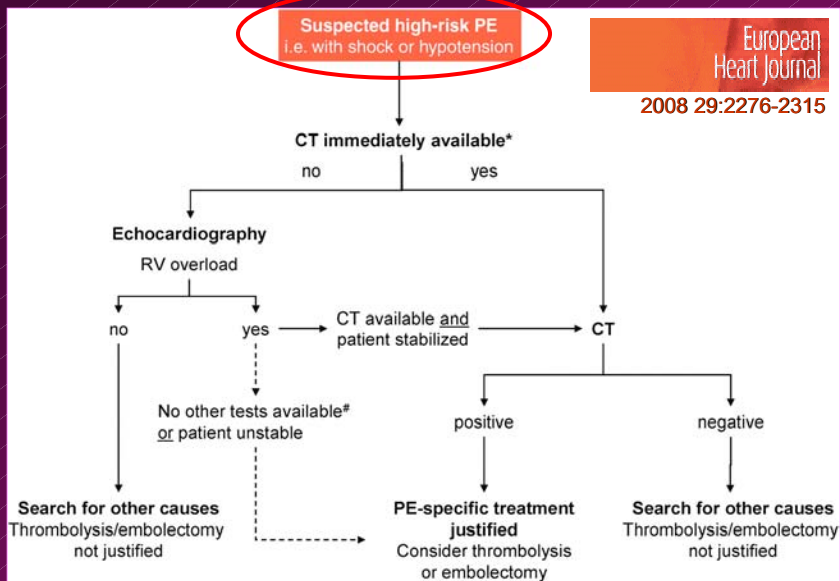
(Inter Med 47: 1415-1417, 2008)



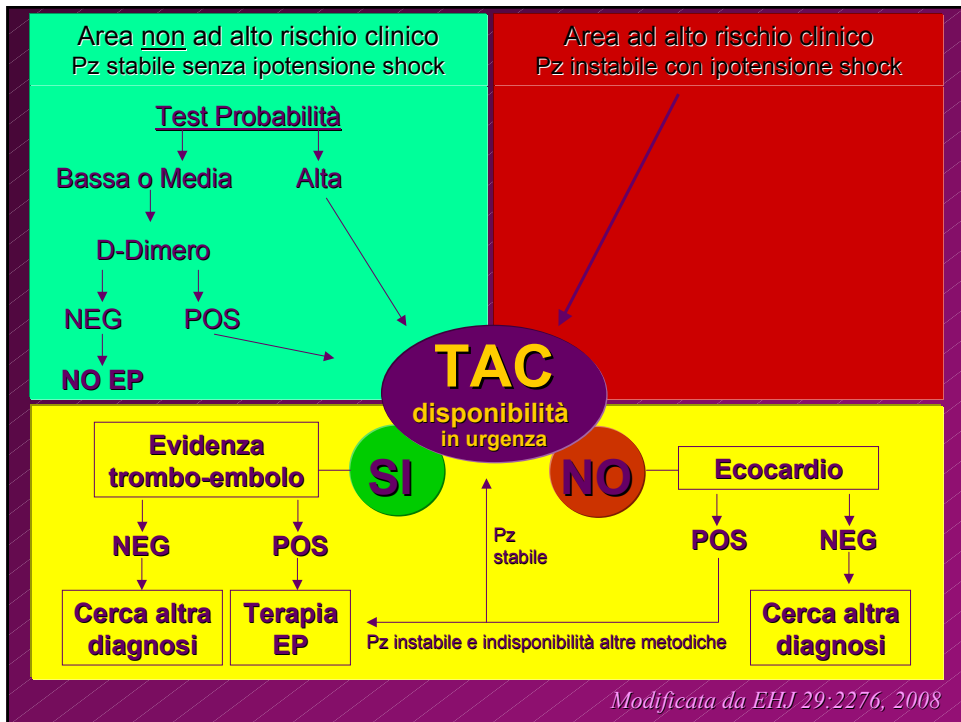
Geriatría-Catania

www.medinterna.net

romanoc@tiscali.it



...consacrazione della tomografia computerizzata ad alta definizione,
... snodo principale nelle "flow-chart" proposte dalle attuali linee guida



Valutazione prognostica dell'EP

- **Mortalità variabile:**

2% (EP non massiva) → 95% (EP con arresto cardiaco)

