

Sincope, dolore toracico e dispnea in paziente con BPCO e CAD

Dr. Stefano Bonapace
UOC Cardiologia, IRCCS Sacro Cuore
Don Calabria Negrar

Il presente contenuto digitale è frutto di una consulenza scientifica e non vuole in alcun modo definire Linee Guida decisionali diagnostico-terapeutiche. I contenuti del sito MedAffairs.it, il cui accesso è riservato ai soli operatori sanitari registrati, sono di proprietà del gruppo Boehringer Ingelheim e hanno lo scopo di fornire risposta alle specifiche richieste di informazione e approfondimenti scientifici sulle aree terapeutiche di competenza dell'azienda. E' consentito l'utilizzo degli stessi contenuti per approfondimento scientifico personale. I documenti non possono essere trasferiti su media commerciali, né utilizzati, riprodotti, modificati al di fuori dei suddetti scopi.

Anamnesi



- Maschio 78 anni
- Ex forte fumatore
- Ipertensione arteriosa
- BPCO in follow up pneumologico
- Neoplasia prostatica sottoposta a prostatectomia nel 2010 in regolare follow up urologico
- Cardiopatia ischemica non infartuale PTCA con DES di DA e CD 2/2016
- TIA con emiplegia destra a favorevole evoluzione 8/2017 per cui viene reintrodotta aspirina
- Parossismo di FA a novembre 2018, non modificazioni terapeutiche di rilievo
- Novembre 2019 sottoposto ad intervento di artroscopia e meniscectomia totale del menisco mediale di ginocchio destro profilassata con EBPM per 18 giorni fino a carico completo

Terapia



In **terapia domiciliare** con:

- cardioaspirin 100 mg 1cp die,
- clopidogrel 75 mg 1 cp die,
- ramipril 2.5 mg x 2 die,
- amlodipina 5 mg 1 cp alla sera,
- atorvastatina 40 mg 1 cp alla sera,
- lorazepam 1 mg 1 cp alla sera,
- pantoprazolo 20 mg 1 cp al mattino,
- fluticasone/vilanterolo 92/22 per via inalatoria

Presentazione del caso



- Si presenta all'osservazione in PS a fine dicembre 2019 per **episodio sincopale, dolore toracico e dispnea**
- **Obiettivamente:** dispnoico, toni validi ritmici, FC 89 r, PA 90/60 mmHg, sibili diffusi, edema e dolore alla compressione del polpaccio destro, Saturazione O₂ 86% con ossimetro

Quale opzione sceglieresti?

Si può trattare di una recidiva ischemica coronarica in un vasculopatico polidistrettuale

Si può trattare di una riacutizzazione di BPCO di cui il paziente è portatore

Si può trattare di una Embolia Polmonare

**Si può trattare di
una recidiva
ischemica
coronarica in un
vasculopatico
polidistrettuale**

Il dolore toracico e la storia di IMA nel 2016 – soprattutto in un paziente polivascolare – potrebbero supportare questa ipotesi. Anche la dispnea e l'ipotensione possono rientrare nel quadro di una SCA. Rendono meno probabile il quadro della crisi stenocardica, l'obiettività respiratoria, la presenza di edema e dolore al polpaccio e la marcata desaturazione all'EGA.

[Torna allo snodo](#)

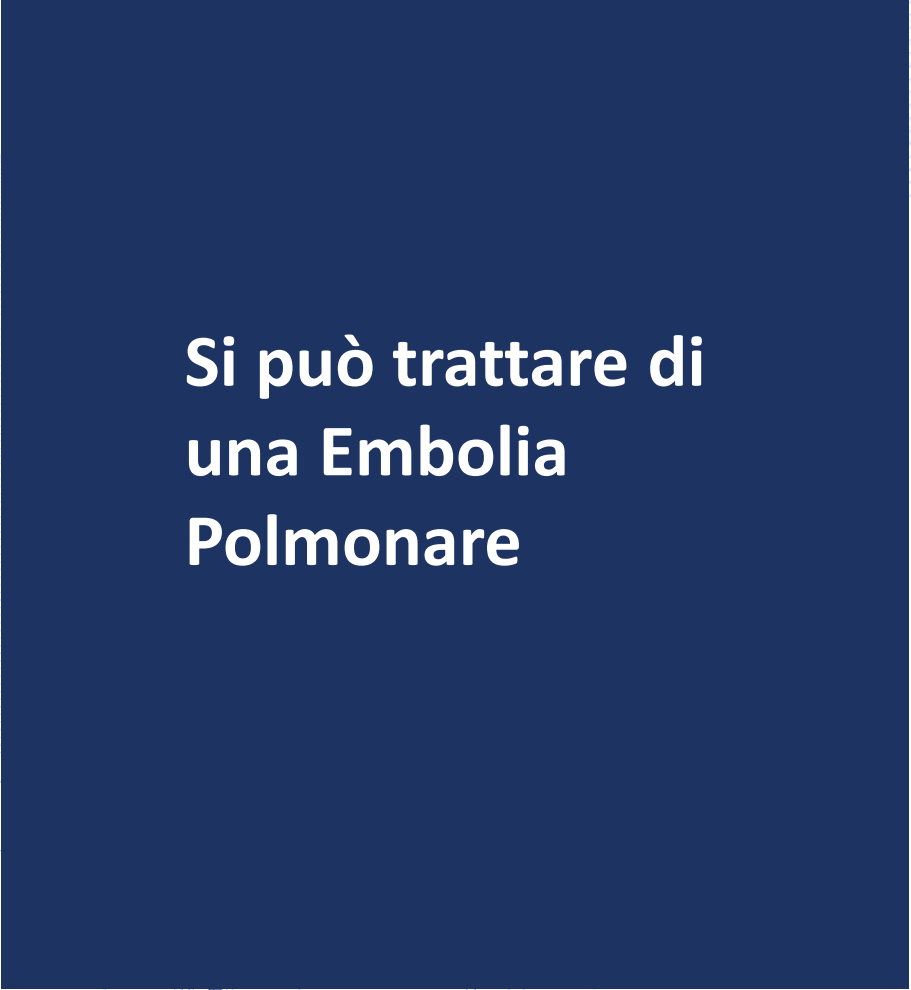
[Prosegui con il caso](#)

**Si può trattare di
una
riacutizzazione di
BPCO di cui il
paziente è
portatore**

La dispnea, l'obiettività respiratoria e la marcata desaturazione all'EGA, oltre all'anamnesi di BPCO, rendono plausibile questa ipotesi. I parametri emodinamici non la escludono. A renderla meno probabile stanno il dolore toracico, l'edema e il dolore alla compressione del polpaccio destro.

