

Dispnea in Pronto Soccorso di notte

Nicola Cosentino

Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) acuta interferisce sia con la circolazione sanguigna sia con gli scambi gassosi. L'insufficienza del ventricolo destro dovuta a sovraccarico di pressione è considerata la prima causa di morte da EP. L'aumento della pressione delle arterie polmonari, derivante inizialmente dall'ostruzione dell'albero arterioso polmonare da parte dei trombi, viene ulteriormente incrementata dalla vasocostrizione mediata dal rilascio di trombossano A2 e serotonina. L'ostruzione anatomica e la vasocostrizione contribuiscono all'aumento delle resistenze vascolari polmonari, con riduzione proporzionale della compliance arteriosa [1].

Il brusco aumento della resistenza vascolare polmonare provoca la dilatazione del ventricolo destro, alterandone le proprietà contrattili e inducendo un'attivazione neuroormonale responsabile di stimolazione inotropica e cronotropica, volta alla stabilizzazione, seppur temporanea, della pressione arteriosa [1].

La diagnosi di EP può essere difficoltosa, in quanto i sintomi con cui si presenta sono spesso aspecifici (dispnea, dolore toracico, pre-sincope o sincope, emottisi). In particolare il dolore toracico può presentare un tipico carattere anginoso e derivare dall'ischemia del ventricolo destro: in questi casi è necessaria una diagnosi differenziale con la sindrome coronarica acuta (SCA) o con la dissecazione aortica. Nel sospetto di EP, è necessario quindi procedere tempestivamente alle indagini diagnostiche raccomandate (**Figura 1**) [1].

Situazione clinica iniziale

Paziente di 62 anni, fumatrice, affetta da ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete non insulino-dipendente e cardiopatia ischemica cronica (pregresso infarto miocardico a sede inferiore e multiple PCI su CFX e CDX) accedeva al Pronto Soccorso per dispnea ingravescente da sforzi lievi in assenza di traumi, allettamento o febbre. L'esame obiettivo cardiopolmonare rilevava ronchi sparsi, non rumori umidi. Venivano eseguiti:

- elettrocardiogramma: RS, normale AV e IV, segni di pregressa necrosi inferiore, scarsa progressione dell'onda R da V1-V3 con onda T negativa omosede,
- emogasanalisi in AA: pH 7,45, pO₂ 72 mmHg, SO₂ 93%, pCO₂ 32 mmHg, lattato 3 mmol/L, HCO₃ 22 mmol/L,

Indirizzo per la corrispondenza:

Nicola Cosentino

e-mail: nicola.cosentino@ccfm.it

Accettato: 20/06/2018 – Pubblicato online: 28/09/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

