

Un caso complicato di embolia polmonare in paziente con insufficienza renale

Caso clinico

Fulvio Pomero¹, Chiara Brignone², Giovanni Gollè¹, Alberto Silvestri¹, Elena Migliore², Christian Bracco², Cristina Serraino², Elisabetta Castagna², Sara Severini², Luigi M. Fenoglio¹

Abstract

We describe a case of pulmonary embolism with instable hemodynamics in a patient with renal failure; the case is complicated by heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Renal failure has a high prevalence in hospitalized patients and is a restriction on administration of low molecular weight heparins (LMWH) and fondaparinux.

HIT is a potentially life-threatening complication, therefore a precocious diagnosis is essential. Therapy consists in the immediate stop of heparin's administration and in the administration of non-heparin antithrombotic drugs.

Keywords: pulmonary embolism, renal failure, heparin-induced thrombocytopenia, fibrinolysis, caval filter

*A complicated case of pulmonary embolism in a patient with renal failure
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 47-54*

¹ Dipartimento Medicina Interna, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo

² I Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

CASO CLINICO

Un uomo di 59 anni si presentò in Ospedale lamentando dispnea ingravescente associata a dolore localizzato all'emittoressa destra esacerbato dagli atti del respiro.

Due settimane prima il paziente era stato sottoposto a intervento di asportazione di meningioma localizzato in sede frontale. All'anamnesi patologica remota emergeva una pielonefrite in giovane età con residua lieve insufficienza renale cronica e ipertensione arteriosa essenziale.

A domicilio il paziente assumeva ACE-inibitori con buon controllo dei valori pressori; inoltre, nei dieci giorni dopo l'intervento neurochirurgico, aveva assunto eparine a basso peso molecolare (LMWH) a dosaggio profilattico.

I parametri all'ingresso in Ospedale erano i seguenti: pressione arteriosa = 110/70 mmHg; frequenza cardiaca 120 bpm, ritmica; SO₂ = 79% in AA.

Il paziente era immediatamente trattato con O₂ terapia (maschera di Venturi; FiO₂ = 50%) con miglioramento della saturazione (SO₂ = 92%).

L'ECG dimostrava la presenza di ritmo sinusale, S₁Q₃T₃, inversione dell'onda T in sede anteriore.

All'emogasanalisi emergeva insufficienza respiratoria tipo I (pH = 7,46; pCO₂ = 29,7; pO₂ = 46,8; HCO₃⁻ = 22,3; SO₂ = 79%). Gli esami ematochimici eseguiti in urgenza dimostravano insufficienza renale (creatinina = 1,8 mg/dl) e lieve anemia normocitica (emoglobina = 10,9 g/dl).

Nel sospetto di embolia polmonare (TEP) veniva eseguito lo score di probabilità clinica (*Revised Geneva Score*, Tabella I) che ha ottenuto un punteggio di 7, identificando una probabilità intermedia di embolia polmonare.

Sulla base di questa probabilità pre-test è stato eseguito il dosaggio del D-dimero (Figura 1) che è risultato nettamente incre-

Corresponding author

Dott. Fulvio Pomero
Dipartimento di Medicina Interna
Ospedale S. Croce e Carle
Via Coppino 14, Cuneo
Tel. 0171.641302
Fax 0171.641614
fulviopomero@yahoo.it

Variabile	Punteggio
Fattori predisponenti	
Età > 65 anni	+1
Precedente TEV	+3
Chirurgia o frattura nel mese precedente	+2
Neoplasia attiva	+2
Sintomi	
Dolore unilaterale all'arto inferiore	+3
Emottisi	+2
Segni clinici	
Frequenza cardiaca	
• 75-94 bpm	+3
• ≥ 65 bpm	+5
Dolore alla palpazione venosa degli arti inferiori o edema unilaterale	+4
Risultati	
• 0-3: bassa probabilità di PE (8%)	
• 4-10: media probabilità di PE (28%)	
• ≥ 11: alta probabilità di PE (74%)	

Tabella I
 Probabilità clinica di embolia polmonare (PE): Revised Geneva Score

mentato (30,6 µg/ml; vn < 0,5 µg/ml); pertanto è stata eseguita TC torace con mezzo di contrasto che evidenziava la presenza di grossolani difetti di riempimento a carico dell'arteria polmonare pressoché occludenti il ramo destro e parzialmente il sinistro.