Torna allo snodo

Prosegui con il caso



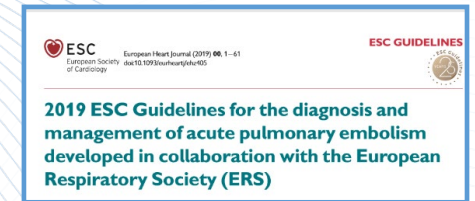
**Si può trattare di
una Embolia
Polmonare**

Tutti i sintomi e segni descritti sono
compatibili con l'ipotesi diagnostica di
Embolia Polmonare

[Torna allo snodo](#)

[Prosegui con il caso](#)

Linee guida



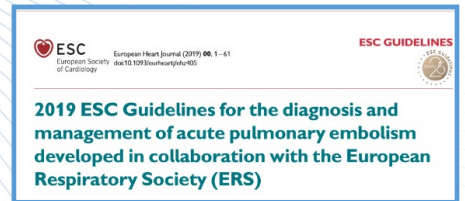
ESC Guidelines (2019)

Clinical evaluation

It is recommended that the diagnostic strategy be based on clinical probability, assessed either by clinical judgement or by a validated prediction rule. [89,91,92,103,134,170–172](#)



Linee guida



ESC Guidelines (2019)

Table 5 The revised Geneva clinical prediction rule for pulmonary embolism

Items	Clinical decision rule points	
	Original version ⁹¹	Simplified version ⁸⁷
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate		
75–94 b.p.m.	3	1
≥95 b.p.m.	5	2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower-limb pain	3	1
Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age >65 years	1	1
Clinical probability		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–3	0–1
Intermediate	4–10	2–4
High	≥11	≥5
<i>Two-level score</i>		
PE-unlikely	0–5	0–2
PE-likely	≥6	≥3

© ESC 2019

Geneva score 11

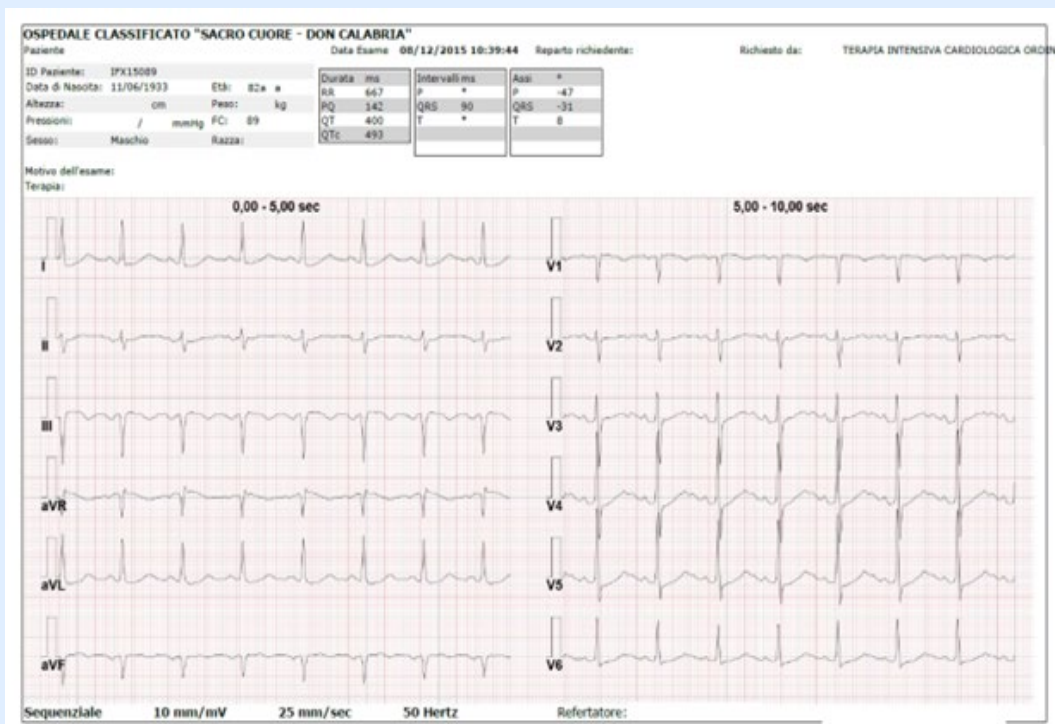
Geneva score semplificato 5

Le Gal G. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. 2006; 144: 165-171

Klok FA. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism Arch Intern

Med. 2008;168(19):2131-6

Il nostro caso: RX Torace



RX torace in PS: non elementi patologici

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

Il nostro caso: esami di laboratorio



Laboratorio all'ingresso

EGA: Hb 12.5, pH 7.52, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 28 mmHg, Sat AA 86%, lattati 1.7

Prelievo venoso: troponina I hs 1200, D-Dimero 5000, creatinina 1.1 mg/dl, GFR 56 ml/min

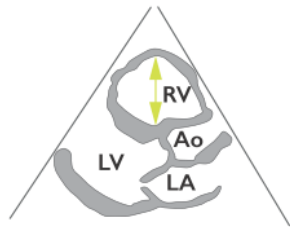
Linee guida

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) 40, 1–61
doi:10.1093/eurheartj/ehz405

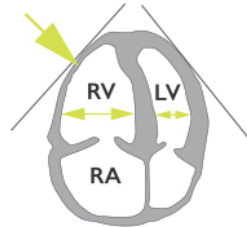
ESC GUIDELINES

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

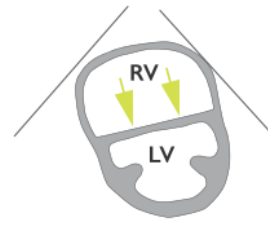
ESC Guidelines (2019)



A. Enlarged right ventricle, parasternal long axis view



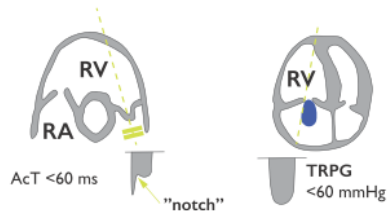
B. Dilated RV with basal RV/LV ratio >1.0, and McConnell sign (arrow), four chamber view



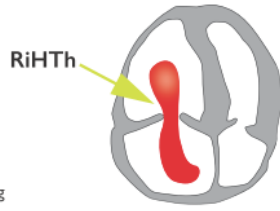
C. Flattened intraventricular septum (arrows) parasternal short axis view