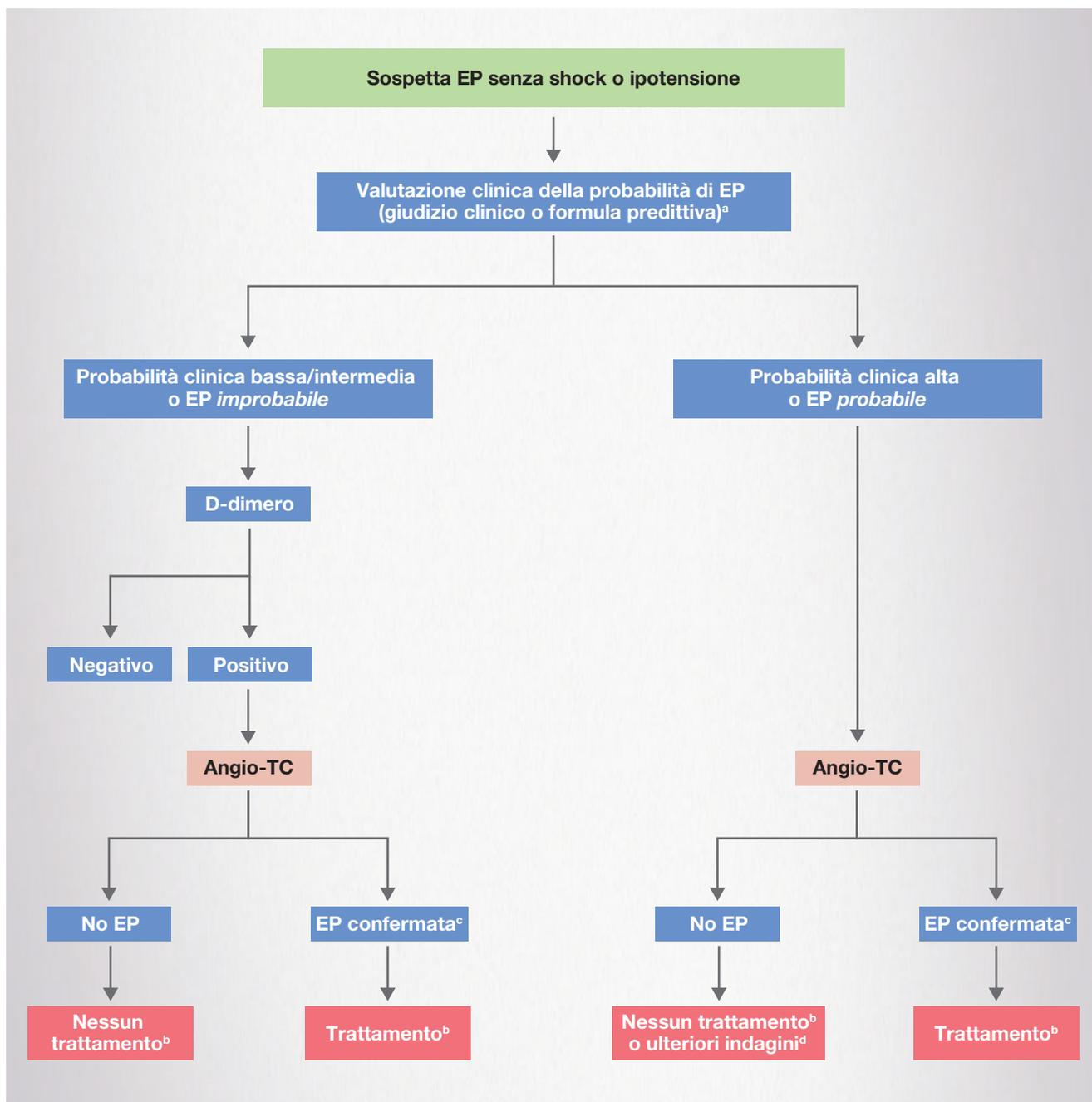


Figura 1. Algoritmo diagnostico per i pazienti con sospetto di embolia polmonare (EP) (modificata da [1]). TC, tomografia computerizzata.

^a Per la valutazione clinica di probabilità si possono utilizzare due schemi di classificazione alternativi e cioè uno schema a 3 livelli (probabilità definita come bassa, intermedia o alta) o uno schema a 2 livelli (EP improbabile oppure probabile). Quando si usa un'analisi moderatamente sensibile, la misurazione del D-dimero deve essere limitata ai pazienti con bassa probabilità clinica o con classificazione di EP improbabile, mentre un'analisi altamente sensibile può essere usata anche in pazienti con probabilità clinica intermedia di EP. Si noti che la misura del D-dimero ha un uso limitato nella sospetta EP insorta in pazienti ospedalizzati. ^b Si riferisce alla terapia anticoagulante per EP. ^c L'angio-TC è diagnostica di EP se indica EP a livello segmentale o più prossimale. ^d In caso di angio-TC negativa in pazienti con alta probabilità clinica EP, si devono valutare ulteriori indagini prima di escludere la terapia EP-specifica.