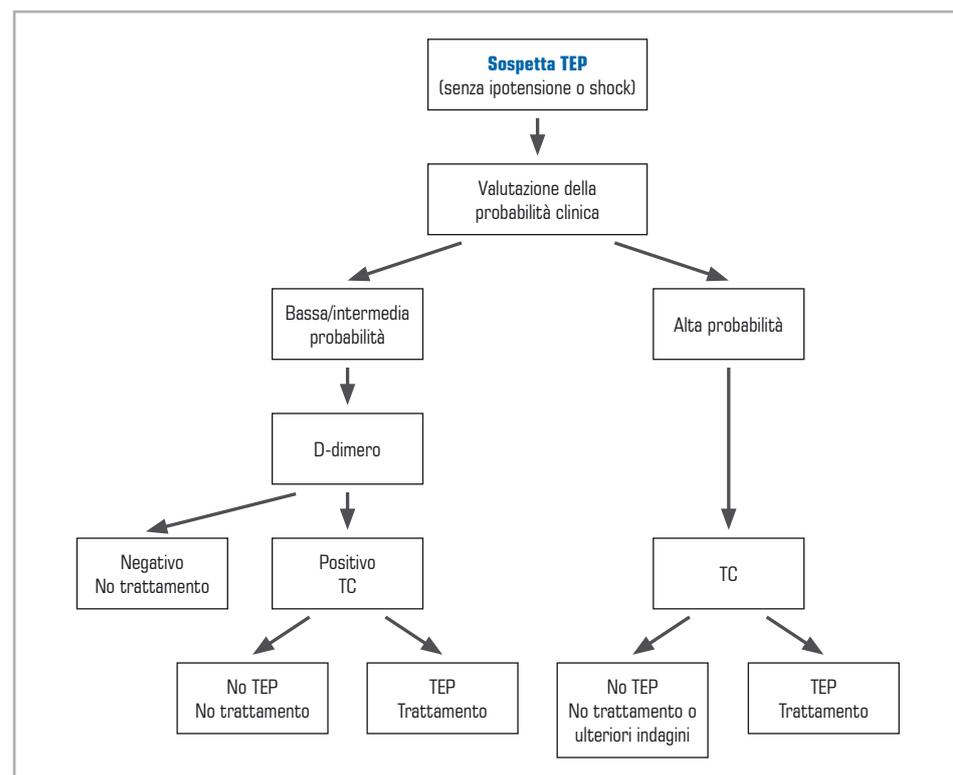
Il calcolo del filtrato glomerulare con la formula di Cockcroft-Gault (creatinina = 1,8 mg/dl; peso = 70 kg; 59 anni; sesso ma-

schile) dimostrava un'insufficienza renale di III grado (clearance creatinina = 43,75 ml/min), per cui si è preferito utilizzare eparina sodica ev piuttosto che eparina a basso peso molecolare sc.

Dopo circa due ore il paziente si presentava nuovamente sofferente con dispnea peggiorata (SO₂ = 88% con FiO₂ = 50%). Veniva rilevata ipotensione severa (80/60 mmHg), tachicardia sinusale (125 bpm) e shock index = 1,56. L'esecuzione di un ecocardiogramma al letto del paziente dimostrava la presenza di un'importante dilatazione delle cavità destre con dissinergia del setto interventricolare e ampia ipocinesia del ventricolo destro con dilatazione delle vene sovraepatiche e della vena cava inferiore per cui il paziente veniva candidato a una metodica ripercussiva.

Il recente intervento neurochirurgico controindicava in modo assoluto l'esecuzione di trombolisi sistemica (Tabella II) per cui si decideva di procedere alla frammentazione meccanica transcateretere del trombo con trombolisi locoregionale in Radiologia Interventistica (Figura 2). Al termine della procedura si assisteva a buona perfusione polmonare con maggiore compromissione del lobo medio di destra e lo shock index risultava nettamente ridotto (0,9). Il paziente ritornava in reparto in condizioni cliniche migliorate e ci veniva comunicato dai

Figura 1
 Proposta di un algoritmo diagnostico per pazienti con sospetto di embolia polmonare (TEP), senza shock o ipotensione arteriosa