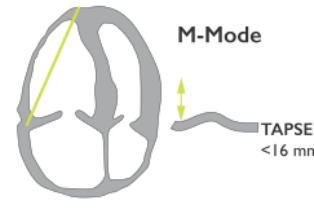
D. Distended inferior vena cava with diminished inspiratory collapsibility, subcostal view



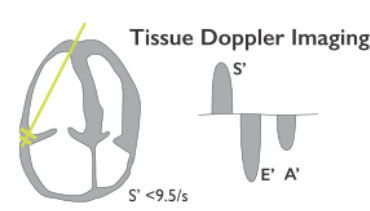
E. 60/60 sign: coexistence of acceleration time of pulmonary ejection <60 ms and mid-systolic "notch" with mildly elevated (<60 mmHg) peak systolic gradient at the tricuspid valve



F. Right heart mobile thrombus detected in right heart cavities (arrow)



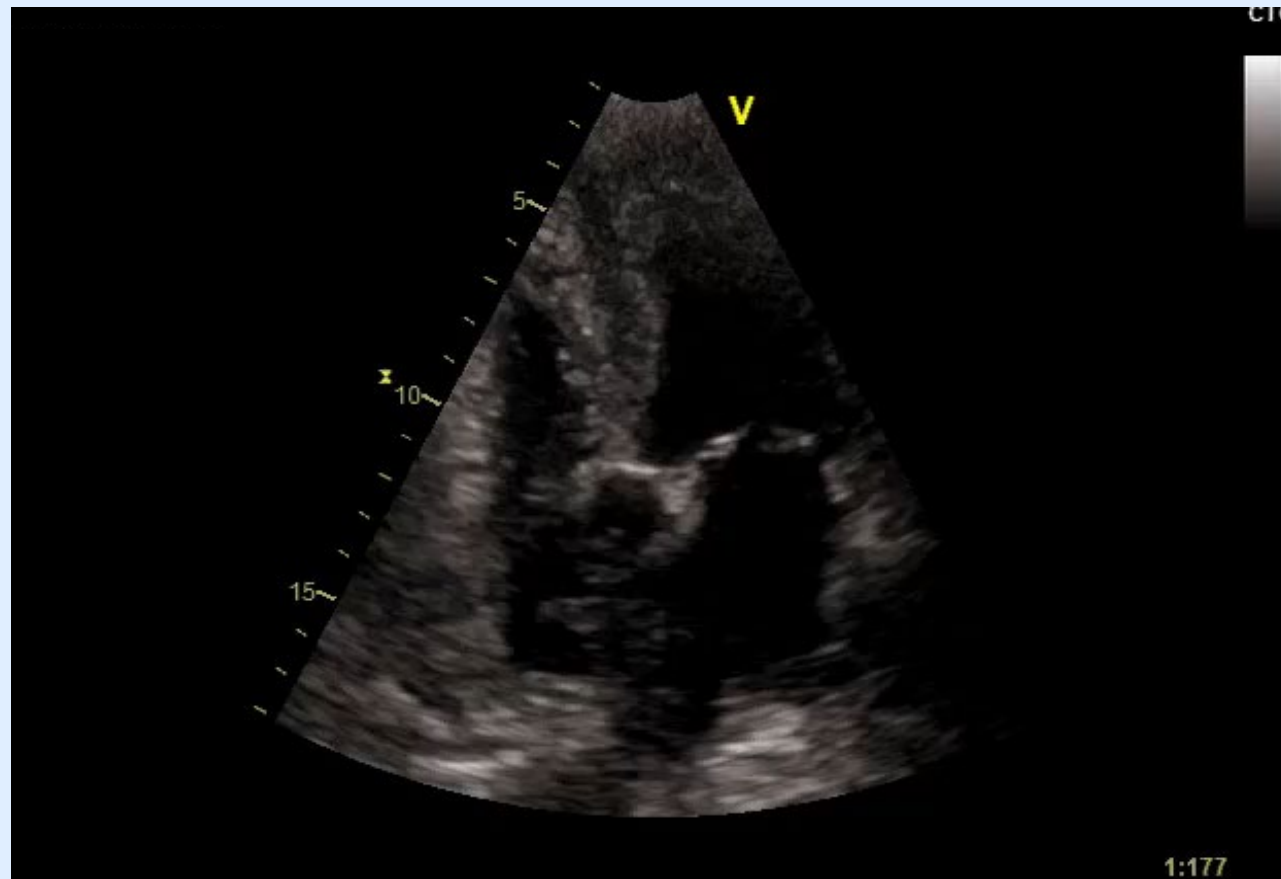
G. Decreased tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured with M-Mode (<16 mm)



