

## Profilassi antitrombotica nel paziente chirurgico: a che punto siamo?

G. CATANIA, C. DI STEFANO, G. IPPOLITO, E. MINONA, G. ALONGI, F. CARDÌ

**RIASSUNTO: Profilassi antitrombotica nel paziente chirurgico: a che punto siamo?**

G. CATANIA, C. DI STEFANO, G. IPPOLITO, E. MINONA, G. ALONGI, F. CARDÌ

*Il Tromboembolismo Venoso (TEV) è una complicanza frequente nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori, con possibilità di disabilità a lungo termine o esito fatale. Il razionale alla base di una tromboprofilassi in tutti i pazienti possono essere riassunti in tre punti: 1) il TEV è frequente in alcuni tipi di interventi chirurgici; 2) il TEV può essere fatale; 3) la tromboprofilassi è altamente efficace e sicura e, oltre a questi benefici clinici, porta ad un abbassamento dei costi del trattamento complessivo evitando ulteriori indagini diagnostiche e un nuovo ricovero per curare la trombosi venosa.*

*I pazienti chirurgici possono presentare al ricovero uno o più fattori di rischio per TEV e, in considerazione del fatto che l'effetto di tale rischio è cumulativo, è importante stratificarlo e instaurare una strategia profilattica adeguata. Oggi vi è unanime consenso sul fatto che le eparine a basso peso molecolare siano efficaci e sicure nella prevenzione di TEV nei pazienti chirurgici. Le linee guida unanimemente riconosciute possono aiutare a prendere decisioni in materia di profilassi TEV in pazienti chirurgici.*

**SUMMARY: Venous thromboembolism prophylaxis after general surgery: where are we now?**

G. CATANIA, C. DI STEFANO, G. IPPOLITO, E. MINONA, G. ALONGI, F. CARDÌ

*Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication in patients undergoing major surgery, with the possibility of long-term disability or fatal outcome. The rationale of the thromboprophylaxis in all patients can be summarized in three points: 1) the VTE is common in some types of surgery; 2) the VTE can be fatal; 3) thromboprophylaxis is highly effective and safe and, besides these clinical benefits, leads to lower total costs of treatment without further diagnostic and a new shelter for treating venous thrombosis.*

*The surgical patients may present at admission one or more risk factors for VTE. The effect of this risk is cumulative, it is important to stratify the risk and to establish an adequate prophylactic strategy. Today there is a unanimous consensus that the low molecular weight heparins are both effective and safe in preventing VTE in surgical patients. Unanimously approved guidelines can help surgeons in making decisions regarding VTE prophylaxis.*

**KEY WORDS:** Tromboembolismo venoso - Tromboprofilassi - Eparina a basso peso molecolare - Chirurgia.  
Venous thromboembolism - Thromboprophylaxis - Low molecular weight heparin - Surgery.

### Introduzione

È ormai accertata la necessità di applicare opportune misure di profilassi tromboembolica nei pazienti a rischio, misure che dovranno essere adeguate al rischio prevedibile di trombosi venosa profonda (TVP) e/o di embolia polmonare (EP). Un programma per una efficace tromboprofilassi deve avere l'obiettivo di ridurre al minimo gli eventuali effetti secondari, essere ben tollerata

to dal paziente ed essere logisticamente ed economicamente fattibile (1).

La notevole riduzione dei tempi di degenza postoperatoria, le dimissioni precoci e la *Day Surgery*, che in questi ultimi anni è diventata sempre più frequente, hanno innescato ed esasperato nuovi problemi, che rivestono aspetti non solo organizzativi, ma anche medico-legali: è perseguibile penalmente il sanitario che, in caso di evento tromboembolico, non abbia attuato la necessaria profilassi ovvero l'abbia instaurata con farmaci inadeguati nella molecola, nei dosaggi e nei tempi di somministrazione. In assenza di un protocollo universalmente accettato, sorgono controversie quotidiane anche in rapporto, non ultimo per importanza, del costo-beneficio.

Il problema è stato da noi affrontato alla luce di una

attenta revisione della letteratura e del confronto multidisciplinare, nell'intento di ricavare linee guida utili non solo per la nostra pratica quotidiana, ma anche per il medico di famiglia, che tanta importanza assume nella gestione del paziente operato e precocemente dimesso, senza che ciò possa sembrare presuntuosamente impositivo o categorico.