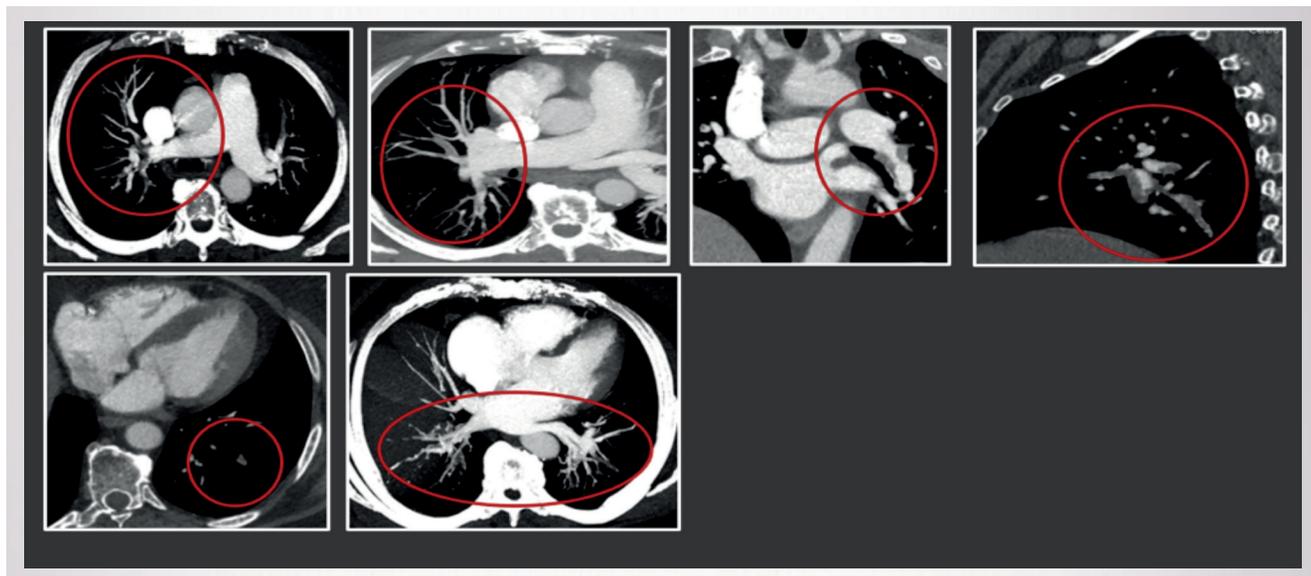


Figura 2. Angio-TC con mezzo di contrasto per lo studio del circolo arterioso.

- esami di laboratorio: troponina I hs 324 ng/L, BNP 581 pg/ml.

Veniva quindi posta diagnosi di SCA a sede anteriore e la paziente veniva messa in terapia con acido acetilsalicilico (ASA) + ticagrelor + fondaparinux. Ulteriori accertamenti evidenziavano:

- elettrocardiogramma: RS, normale AV e IV, segni di pregressa necrosi inferiore, scarsa progressione dell'onda R da V1-V3 con onda T negativa omosedee,
- emogasanalisi in O2tp (3 L/min): pH 7,49, pO₂ 64 mmHg, SO₂ 90%, pCO₂ 28 mmHg, lattato 2,6 mmol/L, HCO₃ 21 mmol/L,
- esami di laboratorio: troponina I hs 405 ng/L, D-dimero 3225, BNP 687 pg/ml,
- eco: ventricolo destro lievemente dilatato con lieve riduzione della funzione sistolica globale (FAC 39%) e funzione longitudinale sistolica ai limiti inferiori [*tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) 16 mm, S'10 cm/s], moderato rigurgito tricuspидalico e stima indiretta di moderato aumento della pressione sistolica polmonare (PAPs 52 mmHg).

Nel sospetto di EP si eseguiva un'angio-TC con mezzo di contrasto (mdc) per lo studio del circolo arterioso, che confermava il sospetto diagnostico (**Figura 2**).