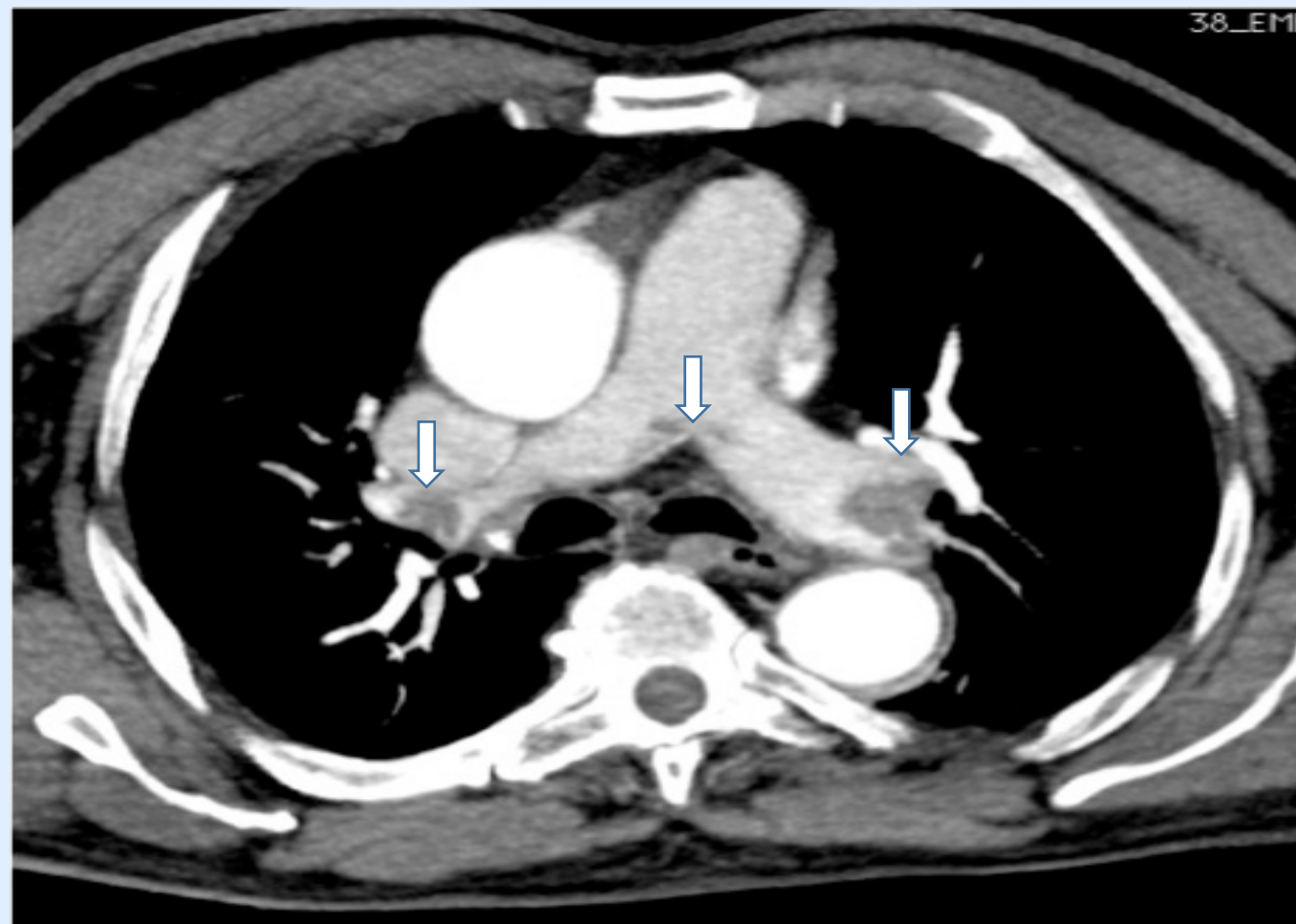
H. Decreased peak systolic (S') velocity of tricuspid annulus (<9.5 cm/s)

©ESC 2019

Il nostro caso: ecocardiogramma



Il nostro caso: AngioTC polmonare




Quale potrebbe essere il quadro clinico?

Si tratta di Embolia Polmonare con instabilità emodinamica

Si tratta di Embolia Polmonare e, visti i parametri emodinamici e gli esami, lo tratto come instabile

Formalmente non è presente instabilità emodinamica e non lo tratto come instabile



**Si tratta di
Embolia
Polmonare con
instabilità
emodinamica**



La PAS è 90 mmHg: è il limite al di sotto del quale
si parla di shock ostruttivo

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

**Si tratta di
Embolia
Polmonare e, visti
i parametri
emodinamici e gli
esami, lo tratto
come instabile**

Il paziente ha un valore pressorio sovrapponibile a quello che qualifica per shock ostruttivo. Il carico trombotico a livello delle arterie polmonari - oltre che prossimale - è elevato e probabilmente superiore al 50% del letto vascolare, c'è impegno del VD e grave insufficienza respiratoria.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

**Formalmente non
è presente
instabilità
emodinamica e
non lo tratto come
instabile**

Il paziente ha un valore pressorio che è prossimo a quello che qualifica per shock ostruttivo ma la PAS è uguale e non inferiore a 90 mmHg, la frequenza cardiaca non è elevata e non viene menzionato il ricorso a farmaci vasoattivi.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

La scelta del clinico

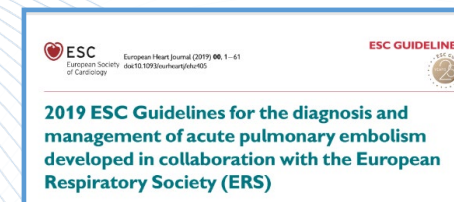


Embolia Polmonare con parametri emodinamici ed esami di imaging che inducono a trattarlo come instabile

[Torna allo snodo](#)

[Prosegui con il caso](#)

La definizione di instabilità emodinamica nelle linee guida ESC



ESC Guidelines (2019)

Definizione di instabilità emodinamica che qualifica per embolia polmonare acuta ad alto rischio. Una delle seguenti presentazioni cliniche :

arresto cardiaco

shock ostruttivo: pressione sistolica <90 mmHg o necessità di infusione di vasoattivi per raggiungere una pressione arteriosa ≥ 90 mmHg in assenza di ipovolemia, in combinazione con ipoperfusione di organi terminali.

ipotensione persistente:

pressione sistolica <90 mmHg o un calo della pressione arteriosa sistolica ≥ 40 mmHg per >15 min, non causata da aritmia di nuova insorgenza, ipovolemia o sepsi

Linee guida

ESC Guidelines (2019)

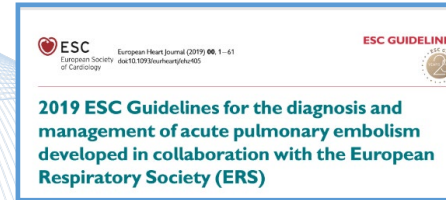


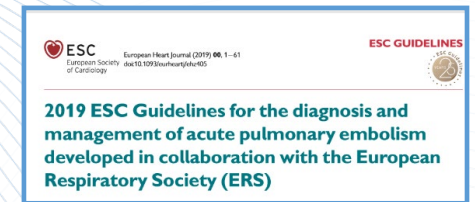
Table 4 Definition of haemodynamic instability, which delineates acute high-risk pulmonary embolism (one of the following clinical manifestations at presentation)

(1) Cardiac arrest	(2) Obstructive shock ^{68–70}	(3) Persistent hypotension
Need for cardiopulmonary resuscitation	Systolic BP < 90 mmHg or vasopressors required to achieve a BP ≥90 mmHg despite adequate filling status	Systolic BP < 90 mmHg or systolic BP drop ≥40 mmHg, lasting longer than 15 min and not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis
	<i>And</i>	
	End-organ hypoperfusion (altered mental status; cold, clammy skin; oliguria/anuria; increased serum lactate)	

© ESC 2019

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Suspected PE with haemodynamic instability		
In suspected high-risk PE, as indicated by the presence of haemodynamic instability, bedside echocardiography or emergency CTPA (depending on availability and clinical circumstances) is recommended for diagnosis. ¹⁶⁹	I	C

