

Ossigenoterapia in pazienti con embolia polmonare a rischio intermedio: risultati di un trial randomizzato

Caterina Cenci, Domenico Prisco

Keywords: trial randomizzato, embolia polmonare, rischio intermedio, disfunzione ventricolo destro, ossigeno

L'embolia polmonare (EP) rappresenta la più temibile complicanza della trombosi venosa e, se non riconosciuta e trattata tempestivamente, è gravata da una elevata mortalità. Il principale fattore prognostico negativo è rappresentato dai segni strumentali e biochimici di disfunzione del ventricolo destro: secondo le indicazioni delle più recenti linee guida ESC (1), la presenza di uno o più marker di disfunzione cardiaca in un contesto di stabilità emodinamica, configura il quadro di EP a rischio intermedio. In questi pazienti, la monoterapia anticoagulante è il trattamento attualmente raccomandato; tuttavia, i tassi di complicanze a breve termine tra i pazienti con EP a rischio intermedio non sono trascurabili e possono raggiungere il 10%. Alcuni modelli sperimentali hanno dimostrato che l'aumento della resistenza vascolare polmonare che si verifica durante l'EP, e che determina la disfunzione cardiaca, non deriva soltanto dall'ostruzione provocata dal coagulo, ma anche dalla vasocostrizione. L'ossigeno è un potente vasodilatatore polmonare e può ridurre la resistenza vascolare polmonare; infatti, in un modello suino di EP acuta che simulava l'EP a rischio da intermedio ad alto, i ricercatori hanno scoperto che un maggiore apporto di ossigeno diminuiva il postcarico del ventricolo destro e riduceva il suo lavoro meccanico. Sebbene le linee guida raccomandino la somministrazione di ossigeno solo nei pazienti con EP e saturazione di ossigeno < 90%, la correzione della vasocostrizione ipossica nei pazienti non ipossiemicici con EP a rischio intermedio potrebbe alleviare il sovraccarico del ventricolo destro fintanto che non si verifichi la lisi endogena del coagulo. Per confermare questa ipotesi, un gruppo di ricercatori spagnoli, coordinati da Deisy Barrios, hanno condotto uno studio (2) in cui è stato valutato l'effetto dell'ossigenoterapia nei pazienti non ipossiemicici con EP sintomatica acuta a rischio intermedio. Si tratta di uno studio prospettico multicentrico randomizzato (1:1), in aperto, a gruppi paralleli, condotto dal luglio 2019 all'agosto 2022 in 7 ospedali spagnoli. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di EP e un rapporto tra il diametro del ventricolo destro e quello del ventricolo sinistro (VD/VS) > 1,0 nella proiezione apicale a quattro camere dell'ecocardiografia transtoracica; sono stati esclusi i pazienti in ossigenoterapia cronica, che presentavano una saturazione di ossigeno < 90% alla pulsossimetria al momento della diagnosi, o instabilità emodinamica al momento del ricovero ospedaliero. Tutti i pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere la terapia anticoagulante associata all'ossigeno, attraverso una maschera facciale ad una concentrazione del 35% (7 L/min), o la sola terapia anticoagulante per le prime 48 ore. L'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita prima dello studio e ripetuta a 48 ore e a 7 giorni. L'outcome primario era rappresentato da un rapporto VD/VS $\leq 1,0$ misurato 48 ore dopo la randomizzazione; gli outcome secondari di efficacia erano rappresentati dalla variazione numerica del rapporto tra il diametro del VD e quello del VS misurato 48 ore e 7 giorni dopo l'inizio del trattamento rispetto al rapporto basale misurato al momento della randomizzazione. Purtroppo, lo studio è stato interrotto prematuramente a causa della pandemia di COVID-19 dopo il reclutamento di 70 pazienti, dei quali 33 (47%) assegnati al gruppo "ossigeno" e 37 (53%) assegnati al gruppo "aria ambiente". Complessivamente, l'età media dei pazienti era di $67,3 \pm 16,1$ anni e il 51% dei pazienti era

di sesso femminile. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati non differivano significativamente tra i due gruppi di studio. All'inizio, i due gruppi di trattamento mostravano un diametro telediastolico medio del VD simile ($43 \pm 7,6$ mm e $41 \pm 5,2$ mm nei gruppi ossigeno e aria ambiente, rispettivamente) e un rapporto VD/VS simile ($1,28 \pm 0,28$ e $1,21 \pm 0,18$ rispettivamente nei gruppi ossigeno e aria ambiente). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata negli altri parametri ecocardiografici basali del cuore destro tra i due gruppi. A 48 ore dalla randomizzazione, l'esito primario di efficacia non era significativamente diverso nel gruppo ossigeno rispetto al gruppo aria ambiente (14 pazienti su 33 [42,4%] vs 8 pazienti su 37 [21,6%], differenza 20,8%; IC al 95% da $-1,0\%$ a $40,5\%$, $P = .08$) ; analogamente, la percentuale di pazienti con un rapporto VD/VS $\leq 1,0$ a 7 giorni è stata rispettivamente del 76% (25 su 33 pazienti) e del 70% (26 su 37 pazienti) (differenza 5,5%; IC al 95%, da $-17,2\%$ a $26,9\%$). Per quanto riguarda l'outcome secondario, invece, dal basale a 48 ore la riduzione del rapporto VD/VS è stata significativamente maggiore nel gruppo ossigeno rispetto al gruppo di controllo ($0,28 \pm 0,26$ vs $0,12 \pm 0,24$; $P = 0,02$), mentre questo non si è verificato a 7 giorni. Durante il follow-up, nessuno dei pazienti randomizzati ha sviluppato instabilità emodinamica o recidiva di TEV ed è stato registrato un solo sanguinamento maggiore, gastrointestinale, non fatale, nel gruppo aria ambiente.

Dai risultati dello studio emerge quindi come la normalizzazione del rapporto VD/VS nel gruppo ossigeno, rispetto al gruppo aria ambiente, non ha raggiunto il livello predeterminato di significatività statistica, forse anche a causa della scarsa numerosità del campione; tuttavia, la riduzione del rapporto VD/VS è stata significativamente più elevata nel gruppo con ossigeno supplementare rispetto al gruppo di controllo. Sebbene siano necessari altri studi su scala più ampia per confermare questi dati, il trial dimostra che una strategia semplice, sicura, ed a basso costo come l'ossigeno supplementare precoce è fattibile e merita di essere presa in considerazione nella gestione dei pazienti con EP a rischio intermedio, per migliorarne la prognosi a breve termine (3).

Bibliografia

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41:543-603.
2. Barrios D, Durán D, Rodríguez C, et al. Oxygen Therapy in Patients With Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. A Randomized Trial. *CHEST* 2024; 165:673-681.
3. Frat JP, Ciurzynski M. Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. Simply Oxygen? *CHEST* 2024;165: 484-485.