Il razionale per l'uso di tromboprolifassi nei pazienti chirurgici si basa sul riconoscimento che la tromboembolia venosa (TEV) è una complicanza comune nei pazienti ricoverati in ospedale, che può essere imprevedibilmente fatale e che oggi i vari metodi proposti per la sua prevenzione sono efficaci e sicuri. I dati della storia naturale e gli studi sulla tromboprolifassi - in cui la TEV, rimasta asintomatica, è stata valutata oggettivamente - dimostrano che la maggior parte delle TVP postoperatorie origina all'interno delle vene del polpaccio per restare confinate al loro interno clinicamente silenti, senza conseguenze negative. Tuttavia, tra il 10 e il 20% dei trombi si estende alle vene prossimali della gamba, aumentando il rischio di PE.

Un recente *focus* sulla prevenzione della TEV si è concluso con un invito a tutti i professionisti del settore sanitario ad attuare strategie per prevenire questa grave condizione. La motivazione a sostegno della tromboprolifassi è riassunta nella Tabella 1 (2).

Nella maggior parte dei pazienti che durante il ricovero in ospedale muoiono a causa di una EP la diagnosi non viene formulata prima della morte. L'obiettivo primario della tromboprolifassi è la prevenzione della EP fatale, ma ridurre la frequenza di TVP e EP sintomatica è altro un obiettivo clinicamente importante della tromboprolifassi. Questo ruolo della profilassi, spesso sottovalutato, va valutato con attenzione perché, una volta che

si sospetta TEV, la sua diagnosi o esclusione diventa obbligatoria attraverso costose indagini diagnostiche che possono richiedere anche tempi lunghi. Inoltre, il TEV clinicamente manifesto deve essere trattato, aggiungendo potenziali gravi complicanze emorragiche per questi pazienti, anche nel periodo postoperatorio. Ne conseguono un ritardo della dimissione o un nuovo ricovero con aumento del rischio a distanza di tempo dalla sindrome post-trombotica o trombosi ricorrente (3).

## Fattori di rischio di tromboembolia venosa

I progressi realizzati nella terapia di supporto e nella gestione delle malattie concomitanti hanno reso possibile sottoporre ad intervento chirurgico anche pazienti con molti fattori di rischio di TEV. Si tratta di pazienti con neoplasie avanzate, costretti ad un lungo soggiorno in terapia intensiva, sottoposti ad interventi molto lunghi e tecnicamente difficili pazienti in età sempre più avanzata. L'ospedalizzazione di per sé aumenta il rischio di tromboembolia venosa acuta di circa 150 volte; la maggior parte dei pazienti ricoverati in ospedale hanno almeno un fattore di rischio per TEV (Tab. 2), ed è importante ricordare che il rischio può essere cumulativo e varia in base al tipo di intervento chirurgico: sito interessato, durata, chirurgia minore o maggiore.

I fattori di rischio legati al paziente, comprendono la patologia maligna e il suo trattamento, l'età avanzata, una storia di TEV, un elevato indice di massa corporea (BMI), la presenza di vene varicose e l'uso di estrogeni. Pazienti con cancro sottoposti ad intervento sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di TVP postoperatorio.

TABELLA 1 - RAZIONALE PER LA TROMBOPROFILASSI NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI.

Razionale	Descrizione
Alta prevalenza TEV	La maggior parte dei pazienti ricoverati in ospedale hanno fattori di rischio per TEV. La TVP è comune in molti gruppi di pazienti ricoverati in ospedale. La TVP e la EP ospedale-acquisite sono di solito clinicamente silenti. È difficile prevedere quali pazienti a rischio svilupperanno complicanze tromboemboliche sintomatiche. Lo screening dei pazienti a rischio con l'esame fisico o esami non invasivi non è né efficace né vantaggioso rispetto al rapporto costi-benefici.
Conseguenze negative TEV non diagnosticata	TVP ed EP sintomatica. EP fatale. Costi delle indagini nei pazienti sintomatici. Rischi e costi del trattamento della TEV non diagnosticata, in particolare emorragia. Aumentato rischio di futuri ricorrenti episodi di TEV. Sindrome post-trombotica cronica.
Efficacia /efficienza tromboprolifassi	La tromboprolifassi è altamente efficace nel prevenire TEV e TVP prossimale. La tromboprolifassi è altamente efficace nel prevenire TEV sintomatica ed EP fatale. La prevenzione della TVP impedisce anche la EP. Il favorevole rapporto costo-efficacia della profilassi è stato ripetutamente dimostrato.

TABELLA 2 - FATTORI DI RISCHIO DI TROMBOEMBOLIA VENOSA (2)..