Linee guida



ESC Guidelines (2019)

5.7 Recommendations for prognostic assessment

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Initial risk stratification of suspected or confirmed PE, based on the presence of haemodynamic instability, is recommended to identify patients at high risk of early mortality. 218,219,235	I	B
In patients without haemodynamic instability, further stratification of patients with acute PE into intermediate- and low-risk categories is recommended. 179,218,219,235	I	B

Linee guida

Table 7 Original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Parameter	Original version ²²⁶	Simplified version ²²⁹
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)
Male sex	+10 points	–
Cancer	+30 points	1 point
Chronic heart failure	+10 points	–
Chronic pulmonary disease	+10 points	1 point
Pulse rate ≥ 110 b.p.m.	+20 points	1 point
Systolic BP <100 mmHg	+30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per min	+20 points	–
Temperature <36°C	+20 points	–
Altered mental status	+60 points	–
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point

Risk strata ^a	
Class I: ≤ 65 points very low 30 day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)	0 points = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)
Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	≥ 1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)

© ESC 2019

ESC European Society of Cardiology
 European Heart Journal (2019) 40, 1–61
 ESC GUIDELINES
 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

ESC Guidelines (2019)

Linee guida

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) 40, 1–61
doi:10.1093/eurheartj/ehz405

ESC GUIDELINES

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

ESC Guidelines (2019)

6.6 Recommendations for acute-phase treatment of high-risk pulmonary embolism^a

Recommendations	Class ^b	Level ^c
It is recommended that anticoagulation with UFH, including a weight-adjusted bolus injection, be initiated without delay in patients with high-risk PE.	I	C
Systemic thrombolytic therapy is recommended for high-risk PE. ²⁸²	I	B
Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. ^{d 281}	I	C
Percutaneous catheter-directed treatment should be considered for patients with high-risk PE, in whom thrombolysis is contraindicated or has failed. ^d	IIa	C
Norepinephrine and/or dobutamine should be considered in patients with high-risk PE.	IIa	C
ECMO may be considered, in combination with surgical embolectomy or catheter-directed treatment, in patients with PE and refractory circulatory collapse or cardiac arrest. ^{d 252}	IIb	C

© ESC 2019

6.7 Recommendations for acute-phase treatment of intermediate- or low-risk pulmonary embolism

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Initiation of anticoagulation		
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE, ^c while diagnostic workup is in progress.	I	C
If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients. ^{262,309–311}	I	A
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA. ^{260,261,312–314}	I	A
When patients are treated with a VKA, overlapping with parenteral anticoagulation is recommended until an INR of 2.5 (range 2.0–3.0) is reached. ^{315,316}	I	A
NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment, ^d during pregnancy and lactation, and in patients with antiphospholipid antibody syndrome. ^{260,261,312–314}	III	C
Reperfusion treatment		
Rescue thrombolytic therapy is recommended for patients with haemodynamic deterioration on anticoagulation treatment. ²⁸²	I	B
As an alternative to rescue thrombolytic therapy, surgical embolectomy ^e or percutaneous catheter-directed treatment ^e should be considered for patients with haemodynamic deterioration on anticoagulation treatment.	IIa	C
Routine use of primary systemic thrombolysis is not recommended in patients with intermediate- or low-risk PE. ^{c,f 179}	III	B

© ESC 2019

Konstantinides SV 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020 41(21):543–603

Linee guida

ESC European Society of Cardiology European Heart Journal (2019) 40, 1–61
ESC GUIDELINES
2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

Table 10 Thrombolytic regimens, doses, and contraindications

Molecule	Regimen	Contraindications to fibrinolysis
rtPA	100 mg over 2 h	Absolute History of haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin Ischaemic stroke in previous 6 months Central nervous system neoplasm Major trauma, surgery, or head injury in previous 3 weeks Bleeding diathesis Active bleeding Relative Transient ischaemic attack in previous 6 months Oral anticoagulation Pregnancy or first post-partum week Non-compressible puncture sites Traumatic resuscitation Refractory hypertension (systolic BP >180 mmHg) Advanced liver disease Infective endocarditis Active peptic ulcer
	0.6 mg/kg over 15 min (maximum dose 50 mg) ^a	
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	

BP = blood pressure; IU = international units; rtPA, recombinant tissue-type plasminogen activator.

^aThis is the accelerated regimen for rtPA in pulmonary embolism; it is not officially approved, but it is sometimes used in extreme haemodynamic instability such as cardiac arrest.

© ESC 2019

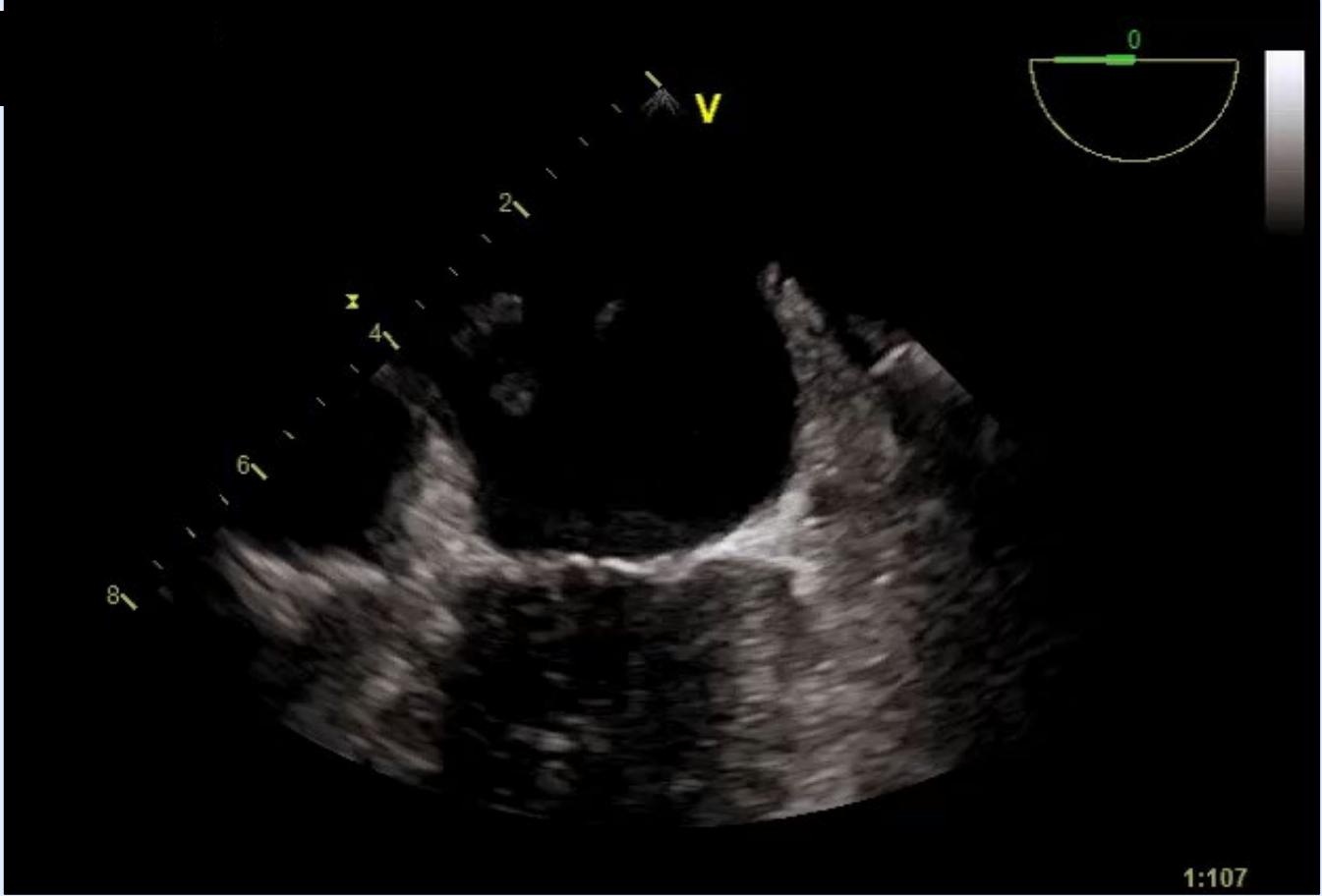
ESC Guidelines (2019)