Un ecocolordoppler venoso riscontrava una trombosi occlusiva della vena femorale superficiale (VFS) e poplitea destra (**Figura 3**).

Approccio terapeutico

Si poneva quindi diagnosi di tromboembolismo venoso (TEV) e la paziente era sottoposta a trattamento con calze elastiche, eparina non frazionata (UFH) per 5 giorni sec. aPTT, con successiva introduzione di dabigatran 150 mg × 2/die per 6 mesi (creatinina clearance 79 ml/min).

Si programmavano per il follow-up:

- ecodoppler venoso e D-dimero a 1 mese,
- ecocardiogramma, angio-TC e D-dimero a 6 mesi in terapia,
- successiva visita ambulatoriale per valutare la prosecuzione della terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NOAC).

Discussione

In base alle linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) del 2014 per il trattamento dell'EP,

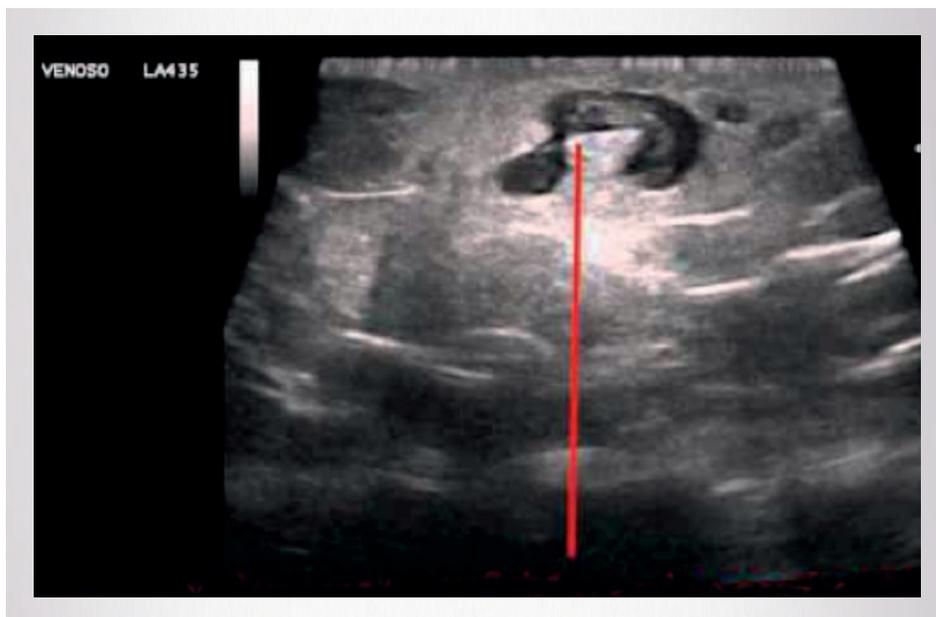


Figura 3. Ecocolordoppler venoso che evidenzia la trombosi venosa superficiale a livello di coscia e gamba destra.

nei pazienti con EP acuta è raccomandata la terapia anticoagulante, per un periodo di almeno 3 mesi, allo scopo di prevenire sia la mortalità precoce sia la ricorrenza di TEV (sintomatico o fatale). La terapia dovrebbe comprendere la somministrazione parenterale di UFH, eparina a basso peso molecolare (LMWH) o fondaparinux per i primi 5-10 giorni, seguita dallo switch a un antagonista della vitamina K o, in alternativa, a un NOAC [1].

Sulla base delle sempre maggiori evidenze a supporto dell'uso dei NOAC per il trattamento del TEV nei pazienti non oncologici, le linee guida sulla terapia antitrombotica del TEV sono state recentemente aggiornate, portando alla raccomandazione preferenziale dei NOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K [2].

