

# Profilassi del rischio tromboembolico specifico

**Emilio Luigi Mazza, Massimiliano Colombo, Simone Mazzola, Alessandra Colombo, Carlo Minoli & Giorgio Maria Calori**

**LO SCALPELLO-OTODI Educational**  
Rivista Ufficiale degli Ortopedici  
Traumatologi Ospedalieri d'Italia

ISSN 0390-5276

LO SCALPELLO  
DOI 10.1007/s11639-015-0140-x



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Italia. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**



# Profilassi del rischio tromboembolico specifico

Emilio Luigi Mazza<sup>a</sup> (✉), Massimiliano Colombo, Simone Mazzola, Alessandra Colombo, Carlo Minoli, Giorgio Maria Calori  
Reperto COR, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Italia  
<sup>a</sup>dottmazza@yahoo.com

## ABSTRACT – PROPHYLAXIS OF THE SPECIFIC RISK OF THROMBOEMBOLISM

*Deep vein thrombosis (DVT), with its complications, is a common, serious and potentially fatal disease; it aggravates the course of patients undergoing elective surgery, even more so in case of trauma; considering its frequently binding and urgent nature, it has to be specifically prevented.*

© Springer-Verlag Italia 2015

## Introduzione

In traumatologia la prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e delle complicanze tromboemboliche che ne possono derivare, come ad esempio l'embolia polmonare (EP), costituisce una sfida. Si stima che circa il 10% [1] dei decessi ospedalieri sia dovuto a EP. Nella grande maggioranza dei casi (90%) [2] l'EP è causata da una TVP. Più in generale, si calcola che nei paesi occidentali la malattia tromboembolica venosa (TEV) sia la terza malattia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti per anno [3]. La TEV, termine che include la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), è una patologia trasversale che interessa tutti i reparti di degenza. I quadri clinici principali della TEV sono la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare. In una buona parte dei casi, la prima è clinicamente silente e la morte improvvisa per embolia polmonare può essere la prima e unica manifestazione di TEV. La diagnosi di TVP è spesso difficile in quanto frequentemente asintomatica; a questo, in traumatologia si associano: il quadro di acuzie, l'eventuale localizzazione polidistrettuale, l'eventuale riduzione della coscienza e della funzione d'organo, come nei pazienti politraumatizzati più gravi. Il paziente, sempre più frequentemente anziano e con numerose comorbidità, viene spesso portato presso il pronto soccorso dove l'attenzione del curante, ma assai di più del paziente stesso o di chi lo assiste, viene focalizzata sull'evento traumatico. Molti dettagli anamnestici relativi al rischio tromboembolico possono non essere riferiti anche a seguito di domande pertinenti ma generali; una commistione di elementi sia oggettivi che situazionali determina, infatti, una

ridotta considerazione obiettiva e anamnestica del quadro generale che risulta alla base di una giusta valutazione del rischio tromboembolico specifico.

Nel paziente che giunge, invece, a un programma protesico dopo una tentata sintesi sono spesso presenti molteplici precedenti interventi con un progressivo incremento del rischio tromboembolico.

Una corretta valutazione di tale rischio e di una conseguente corretta profilassi risultano tanto importanti quanto la tempestiva e corretta diagnosi atta a ridurre le gravi conseguenze, tra queste ricordiamo: la morbilità e la mortalità associate con le sue manifestazioni acute, l'incidenza di recidive di ulteriori eventi acuti e l'incidenza di sequele a distanza come la sindrome post-trombotica o post-flebitica.

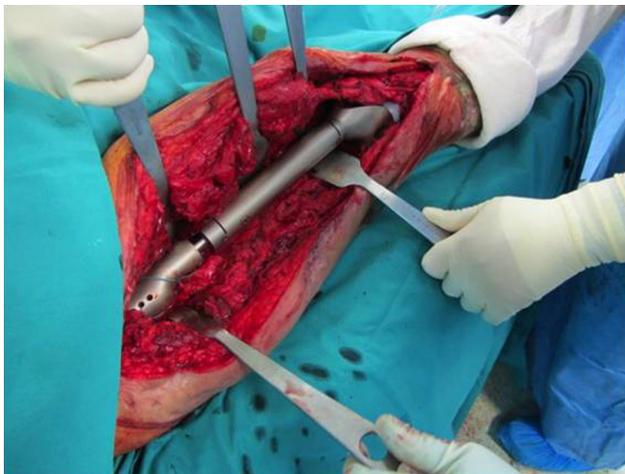
La sindrome post-flebitica si sviluppa, in modo grave, nel 23% [4] dei pazienti trattati per una TVP. Nei pazienti in cui la TVP non è trattata in modo adeguato, tale incidenza è molto più elevata.