Il nostro caso

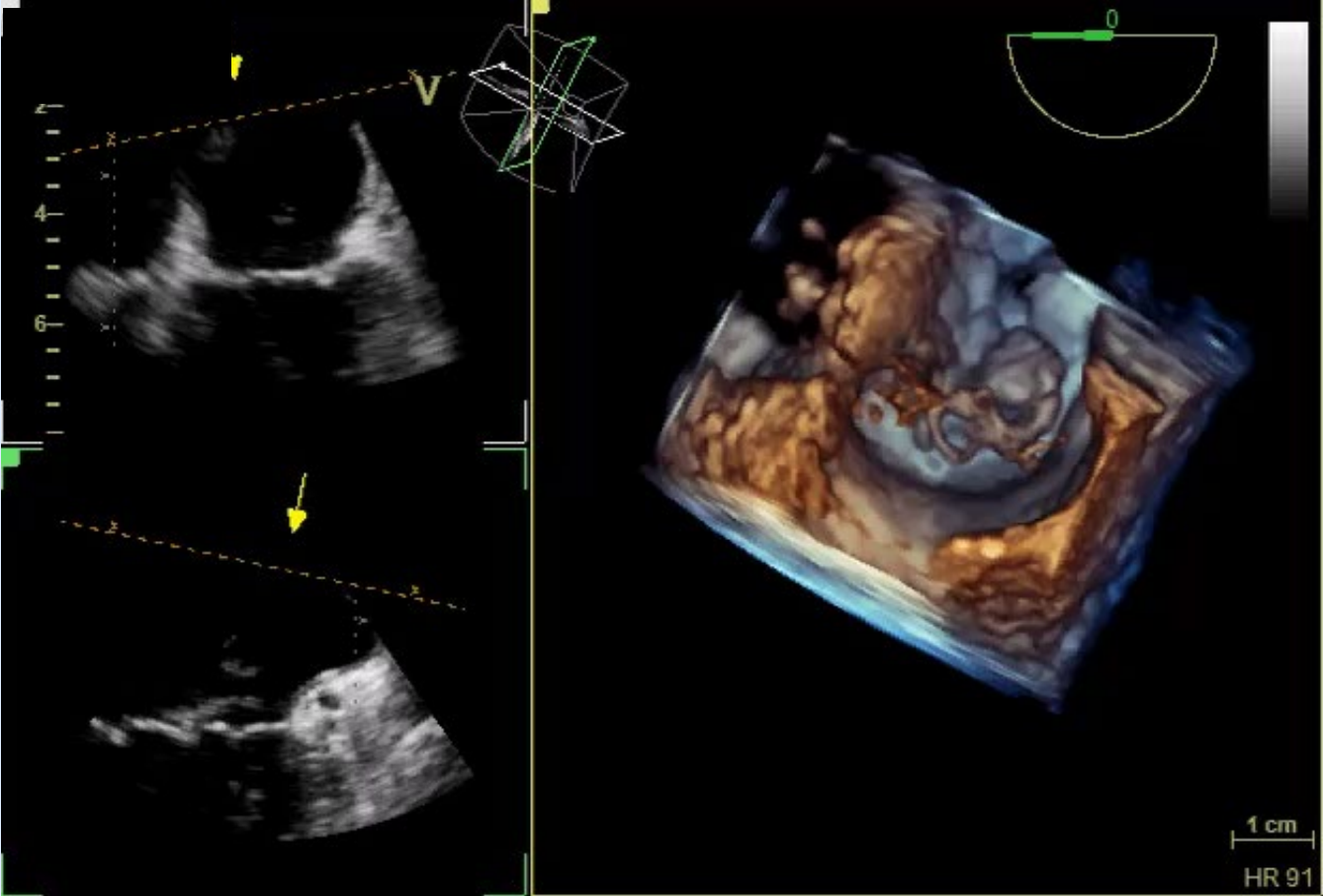


- Al controllo ecocardiografico transtoracico al termine del trombolitico rimane un'immagine sospetta di trombosi a livello del setto interatriale
- Il paziente è emodinamicamente più stabile, la sat con O₂ 4 l/min è 95%
- Si decide di eseguire TEE

Il nostro caso



Il nostro caso



Il nostro caso



Il nostro caso



- Si valuta eventuale trombectomia chirurgica. Ma il paziente rifiuta ogni eventuale approccio invasivo
- Si prosegue con eparina non frazionata in infusione mantenendo APTT 2.5 volte il basale
- In quinta giornata si evidenzia la completa scomparsa della formazione trombotica a cavaliere del setto interatriale attraverso il PFO

Il nostro caso



- Durante la degenza il paziente viene sottoposto ad accertamenti strumentali e biomorali per escludere neoplasie o recidiva di neoplasia prostatica che sono risultati negativi
- Negativa è anche la ricerca di pattern trombofilici noti

Quale opzione sceglieresti?