In accordo con quanto previsto dalle linee guida attuali per il TEV, la paziente è stata sottoposta a terapia anticoagulante con NOAC, in particolare con dabigatran (da preferire agli antagonisti del-

la vitamina K) [2]. La scelta di dabigatran era supportata dalle evidenze disponibili sull'efficacia del farmaco nel trattamento del TEV, tra cui in particolare i risultati degli studi RE-COVER I [3] e RE-COVER II [4], la cui analisi cumulativa aveva dimostrato un effetto simile di dabigatran rispetto a warfarin in termini di ricorrenza del TEV associato, ma un più basso rischio di sanguinamento nel trattamento del TEV acuto (outcome di efficacia primario: HR 1,09, IC 95% 0,76-1,57; sanguinamenti maggiori: HR 0,73, IC 95% 0,48-1,11) [Tabella 1] [4].

Conclusioni

I dati disponibili in letteratura supportano l'impiego preferenziale di dabigatran rispetto a warfarin nel trattamento dei pazienti con EP, così come sancito dal recente aggiornamento delle linee guida [2] e dimostrato nella pratica clinica dal caso clinico presentato.

Tabella 1. Risultati dell'analisi cumulativa degli studi RE-COVER I e II in termini di efficacia e sicurezza (modificata da [4]). RE-COVER I, *Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism*; RE-COVER II, *Phase III study testing efficacy and safety of oral dabigatran etexilate versus warfarin for 6 month treatment for acute symptomatic venous thromboembolism*; TEV, tromboembolismo venoso.

* L'Hazard ratio è stato calcolato utilizzando il modello di Cox con il fattore trattamento stratificato per lo studio, considerando differenti hazard baseline per studio.

† Eventi che hanno contribuito all'endpoint primario. Nel caso di un paziente con 2 eventi, è stato conteggiato il primo.

	Dabigatran (n = 2.553)	Warfarin (n = 2.554)	Hazard Ratio (IC 95%)*
Efficacia			
Endpoint primario di TEV o morte correlata, n soggetti (%)			
- Durante 6 mesi	60 (2,4)	55 (2,2)	1,09 (0,76-1,57)
- Durante lo studio + un follow-up di 30 giorni	68 (2,7)	62 (2,4)	1,09 (0,77-1,54)
- Trombosi venosa profonda sintomatica†	40 (1,6)	34 (1,3)	
- Embolia polmonare non fatale sintomatica†	18 (0,7)	18 (0,7)	
- Morte correlata a embolia polmonare†	2 (0,1)	3 (0,1)	
- Morte da qualsiasi causa	46 (1,8)	46 (1,8)	1,0 (0,67-1,51)
Sicurezza			
Dall'inizio di ogni farmaco in studio (single e double-dummy periods)			
- Sanguinamento maggiore, n soggetti (%)	37 (1,4)	55 (2,0)	0,73 (0,48-1,11)
- Emorragia intracranica	2 (0,1)	5 (0,2)	
- Sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante, n soggetti (%)	136 (5,3)	217 (8,5)	0,62 (0,50-0,76)
- Qualsiasi sanguinamento, n soggetti (%)	411 (16,1)	567 (22,2)	0,70 (0,61-0,79)
Dall'inizio di un farmaco solo orale (solo double-dummy period)			
- Sanguinamento maggiore, n soggetti (%)	24 (1,0)	40 (1,6)	0,60 (0,36-0,99)
- Emorragia intracranica	2 (0,1)	4 (0,2)	
- Sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante, n soggetti (%)	109 (4,4)	189 (7,7)	0,56 (0,45-0,71)
- Qualsiasi sanguinamento, n soggetti (%)	354 (14,4)	503 (20,4)	0,67 (0,59-0,77)
Sindrome coronarica acuta, n soggetti (%)			
- Qualsiasi	9 (0,4)	55 (2,2)	
- Infarto miocardico	8 (0,3)	44 (1,8)	

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

Il dott. N. Cosentino dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014 nov 14;35(43):3033-69.
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-72.