Medici della Radiologia il posizionamento di filtro cavale durante la seduta operativa. Nei giorni seguenti la conta piastrinica si riduceva rapidamente e in settima giornata dall'inizio della terapia le piastrine erano $35 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Nel sospetto di trombocitopenia da eparina veniva effettuato lo score clinico di probabilità che identificava una probabilità elevata (score = 7). Dopo aver interrotto la terapia eparinica veniva iniziata terapia con lepirudina a dosi adeguate per la ridotta funzionalità renale del paziente, eseguendo un'infusione di 0,01 mg/kg/h senza bolo iniziale con controlli della coagulazione ogni 4 ore, finalizzati a mantenere un tempo di protrombina attivata (aPTT) tra 1,5 e 2. Si effettuava inoltre la ricerca degli anticorpi anti-PF4 che risultavano positivi. Con questa terapia la conta piastrinica migliorava progressivamente, portando in dodicesima giornata le piastrine a essere $220 \times 10^3/\text{ml}$. Si avviava quindi la terapia con warfarin (5 mg/die) fino al raggiungimento dell'INR (*International Normalized Ratio*) terapeutico e il paziente veniva dimesso in buone condizioni generali in diciottesima giornata con un INR di 2,65.

Dopo 12 mesi di follow-up il paziente eseguiva un ecocardiogramma transtoracico che escludeva la presenza di ipertensione polmonare (PAPs = 20 mmHg) e, dopo aver sospeso la terapia anticoagulante orale (TAO), veniva sottoposto a screening trombofilico che risultava negativo: non veniva pertanto ripresa la terapia con warfarin.

Due mesi più tardi, in seguito all'insorgenza di edema a carico degli arti inferiori (sinistra>destra), il paziente si recava in Pronto Soccorso dove un ecocolor Doppler dimostrava una trombosi venosa profonda (TVP) iliaco-femorale sinistra e la TC addome poneva in evidenza la trombosi del filtro cavale. In considerazione della pre-

cedente HIT (trombocitopenia indotta da eparina), nonostante la negatività degli anticorpi anti-PF4 il paziente è stato avviato da terapia con fondaparinux 7,5 mg/die seguito da warfarin. A distanza di due anni dall'episodio iniziale il paziente è in TAO con buon controllo dell'INR e si presenta in buone condizioni generali.

DISCUSSIONE

Quale terapia per il paziente con TEV e insufficienza renale ?

L'insufficienza renale costituisce una importante limitazione nell'utilizzo di alcuni farmaci, come le eparine a basso peso molecolare (LMWH) e fondaparinux, e rappresenta una condizione piuttosto frequente nei reparti di Medicina Interna. Lo studio Gemini ha dimostrato che il 15% dei pazienti internistici possiede una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min [1].

Sebbene i trial randomizzati escludano regolarmente i pazienti con insufficienza renale, esistono tuttavia studi di farmacocinetica che confermano una stretta associazione tra la clearance della creatinina e i livelli di attività anti-Xa. È stato inoltre dimostrato un eccesso di sanguinamenti in pazienti con insufficienza renale trattati con LMWH.

La meta-analisi di Lim e colleghi [2] conclude che pazienti non dializzati con clearance della creatinina < 30 ml/min che vengono trattati con enoxaparina a dosaggio terapeutico hanno un livello elevato di attività anti-Xa e un rischio di sanguinamento maggiore rispetto a pazienti con funzionalità renale normale (5% vs 2,4%; odds ratio = 2,25; p = 0,013). L'aggiustamento empirico del dosaggio potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento, ma merita ulteriori valutazioni. Gli Autori specificano che i dati relativi alle altre LMWH sono troppo scarsi per



Figura 2
Riperfusione polmonare mediante tecnica transcateretere
A. Angiografia basale
B. Frammentazione meccanica
C. Fibrinolisi locoregionale

Tabella II
Controindicazioni alla
terapia fibrinolitica

Absolute	<ul style="list-style-type: none"> • Storia di stroke emorragico o stroke di origine sconosciuta • Stroke ischemico nei 6 mesi precedenti • Neoplasie cerebrali o danno al sistema nervoso centrale • Recente trauma maggiore/chirurgia/trauma alla testa (nelle tre settimane precedenti) • Sanguinamento gastrointestinale nel mese precedente • Sanguinamento in atto
Relative	<ul style="list-style-type: none"> • TIA nei 6 mesi precedenti • Terapia anticoagulante orale • Gravidanza o periodo post-partum (1 mese) • Puntura in regioni non comprimibili • Rianimazione cardiopolmonare traumatica • Ipertensione refrattaria (pressione sistolica > 180 mmHg) • Patologia epatica avanzata • Endocardite infettiva • Ulcera peptica in fase attiva

giungere ad alcuna conclusione. La *Food and Drug Administration* americana ha indicato per enoxaparina un dosaggio dimezzato (1 mg/die) per i pazienti con TEV e clearance della creatinina < 30 ml/min mentre non si esprime sulle altre LMWH [3]. Le correnti linee guida ACCP (*American College of Chest Physicians*) suggeriscono l'utilizzo dell'eparina non frazionata rispetto all'eparina a basso peso molecolare nei pazienti con severa insufficienza renale (grado 2C) [4].