Nell'ambito del ruolo della protesizzazione nel trattamento delle lesioni traumatiche e post-traumatiche e dei suoi riscontri in letteratura non ci si è occupati in questo lavoro del più ampio, ma anche maggiormente delineato [5], ambito della profilassi di un impianto primario o, ad esempio, endoprotetico in frattura; quanto di quei casi complessi che giungono all'osservazione del nostro centro.

Da diversi anni, infatti, data la natura sia del nostro Istituto che della specificità della nostra unità operativa, ci siamo occupati non solo della protesizzazione in acuto ma specificamente di quei casi che a seguito di gravi complicanze necessitano di una protesizzazione di segmenti maggiori se non di segmenti totali [6].

Questi pazienti costituiscono una sfida nella sfida, in quanto sono pazienti allettati o in scarico spesso da anni e che





**Fig. 1 - Quadro di scarso sanguinamento intraoperatorio in corso di protesizzazione di femore totale**

sono stati sottoposti a innumerevoli interventi e procedure senza successo. Pazienti che camminano insieme al chirurgo su di un crinale tra elevatissimo rischio tromboembolico ed elevatissimo rischio emorragico.

Sono pazienti spesso marginalizzati dal tessuto sociale e lavorativo, stante il persistere della loro patologia e spesso demotivati da svariati insuccessi.

Il miglior controllo delle complicanze vascolari risulta, quindi, di primaria importanza non solo per non assistere a un ulteriore peggioramento del quadro clinico e di deficit funzionale, ma per garantire il miglior successo di impianti storicamente di ispirazione oncologica estremamente costosi (Fig. 1). Tale impostazione è funzionale al valutare utilizzo ed efficacia della destinazione delle risorse economiche per la tutela della salute nel suo significato più ampio. Un interesse, quindi, non solo di mera valutazione di costo-efficacia ma anche di costo-opportunità e, quindi, relativo a cosa si rinuncia nello spendere per un determinato trattamento, nel produrlo.

### Materiali e metodi

Tra gennaio 2008 e maggio 2015 abbiamo trattato 95 pazienti con protesi da grandi resezioni in pazienti non oncologici. Di questi 48 in perdite di sostanza post-traumatiche, 25 in revisioni protesiche, 13 in fratture periprotetiche e 9 in fratture acute in pazienti con grave *bone loss*. Escludendo 25 pazienti sottoposti a una revisione protesica, abbiamo incluso nella seguente analisi un totale di 70 pazienti suddivisi nei 2 gruppi: (1) megaprotesi in esiti traumatici (48 pazienti); (2) megaprotesi in acuto (22 pazienti). Gli impianti eseguiti sono stati: 19 femori prossimali, 33 femori distali, 3 tibie prossimali, 4 tibie distali, 9 femori totali, 2 artrodesi di ginocchio strumentate.

Nel gruppo degli esiti traumatici, 21/48 pazienti presentavano uno stato settico, e di questi 18/21 sono stati operati in 2 tempi chirurgici (1° tempo: resezione focoloia pseudoartrosico infetto + impianto spaziatore antibiotato; 2° tempo: espianto spaziatore e impianto megaprotesi definitiva ricoperta in argento); 3/21 pazienti sono stati trattati in un unico tempo chirurgico mediante l'impianto di una protesi totale di femore ricoperta in argento.

Nel gruppo dei traumi acuti l'intervento è stato eseguito in un unico tempo chirurgico.

Gli interventi sono stati eseguiti da un unico operatore e dalla medesima équipe durante questo periodo. Il follow-up medio dei pazienti è circa 18 mesi (massimo 5 anni, minimo 3 mesi) con rivalutazioni radiografiche e cliniche seriate con metodiche standard (RX a 45 giorni, poi 3, 6, 12, 18 e 24 mesi), così come il monitoraggio dei parametri ematici di infiammazione per almeno 2 mesi e, quindi, se indicato.