Devo protrarre la terapia con ENF per almeno 5-7 prima di passare ad un DOAC


Posso ridurre il tempo dell'anticoagulazione parenterale a 72 ore e passare a dabigatran

**Posso ridurre il
tempo
dell'anticoagulazione
parenterale a 72 ore
e passare a
dabigatran**

Lo studio PEITHO-2 ha mostrato che è efficace e sicuro avviare dabigatran (non altri DOAC) dopo 72 ore di eparina non frazionata nei pazienti con EP a rischio intermedio.

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)



**Devo protrarre la
terapia con ENF
per almeno 5-7
prima di passare
ad un DOAC**

Il paziente ha mostrato un forma di EP ad alto rischio trattata con trombolisi e dopo tale procedura è stato ancora evidenziato un trombo a livello del setto interatriale che avrebbe potuto richiedere embolectomia chirurgica. Si tratta di un quadro grave nel quale è d'obbligo rispettare in pieno le indicazioni standard dei trattamenti antitrombotici (switch da ENF a DOAC)

[Torna allo snodo](#)

[Scopri la scelta del clinico](#)

La scelta del clinico



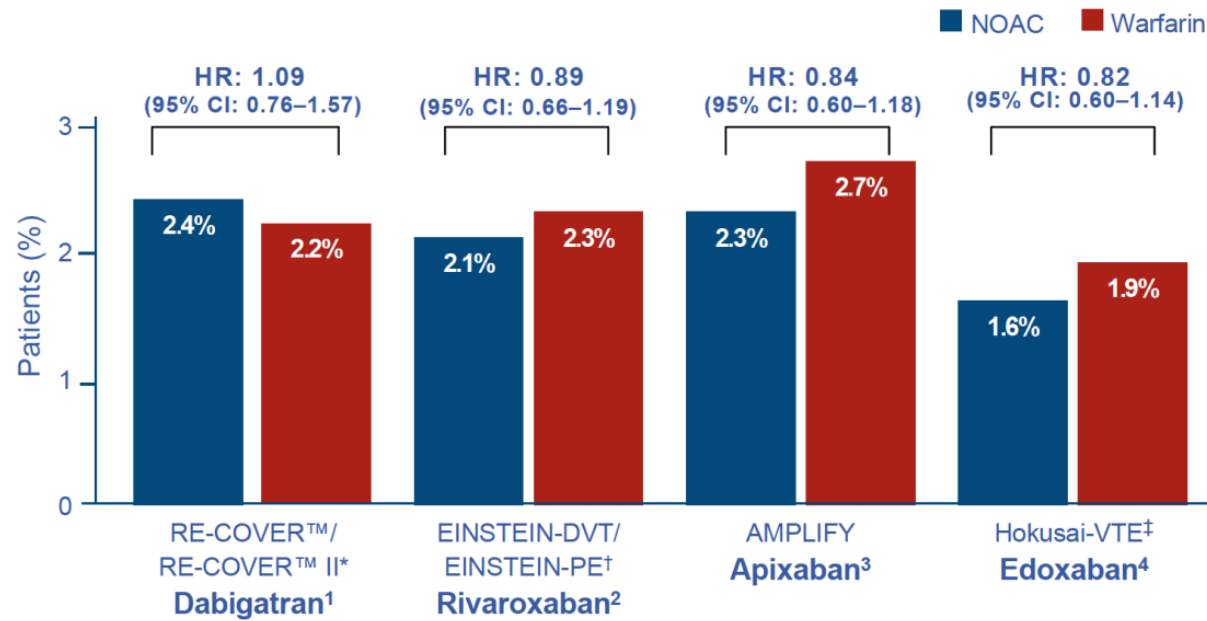
Sulla base dello studio PEITHO-2 (condotto in pazienti con EP a rischio intermedio) somministrata ENF per 72 ore e poi iniziato dabigatran, il DOAC testato in tale studio.

[Torna allo snodo](#)

[Prosegui con il caso](#)

Gli studi clinici

Treatment of acute DVT/PE: NOACs non-inferior to warfarin for prevention of recurrent DVT/PE in Phase III trials

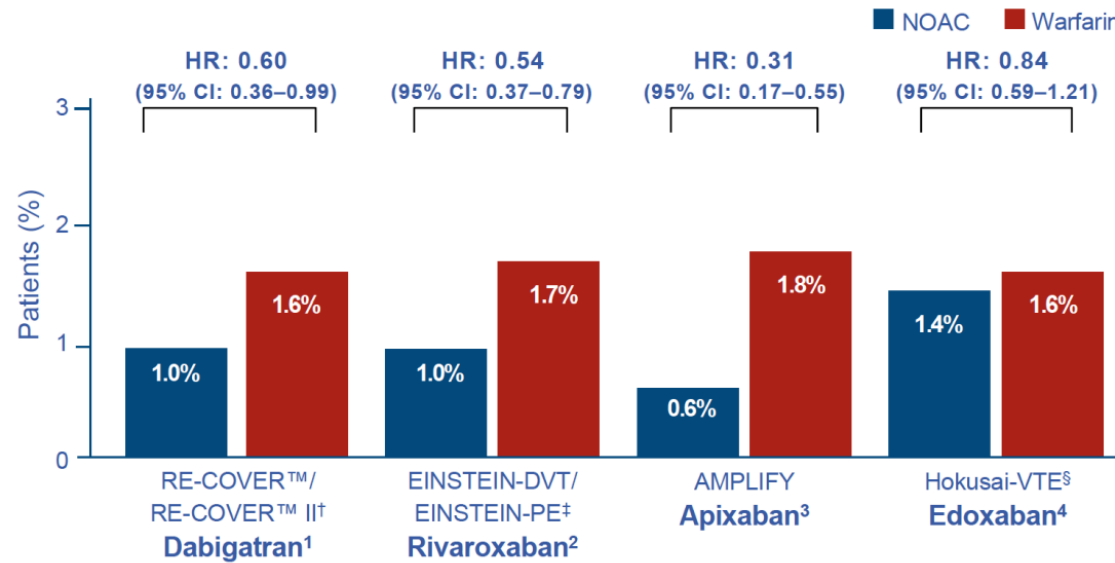


Direct comparisons cannot be made as no head-to-head data are available

*Pooled data from RE-COVER™ and RE-COVER™ II; †Pooled analysis; ‡On treatment

Gli studi clinici

Treatment of acute DVT/PE: NOACs associated with less major bleeding than warfarin in Phase III trials*