Quale trattamento per il paziente con TEP a emodinamica compromessa e controindicazioni alla trombolisi?

I pazienti con embolia polmonare a emodinamica compromessa (ipotensione arteriosa o shock) necessitano di una pronta riduzione delle resistenze polmonari al fine di migliorare rapidamente il post-carico del ventricolo destro. La metodica di prima scelta è rappresentata dalla trombolisi sistemica con farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* (Tabella III). Le linee guida ACCP indicano come preferita la trombolisi con rapido protocollo infusivo (2 h) rispetto a protocolli a lunga durata (24 h). Esistono pochi dati sul trattamento da riservare a pazienti con emodinamica compromessa e controindicazione assoluta alla trombolisi (Tabella II). L'embolectomia chirurgica d'emergenza costituisce una soluzione terapeutica valida in questa sfortunata situazione

o nel caso di insuccesso della fibrinolisi sistemica. Uno studio ha valutato 47 pazienti in un periodo di 4 anni con una sopravvivenza post-intervento del 96%. In questo studio la procedura era effettuata senza ipotermia, a cuore battente, senza clampaggio aortico o cardioplegia [5]. Uno studio francese che ha studiato pazienti *non responder* alla fibrinolisi sistemica, l'embolectomia d'emergenza confrontata con la trombolisi secondaria ha dato il medesimo risultato in termini di mortalità totale mentre è risultata superiore per quel che riguarda la recidiva di embolia polmonare e l'evoluzione libera da eventi [6].

Accanto alla tecnica chirurgica esiste la tecnica della frammentazione meccanica transcateretere in pazienti in cui è controindicata la trombolisi sistemica. Anche con questa tecnica lo scopo è quello di ridurre il post-carico del ventricolo destro e può essere associata anche la trombolisi locoregionale nei pazienti in cui il rischio di sanguinamento non risulta elevatissimo. In uno studio retrospettivo su 12 pazienti sottoposti a frammentazione transcateretere con o senza fibrinolisi locoregionale, 10 sono sopravvissuti mentre due sono deceduti [7]. Nei due pazienti morti non era stato ridotto lo *shock index* (frequenza cardiaca/pressione sistolica) al di sotto di 0,9 al termine della procedura. Gli Autori concludono che in presenza di shock emodinamico da embolia polmonare, la frammentazione transcateretere può rappresentare una procedura salva-vita

Tabella III
Regimi trombolitici
approvati per il
trattamento dell'embolia
polmonare
rtPA = recombinant tissue
Plasminogen Activator

Farmaco	Dosaggio	Anno di approvazione
Streptochinasi	250.000 U in 30 min poi 100.000 U/h per 24 h	1977
Urochinasi	4.400 u/kg in 10 min poi 4.400 U/kg/h per 12-24 h	1978
rtPA	100 mg in 2 h	1990

Categoria	Punteggio (0, 1, 2 per ogni categoria; score massimo = 8)		
	2	1	0
Trombocitopenia	Caduta piastrinica > 50% o nadir 20-100 x 10 ⁹ /l	Caduta piastrinica 30-50% o nadir 10-19 x 10 ⁹ /l	Caduta piastrinica > 30% o nadir < 10 x 10 ⁹ /l
Tempo di inizio	Giorno 5-10 o ≤ 1 giorno se eparina nei 30 giorni precedenti	Giorno > 10, tempo indeterminato; o > 1 gg se eparina nei 31-100 giorni precedenti	< 4 giorni (no recente terapia eparinica)
Trombosi o altre sequele	Nuova provata trombosi; necrosi cutanea; reazione sistemica acuta dopo bolo ENF ev	Trombosi progressiva o ricorrente, lesioni cutanee eritematose, sospetta trombosi (non provata)	Nessuna
Altre cause di trombocitopenia	Non evidenti	Possibili	Definite

in pazienti che non rispondono o non tollerano la trombolisi sistemica.