- Chirurgia
- Trauma (maggiore o all'estremità inferiore)
- Immobilità, paresi
- Malignità
- Terapia oncologica (ormonale, chemioterapia o radioterapia)
- Precedente TEV
- Senescenza
- Gravidanza e post-partum
- Contraccettivi orali contenenti estrogeni o terapia ormonale sostitutiva
- Modulatore selettivi dei recettori degli estrogeni
- Malattia medica acuta
- Insufficienza cardiaca o respiratoria
- Malattia infiammatoria intestinale
- Sindrome nefrosica
- Disturbi mieloproliferativi
- Emoglobulinuria parossistica notturna
- Obesità
- Fumo
- Vene varicose
- Cateterizzazione venosa centrale
- Trombofilia ereditaria o acquisita
- Storia familiare di TEV
- Sepsis sistemica
- Grave trauma venoso

rio (41% rispetto al 26%) o EP (1,6% vs 0,4%) se confrontati con la popolazione non neoplastica (Tab. 3). Gli interventi neurochirurgici, ortopedici e toracici e quelli oncologici addominali e pelvici comportano l'inserimento dei pazienti nella categoria ad alto rischio per TEV.

Secondo le linee guida dalla 7<sup>th</sup> Consensus dell'*American College of Chest Physicians* (ACSS) vi è una correlazione diretta tra età e rischio postoperatorio di TEV: il rischio è

basso per età <40 anni, moderato per età tra i 40 ed i 60 anni ed alto per età > 60 anni. Vi è il riconoscimento di un ulteriore aumento del rischio a 65 anni o oltre.

Fattori di rischio connessi all'intervento chirurgico includono l'infezione, l'immobilizzazione, la disidratazione, il tipo di anestesia e la stessa procedura chirurgica (Tab. 4). L'anestesia generale comporta un rischio più elevato di TVP se confrontata con l'anestesia spinale o epidurale, mentre la durata dell'anestesia superiore di 3,5 ore è un fattore di rischio indipendente dal tipo di anestesia.

In generale, procedure minori che possono essere effettuate in ambulatorio non sono considerate a rischio di TEV. Nell'ernioplastica in *Day-Surgery* si ha un'incidenza a 30 giorni di TEV di solo 0,04% (1/1.281), mentre casi di TEV, per i casi di chirurgia addominale minore, sono stati riportati tra lo 0,1 e lo 0,6%.

Gli interventi in laparoscopia in genere comportano un tempo operatorio più lungo e richiedono lo pneumoperitoneo e la posizione di anti-Trendelenburg, entrambi con un impatto negativo sul flusso venoso degli arti inferiori; d'altra parte tali interventi sono associati ad una ridotta degenza ospedaliera e di solito comportano una mobilitazione più precoce. Secondo una importante meta-analisi su 153.832 pazienti, la colecistectomia laparoscopica ha una minore incidenza postoperatoria di TVP e EP fatale rispetto alla procedura convenzionale aperta (TVP 0,03% vs 5%; EP fatale 0,02% vs 0,4%). Analogamente le altre procedure laparoscopiche sono state segnalate a basso rischio per TEV.

I pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica sono da considerare ad alto rischio di TEV; ne è stata segnalata una incidenza di 2,4%. La EP è indicata come la più frequente causa di morte a 30 giorni dall'intervento in questo tipo di chirurgia; il tasso di EP sintomatica, in studi prospettici, è comunque compreso tra l'0,8 e l'1,2%.

Le principali procedure chirurgiche addominali portano ad un più elevato rischio di TEV, con tassi di EP tra lo 0,8 e l'1,7%. Le categorie a rischio possono essere definite in base a tipo di intervento (maggiore o mi-

TABELLA 3 - INCIDENZA DI TEV POSTOPERATORIA: CONFRONTO FRA PAZIENTI CON CANCRO E NON (3).

Autore, anno	Cancro	%	Non cancro	%
Kakkar et al., 1970	24/59	41	38/144	26
Colline et al., 1972	8/16	50	7/34	21
Walsh et al., 1974	16/45	36	22/217	10
Rosenberg et al., 1975	28/66	42	29/128	23
Rem et al., 1975	16/30	53	16/65	25
Gallus et al., 1976	17/76	22	49/306	16
Allan et al. 1983	31/100	31	21/100	21
The Multicenter Trial Committee, 1984	62/304	20	113/707	16
Kakkar e Murray, 1985	21/310	6,8	10/597	1,7
Sue-Ling et al., 1986	12/23	52	16/62	26
Kakkar et al, 1993	25/1407	1,8	16/2402	0,7
<b>Totale</b>	<b>260/2436</b>	<b>10.7</b>	<b>33/4762</b>	<b>7.1</b>

TABELLA 4 - RISCHIO ASSOLUTO DI TVP NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI (2)\*.