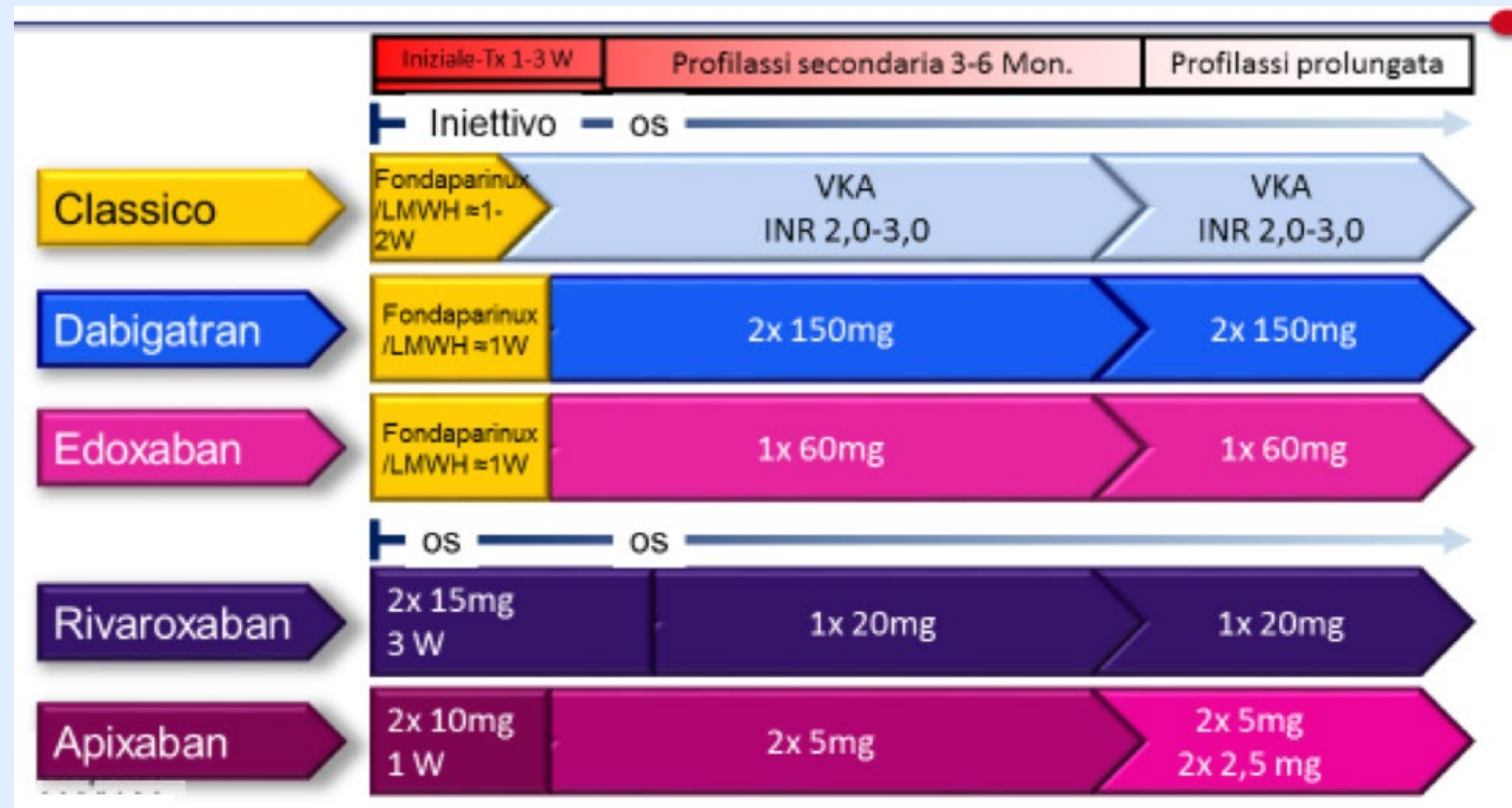


Direct comparisons cannot be made as no head-to-head data are available

*Statistically significant reductions for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban vs warfarin, numerical reduction for edoxaban vs warfarin; †Pooled data from RE-COVER™ and RE-COVER™ II; ‡Pooled analysis; §On treatment

1. Schulman S et al. *Circulation* 2014;129:764–72; 2. Prins MH et al. *Thromb J* 2013;11:21; 3. Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;369:799–808; 4. The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1406–15

Dosaggi



Lo studio PEITHO 2

Lo studio arruolava 402 pazienti con Embolia Polmonare a rischio intermedio che venivano trattati con anticoagulazione parenterale per 72 ore e poi passati a dabigatran 150 mg x 2. I risultati dello studio - che prevedeva un unico braccio di trattamento - sono riportati nella tabella. Le frequenze di recidiva di TEV e bleeding sono in linea con quanto atteso.

Primary Efficacy Outcome

Recurrent symptomatic venous thromboembolism or death related to PE within the first 6 months, n (%; upper bound of right-sided 95% CI)	7 (1.74; 3.25)
---	----------------

Death related to PE, n (%)	2 (0.50)
----------------------------	----------

Secondary Efficacy Outcomes

PE-related death or haemodynamic collapse or decompensation, within the first 30 days, n (%)	3 (0.75)
--	----------

Death from any cause or haemodynamic collapse or decompensation, within the first 30 days, n (%)	5 (1.24)
--	----------

Death from any cause within the first 6 months, n (%)	8 (1.99)
---	----------

Safety outcomes

At least one major bleeding within 6 months, n (%; 95% CI)	11 (2.74; 1.37-4.84)
--	----------------------

At least one major or clinically relevant non-major bleeding within 6 months, n (%; 95% CI)	26 (6.47; 4.27-9.33)
---	----------------------

Terapia alla dimissione e follow up



Terapia in dimissione:

Dabigtran 150 mg BID
Ramipril HCT 5/25 mg 1 cp OD
Amlodipina 5 mg 1 cp OD
Bisoprololo 1.25 mg 1 cp BID
Atorvastatina 40 mg 1 cp OD
Lorazepam 1 mg 1 cp OD
Pantoprazolo 20 mg 1 cp OD
Fluticasone/Vilanterolo 92/22 per via inalatoria BID

Al **follow up** in dicembre 2020 paziente in buone condizioni generali, non recidive di TEP, prosegue con la terapia di dimissione



Boehringer
Ingelheim