Approccio alla trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

La HIT rappresenta un disordine pro-trombotico che inizia con la somministrazione di eparina e prosegue con la formazione di anticorpi che determinano l'attivazione piastrinica e la successiva generazione di trombina. Tipicamente la conta piastrinica scende tra 5 e 10 giorni dopo l'inizio della terapia eparinica sebbene possa scendere più rapidamente dopo una recente esposizione all'eparina. La HIT può essere una complicanza pericolosa per la vita o per l'integrità dell'arto in relazione alla risposta trombotica (venosa o arteriosa) piuttosto che emorragica. Mentre la HIT immunomediata (HIT II) rappresenta una condizione estremamente grave sebbene non frequente (1-3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata; 0,8% dei pazienti esposti a eparina a basso peso molecolare), la trombocitopenia da eparina su base non immunologica rappresenta una situazione più frequente (10-30%) ma priva di significato trombotico o emorragico [8]. Più della metà dei pazienti che sviluppano una HIT va incontro a una complicanza trombotica. Il tromboembolismo venoso è 4 volte più frequente rispetto agli episodi trombotici arteriosi. Il distretto venoso degli arti inferiori è la sede più frequente per la trombosi venosa ed è spesso colpito bilateralmente. L'embolia polmonare si registra in circa il 25% dei casi. Una situazione meno frequente ma estremamente grave è rappresentata dalla trombosi dei seni venosi cerebrali e dalla trombosi delle vene surrenaliche. Quest'ultima evenienza determina la necrosi emorragica delle ghiandole surrenaliche con conseguente ipocorticosurrenalismo acuto.

La localizzazione trombotica arteriosa più frequente è a carico degli arti inferiori ma la HIT può presentarsi con ictus ischemico, infarto miocardico acuto, trombosi intracardiaca, trombosi di by-pass e potenzialmente di ogni vaso arterioso. Anche la coagulazione intravascolare disseminata si può associare alla HIT e si caratterizza per la presenza di ipofibrinogenemia e di un allungamento dell'INR e dell'aPTT per un deficit di ATIII e di proteina C coagulativa.

Quando la HIT è sospettata clinicamente, l'eparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere introdotto in terapia un farmaco antitrombotico alternativo perché l'attesa dei test di laboratorio di conferma può essere catastrofica.

A tale scopo è stato studiato uno score clinico pre-test che prende in considerazione l'entità del calo della conta piastrinica, il tempo, la presenza di nuove trombosi e la possibilità di diagnosi alternative per la piastrinopenia (Tabella IV). Uno score inferiore a 3 indica una bassa probabilità di HIT mentre se lo score è maggiore di 6 la probabilità risulta elevata [9].

Nel sospetto di HIT è necessaria la ricerca degli anticorpi anti-PF4, la cui presenza non è sufficiente per la diagnosi. In effetti gli anticorpi diretti contro il complesso piastrinico PF4 sono presenti nel 20% dei pazienti trattati con eparina non frazionata e approssimativamente nell'8% di quelli trattati con LMWH [10].

Nel caso di HIT fortemente sospetta o confermata occorre sospendere immediatamente la somministrazione di eparina (anche l'eparinizzazione dei cateteri venosi centrali), somministrare un anticoagulante non eparinico, evitare l'utilizzo di warfarin fino a quando la conta piastrinica torna a essere maggiore di 150 x 10³/mm³, eseguire la ricerca per gli anticorpi anti-PF4, ricercare even-

Tabella IV

Il 4Ts Assessment Point System per pazienti con sospetta trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Probabilità pre-test: 6-8 elevata; 4-5 intermedia; 0-3 bassa

ENF = eparina non frazionata

tuali trombosi venose o arteriose ed evitare la trasfusione profilattica di piastrine. I farmaci anticoagulanti non eparinici indicati dalle linee guida ACCP 2008 sono danaparoid (grado 1B), lepirudina (grado 1C), argatroban (grado 1C), fondaparinux (grado 2C) e bivalirudina (grado 2C) [11]. Dopo l'interruzione dell'eparina gli anticorpi anti-PF4 usualmente scompaiono entro 100 giorni. Quando questi pazienti vengono nuovamente esposti a eparina dopo la scomparsa degli anticorpi anti-PF4 la HIT si sviluppa molto raramente. La ricomparsa di HIT è vincolata infatti alla formazione di nuovi anticorpi, la quale richiede normalmente almeno 5 giorni. Nonostante tutto la somministrazione di eparina è preferibilmente da evitare in pazienti con anamnesi positiva per HIT e se risulta indicata (cardiochirurgia o chirurgia vascolare) deve essere documentata l'assenza di anticorpi anti-PF4 e la terapia effettuata per breve periodo.