Tipologia di pazienti	Prevalenza TVP (%)
Pazienti di pertinenza medica	10-20
Chirurgia generale	15-40
Chirurgia ginecologica maggiore	15-40
Chirurgia urologica maggiore	15-40
Neurochirurgia	15-40
Stroke	20-50
Artroplastica dell'anca o del ginocchio, frattura chirurgica	40-60
Grandi traumi	40-80
Lesioni del midollo spinale	60-80
Pazienti in assistenza critica	10-80

\*Tasso obiettivo sulla base di test diagnostici per la TVP in pazienti che non hanno ricevuto tromboprolifassi.

nore), età (<40 anni, > 40 anni) e ulteriori fattori di rischio aggiunti come la malignità in atto o una storia di TEV (Tab. 5).

La durata prevista della tromboprolifassi è argomento di discussione. La profilassi tradizionale è prevista per la durata della degenza ospedaliera, ma con la riduzione del-

la degenza può essere necessario continuare la terapia dopo la dimissione. La maggior parte delle TVP tende a verificarsi entro i primi 14 giorni postoperatori, tuttavia il rischio di TEV persiste più a lungo e molte complicanze si possono presentare dopo questo periodo di tempo. Per i pazienti con tumore maligno è utile estendere la profilassi fino alla 28<sup>a</sup> giornata. Somministrando eparina a basso peso molecolare (LMWH) per 4 settimane e non solo per una, l'incidenza di TEV si è ridotta da 12,0 a 4,8% in pazienti sottoposti a chirurgia per cancro addominale o pelvico.

## Metodi di tromboprolifassi e considerazioni

Bastano spesso alcune misure generali per evitare l'insorgenza nel postoperatorio di una TEV. Queste includono idratazione, elevazione delle estremità inferiori, esercizi con le gambe, deambulazione precoce, prevenzione delle pressioni sugli arti durante l'intervento (4).

I metodi meccanici comunemente utilizzati nella tromboprolifassi sono le calze a compressione graduata (GCS), la compressione pneumatica intermittente

TABELLA 5 - LIVELLI DI RISCHIO DI TEV IN PAZIENTI CHIRURGICI SENZA PROFILASSI (2).

Livello rischio clinico	TVP (%)		EP (%)		Strategie di prevenzione efficaci
	Polpaccio	Prossimale	Clinica	Fatale	
<b>Basso rischio</b> Chirurgia minore in pazienti <40 anni senza ulteriori fattori di rischio	2	0.4	0.2	< 0.01	Nessuna profilassi specifica; mobilizzazione precoce e "aggressiva"
<b>Rischio moderato</b> Chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi Interventi chirurgici in pazienti di età 40-60 anni senza ulteriori fattori di rischio	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4	UFH (x2/die), LMWH ( 3400 U/die), GCS, orIPC
<b>Alto rischio</b> Chirurgia in pazienti > 60 anni, o di età 40-60, con ulteriori fattori di rischio (precedente TEV, cancro, ipercoagulabilità)	20-40	4-8	2-4	0.4-1.0	UFH (x3/die), LMWH (>3400 U/die) o IPC
<b>Altissimo rischio</b> Chirurgia nei pazienti con più fattori di rischio (età > 40 anni, cancro, pregressa TEV) Artroplastica dell'anca o del ginocchio, frattura chirurgica Grandi traumi, lesioni midollo spinale	40-80	10-20	4-10	0.2-5	LMWH (> 3400 U/die), fondaparinux, antagonisti orali vitamina K (INR: 2-3) o IPC/GCS+UFH/LMWH



(IPC), e la scarpa con suola gonfiabile (venous foot pump VFP). Questi metodi sono tutti utili per diminuire i tassi di TVP, ma non sono stati dimostrati efficaci per prevenire la EP fatale se usati da soli.

La *compressione pneumatica intermittente* è stata dimostrata utile a contrastare gli effetti flebodinamici dello pneumoperitoneo in chirurgia laparoscopica e viene fortemente raccomandata intraoperatoriamente dall'Associazione Europea di Chirurgia Endoscopica in tutti i trattamenti laparoscopici prolungati.

Due metaanalisi e una revisione sistematica (5, 6, 7) hanno dimostrato che la GCS può ridurre il rischio relativo di TVP dopo chirurgia generale di circa il 66%. Quando usata in combinazione con la profilassi farmacologica, l'effetto è additivo.