- **Influenza:**

- aggressività terapeutica
- *timing* della dimissione
- setting assistenziale

Wood KE. Chest 2002; 121: 877

- **Criteri clinici:**

- shock, ipotensione, arresto cardiaco
- età > 70 aa
- immobilità > 5 gg
- neoplasie
- BPCO
- insufficienza renale
- insufficienza cardiaca
- malattie cardiovascolari
- tachicardia e sincope come esordio

Aujesky e al. J Intern Med 2007; 261: 597

Goldhaber e Al for ICOPER. Lancet 1999; 353: 1386

Becattini C, Agnelli G. Intern Emerg Med 2007; 2: 119

Valutazione prognostica dell'EP

- Stratificazione clinica di Aujesky in 5 classi

Predittori	Punteggio
• Et�	in anni
• Sesso maschile	+10
• Neoplasia	+30
• Scompenso cardiaco	+10
• BPCO	+10
• FC \geq 110 bpm	+20
• PA < 100 mmHg	+30
• FR \geq 30	+20
• TC < 36°C	+20
• Alterazioni stato mentale	+60
• SaO ₂ < 90%	+20
Tot _____	

Basso rischio
↓
Alto rischio

≤ 65 classe I
66-85 classe II
86-105 classe III
106-125 classe IV
> 125 classe V

FIG. 3 - Pulmonary embolism severity index (P.E.S.I.).

Aujesky e al. J Intern Med 2007; 261: 597

Valutazione prognostica dell'EP

- Criteri biumorali (fattori sfavorevoli)

- aumento troponine
- aumento BNP
- alto d-dimero

- Criteri strumentali (fattori sfavorevoli)

- Ecocardio: disfunzione VD
- ECG: n° derivazioni precordiali con T invertite
- TAC
 - CTPE Index (Computer Tomography Pulmonary Embolism index)
 - VD / VS > 1
 - Embolo prossimale e bilaterale

Masotti e Al. L'internista-Medicina clinica. Marzo 2008; 6

EP: Troponina sierica

- Aumento aspecifico (embolia polmonare, IMA, scompenso cardiaco, miocardite, insuff. renale)
- Correla con dilatazione del ventricolo destro
- Alti livelli a: - embolia polmonare complicata
- maggiore mortalità

EP: BNP

- Prodotto dai miociti cardiaci in risposta allo stiramento
- Nell'EP aumenta per sovraccarico ventricolare dx
- Correla con gravità dell' EP

Kucher, Printzen , Goldhaber. Circulation 2003;107:2545-7

Terapia anticoagulante

- **EP ad alto rischio** (shock-ipotensione: EP massiva)
 - Eparina UF ev iniziale
(non evidenze per LMWH e Fondaparinux)
 - Trombolisi (Streptochinasi, Urochinasi, rTPA)
 - Embolectomia (se trombolisi controindicata)
 - Chirurgica
 - Tramite cateterismo
- **EP a basso rischio** (e senza severa insufficienza renale)
 - Non benefici clinici della trombolisi
 - LMWH o Fondaparinux
(dosi correlate al peso, senza monitoraggio, sottocute)

Terapia fibrinolitica



European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315
doi:10.1093/eurheartj/ehn310

Table 13 Approved thrombolytic regimens for pulmonary embolism

Streptokinase	250 000 IU as a loading dose over 30 min, followed by 100 000 IU/h over 12–24 h Accelerated regimen: 1.5 million IU over 2 h
Urokinase	4400 IU/kg as a loading dose over 10 min, followed by 4400 IU/kg/h over 12–24 h Accelerated regimen: 3 million IU over 2 h
rtPA	100 mg over 2 h or 0.6 mg/kg over 15 min (maximum dose 50 mg)

Table 14 Contraindications to fibrinolytic therapy

Absolute contraindications^a

- Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time
- Ischaemic stroke in preceding 6 months
- Central nervous system damage or neoplasms
- Recent major trauma/surgery/head injury (within preceding 3 weeks)
- Gastrointestinal bleeding within the last month
- Known bleeding

Relative contraindications

- Transient ischaemic attack in preceding 6 months
- Oral anticoagulant therapy
- Pregnancy or within 1 week post partum
- Non-compressible punctures
- Traumatic resuscitation
- Refractory hypertension (systolic blood pressure > 180 mmHg)
- Advanced liver disease
- Infective endocarditis
- Active peptic ulcer

Grazie

... e arrivederci su

www.medinterna.net