Fondaparinux, pentasaccaride di sintesi, non lega il fattore piastrinico 4 e non è in grado di reagire con gli anticorpi indotti dall'eparina in presenza di PF4 e piastrine [12]. Attualmente esistono limitati dati sull'utilizzo del fondaparinux nel trattamento o nella profilassi dei pazienti con HIT confermata.

In letteratura sono riportati tre casi di pazienti trattati con successo con fondaparinux per eventi tromboembolici conseguenti all'insorgenza di HIT causata da eparina non frazionata (UFH) o LMWH.

In due *case series*, una che valutava l'utilizzo di fondaparinux a dosaggio profilattico in pazienti con anamnesi di HIT confermata e l'altra il dosaggio terapeutico in pazienti con trombosi in corso di piastrinopenia da eparina (UFH, LMWH), la conta piastrinica rimaneva nel range di normalità durante tutto il trattamento [13].

Attualmente non esistono trial randomizzati e controllati che abbiano valutato fondaparinux in pazienti con HIT o anamnesi di HIT per cui persistono interrogativi riguardo l'efficacia, la sicurezza, la durata del trattamento e le dosi ottimali del pentasaccaride in questo contesto clinico.

Dubbi ed evidenze sui filtri cavali

I filtri cavali sono stati impiantati per più di 40 anni e il loro utilizzo è stato incrementato dallo sviluppo dei filtri rimuovibili. Questi ultimi sono utilizzati per ridurre le complicanze associate alla permanenza del filtro in sede per molto tempo, di cui

la maggiore è rappresentata dalla trombosi. Da alcuni studi emerge però che fino al 70% di questi filtri non viene rimosso [14]. La rimozione in effetti richiede una seconda procedura che è associata a costi, esposizione radiologica e rischi periprocedurali. Inoltre in alcuni casi la rimozione non risulta eseguibile per motivi tecnici come l'angolazione del filtro, l'intrappolamento di materiale trombotico o la penetrazione della struttura del filtro nei piani profondi della parete cavale [15].

L'unico studio randomizzato che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del posizionamento del filtro cavale è il PREPIC, che ha arruolato 400 pazienti con trombosi venosa prossimale i quali venivano randomizzati a ricevere la sola terapia anticoagulante o quest'ultima associata al posizionamento di un filtro cavale [16]. Al dodicesimo giorno di follow-up si assisteva a una significativa riduzione di embolia polmonare nel gruppo portatore di filtro cavale (1,1 vs 4,8%; $p = 0,03$) ma a distanza di 2 anni dal posizionamento non si vedevano significative differenze in termini di embolia polmonare sintomatica e il gruppo con il filtro aveva una significativa maggior incidenza di episodi trombotici (20,8 vs 11,6%; $p = 0,02$). La rivalutazione dei risultati a distanza di 8 anni dalla randomizzazione ha dimostrato che l'incidenza di embolia polmonare è effettivamente ridotta in modo significativo nei portatori del filtro (6,2 vs 15,1%; $p = 0,008$) ma questi ultimi hanno più probabilità di andare incontro a trombosi venosa profonda (35,7 vs 27,5%; $p = 0,042$) [17].

Le raccomandazioni delle recenti linee guida ACCP [4] sul posizionamento dei filtri cavali sono le seguenti:

- si raccomanda contro il posizionamento di filtri cavali oltre alla terapia anticoagulante in caso di trombosi venosa profonda o embolia polmonare (grado 1A);
- in pazienti con trombosi venosa profonda nei quali non è possibile effettuare la terapia anticoagulante è raccomandato il posizionamento di un filtro cavale (grado 1C);
- quando è stato posizionato un filtro cavale come alternativa alla terapia anticoagulante e il rischio di sanguinamento si riduce, viene raccomandata l'anticoagulazione standard (grado 1C);
- si raccomanda contro il posizionamento di filtro cavale come tromboprofilassi in

pazienti con trauma maggiore o trauma spinale (grado 1C).