È generalmente accettato che l'aspirina è inefficace nella prevenzione della TEV nei pazienti in chirurgia generale e comporta un aumentato rischio di sanguinamento rispetto ad altri metodi farmacologici disponibili.

Le eparine sono i metodi consigliati più diffusi per la tromboprofilassi in pazienti chirurgici. L'eparina non frazionata (UFH) a basso dosaggio (5000 U) somministrata per via sottocutanea due ore prima dell'intervento e, successivamente, due volte o tre volte al giorno, è stata dimostrata efficace: in un grande metanalisi i tassi di TVP sono stati ridotti dal 22,4 al 9,0%, i tassi di EP sintomatica da 2,0 a 1,3%, di EP fatale da 0,8 a 0,3%; e di tutte le cause di mortalità dal 4,2 al 3,2%. È dimostrato che l'eparina non frazionata a basso dosaggio non aumenta il rischio di sanguinamento in maniera significativa (8).

Attualmente, in tutto il mondo, nella profilassi del tromboembolismo venoso postoperatorio si usano preferenzialmente le eparine a basso peso molecolare (LMWH): UFH e LMWH esercitano la loro azione grazie all'attivazione dell'antitrombina, ma i vantaggi delle eparine a

basso peso molecolare rispetto alla UFH sono legati essenzialmente alla farmacocinetica. La LMWH infatti possiede una ridotta affinità verso varie proteine del plasma e della matrice vascolare, che competono con l'antitrombina nel legame con l'eparina, nonché verso cellule endoteliali, macrofagi e piastrine: ne conseguono una maggiore biodisponibilità, con una più elevata emivita plasmatica, un meccanismo di *clearance* meno complesso, una risposta a dosi fisse più prevedibile ed una minore incidenza di effetti collaterali grazie alla minore interazione con le piastrine. Pertanto la somministrazione anche prolungata di LMWH non richiede controlli emocoagulativi frequenti, se non in presenza di patologie ematologiche o terapie con ASA, ticlopidina, FANS e cortisonici.

In una grande metanalisi su 51 studi, su dati provenienti da più di 48.000 pazienti chirurgici, non è stata trovata alcuna differenza significativa dei tassi di TVP asintomatica, EP clinica, morte, grave emorragia, ematoma della ferita tra LMWH e UFH a basse dosi. Nella stessa metanalisi le LMWH hanno ridotto del 70% l'incidenza di TVP asintomatica e TEV sintomatico rispetto a pazienti nei quali non è stata effettuata nessuna profilassi.

Nei pazienti a rischio più elevato, come ad esempio nei pazienti con neoplasia maligna, dosi più elevate di LMWH correlano con un aumento dell'efficacia senza incremento del rischio di sanguinamento.

Da alcuni anni sono stati sperimentati nella popolazione chirurgica gli inibitori selettivi sintetici del fattore Xa, come ad esempio il fondaparinux. In un studio a doppio cieco randomizzato (9) per un totale di circa 3.000 pazienti sottoposti a chirurgia addominale ad alto rischio il fondaparinux è risultato più efficace e altrettanto sicuro della LMWH di confronto (tassi di TEV del 4,6% vs 6,1% sanguinamento grave 3,4% vs 2,4%, rispettivamente).

## Bibliografia

1. The National Collaborative Centre for Acute Care. Sureid U Risk in: Venous Thromboembolism. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England 2007;42-52
2. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126:338S-400S
3. Petralia GA, Kakkar AK. Venous thromboembolism prophylaxis for the general surgical patient: where do we stand? Semin Respir Crit Care Med 2008;29(1):83-9.
4. Catania G., Musumeci S., Catalano F., Puleo C., Scilletta S., Rinella A., Altadonna V., D'antoni S., Musumeci A., Benfatto G., Buffone A.: L'eparinizzazione in chirurgia maggiore. Arch. Atti 102° Congresso Soc. Ital. Chir. (Roma 15-20 ottobre 2000) Vol. , Pozzi Ed. pag. 221-248 , 2000.
5. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended-out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. Ann Intern Med 2001;135:858-869.
6. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: 2 meta-analyses of the randomised trials. Lancet 2001;358:9-15.
7. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. [see comment] Br J Surg 2001;88:913-930.
8. Osinbowale O, Ali L, Chi YW. Venous thromboembolism: a clinical review. Postgrad Med. 2010;122(2):54-65.
9. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg 2005;92:1212-1220.