Tra le controindicazioni all'utilizzo del filtro cavale si registra la trombosi estesa all'intera vena cava inferiore che non permette il posizionamento o la presenza di una severa coagulopatia che determina un inaccettabile rischio di emorragia a livello del sito di inserzione. L'utilizzo di un filtro cavale non modifica la necessità di anticoagulazione. Nella pratica clinica si esegue solitamente la terapia anticoagulante a tempo indeterminato nei portatori di filtro permanente anche

se non esistono studi dedicati in letteratura. Alcuni Autori concludono che non è indicata la terapia anticoagulante per la protezione del filtro poiché l'incidenza di trombosi indotta dal filtro è elevata solo nei primi mesi dal posizionamento per ridursi in modo significativo nei mesi successivi [18].

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

Punti chiave e raccomandazioni

- *L'insufficienza renale costituisce un'importante limitazione nell'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare (LMWH) e di fondaparinux. Le linee guida ACCP suggeriscono l'utilizzo dell'eparina non frazionata rispetto all'eparina a basso peso molecolare nei pazienti con severa insufficienza renale (grado 2C)*
- *In caso di embolia polmonare a emodinamica compromessa è necessaria una pronta riduzione delle resistenze polmonari al fine di migliorare rapidamente il post-carico del ventricolo destro. Nei pazienti con emodinamica instabile e controindicazione **assoluta** alla trombolisi sia l'embolectomia chirurgica SLA la frammentazione meccanica transcatetere sono procedure salva-vita*
- *Più della metà dei pazienti che sviluppano una HIT va incontro a una complicazione trombotica. Quando la HIT è sospettata clinicamente (4Ts Assessment Point System) l'eparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere introdotto in terapia un farmaco antitrombotico non eparinico. I farmaci anticoagulanti non eparinici indicati dalle linee guida ACCP sono danaparoid (grado 1B), lepirudina (grado 1C), argatroban (grado 1C), fondaparinux (grado 2C) e bivalirudina (grado 2C) [11]*
- *Le raccomandazioni delle linee guida ACCP sul posizionamento dei filtri cavali sono:*
 - *si raccomanda contro il posizionamento di filtri cavali oltre alla terapia anticoagulante in caso di trombosi venosa profonda o embolia polmonare (grado 1A)*
 - *in pazienti con trombosi venosa profonda nei quali non è possibile effettuare la terapia anticoagulante è raccomandato il posizionamento di un filtro cavale (grado 1C)*
 - *quando è stato posizionato un filtro cavale come alternativa alla terapia anticoagulante e il rischio di sanguinamento si riduce, viene raccomandata l'anticoagulazione standard (grado 1C)*
 - *si raccomanda contro il posizionamento di filtro cavale come tromboprofilassi in pazienti con trauma maggiore o trauma spinale (grado 1C)*
- *Non è tuttora chiaro se sia necessaria la terapia anticoagulante a tempo indeterminato nei portatori di filtro cavale permanente*

BIBLIOGRAFIA

1. Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, Scannapieco G, Mazzone A, Magni G et al. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. Findings from a multicenter, prospective study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893-901
2. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: Low-Molecular-Weight Heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673-84
3. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required? *Cleve Clin J Med* 2005; 72 : S37-S42

4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Practice Guidelines (8th Edition) of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Thromboembolic Disease: American College Antithrombotic. *Chest* 2008; 133: 454-545
5. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-23
6. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-50
7. Kuo WT, Van den Bosch MAAJ, Hofmann LV, Louie JD, Kothary N, Sze DY. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest* 2008; 134: 250-4
8. Shantsila E, Lip GYH, Chong BH. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2009; 135: 1651-64
9. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: e454-e458
10. Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M, Bridey F, Vissac AM, Meyer D. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90-5
11. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2008; 133: 340S-380S
12. Harenberg J, Jörg I, Fenyvesi T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with Fondaparinux. *Haematologica* 2004; 89: 1017-8
13. Efirid LE, Kockler DR. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1383-7
14. Grande WJ, Trerotola SO, Reilly PM, Clark TW, Soulen MC, Patel A et al. Experience with the recovery filter as a retrievable inferior vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1189-93
15. Berczi V, Bottomley JR, Thomas SM, Taneja S, Gaines PA, Cleveland TJ. Long-term retrievability of IVC filters: should we abandon permanent devices? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 820-7
16. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15
17. PREPIC study group. Eight year follow up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 416-22
18. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 449-59