L'età media dei pazienti è di 68 anni (da 30 a 89), di 70 pazienti, 39 sono di sesso femminile e 31 sono di sesso maschile.

Abbiamo eseguito un'analisi retrospettiva dei risultati e delle complicazioni che abbiamo incontrato nei pazienti non oncologici.

### Tecniche chirurgiche e procedure perioperatorie

Tutti gli interventi sono stati eseguiti utilizzando un approccio laterale per il femore prossimale e, dove necessario, continuando in un approccio *sub vastus* fino ad arrivare, distalmente al ginocchio, in sede laterale all'apofisi tibiale anteriore. Si è preservato, ove possibile, l'apparato estensore e si è proceduto a una *augmentation* con protesi tendinee in caso di insufficiente resistenza meccanica o accorciamento. Per la tibia prossimale, come solitamente nella protesizzazione totale di ginocchio, abbiamo eseguito un approccio anteriore diretto, per la tibia distale abbiamo utilizzato una via antero-mediale.

Tutti i pazienti sono stati mobilizzati in seconda giornata postoperatoria e hanno iniziato il percorso riabilitativo. Durante questo periodo postoperatorio, sono stati eseguiti: fisioterapia per rinforzo muscolare, una corretta mobilizzazione attiva e passiva per migliorare il range di movimento (ROM) dell'articolazione interessata (anca, ginocchio o entrambe). In quei pazienti che hanno subito la ricostruzione dell'apparato estensore con dispositivo tendineo, abbiamo previsto un'ortesi articolata (ginocchio) bloccata in estensione tra 0 e 30° di flessione per non meno di 45 giorni e poi un graduale recupero del ROM.

### Fattori di rischio individuali considerati

I fattori di rischio si possono suddividere in base al loro peso rilevato in letteratura [7-9] e suddivisi in quelli di alto grado e in quelli di grado lieve-moderato.

I fattori di alto grado presentano tutti un Odds Ratio (OR) fra 2 e 9:



- storia personale di TEV
- trombofilia congenita (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V-Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi)
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- cancro in fase attiva
- sindrome mieloproliferativa
- chemioterapia o radioterapia
- insufficienza respiratoria con NIV (ventilazione non invasiva)
- scompenso cardiaco classe NYHA III/IV
- sepsi
- gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto).

I fattori valutabili di basso-medio grado hanno un OR < 2:

- storia familiare di TEV
- obesità (IMC > 30)
- uso di pillola contraccettiva o terapia ormonale sostitutiva post-menopausa (già dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione)
- trombofilia congenita eterozigote (eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A)
- varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- malattia infiammatoria cronica intestinale
- insufficienza respiratoria o BPCO riacutizzata
- presenza di Catetere Venoso Centrale (CVC)
- sindrome nefrosica
- recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- infarto miocardico acuto
- malattia infettiva acuta
- ipomobilità, considerata come immobilità totale maggiore a 3 giorni.

L'età appare aumentare il rischio a partire dai 40 anni e tende a raddoppiare per ogni successiva decade.

Nel nostro Istituto sono utilizzate comunemente le seguenti molecole di profilassi: enoxaparina, nadroparina, fondaparinux e rivaroxaban. Dabigatran è stato utilizzato sporadicamente in chirurgia di elezione in altre unità operative e non abbiamo esperienze personali; non ci risulta l'uso in pazienti post-traumatici né tantomeno in impianti megaprotetici.

Per quanto possibile si è mantenuta la profilassi già in atto, quando presente, ed è stata sostituita nel postoperatorio con rivaroxaban in quanto non somministrabile nel preoperatorio.

Gli schemi terapeutici risultano i seguenti:

- dalteparina 5.000 U s.c. 8–12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì; oppure, in chirurgia ortopedica maggiore, 2.500 U 1–2 ore prima e 2.500 U 8–12 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/di; oppure, solo per la chirurgia d'anca, 2.500 U 4–8 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/di

- enoxaparina: 4.000 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì
- nadroparina: in chirurgia ortopedica maggiore, 38 U/kg 12 ore prima dell'intervento e 12 ore dopo, 38 U/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l'intervento, incrementando quindi la dose a 57 U/kg/di; in altri pazienti ad alto rischio: peso < 50 kg 2.850 UI (0,3 ml) s.c. 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì; peso 50–70 kg 3.800 UI (0,4 ml) con le stesse modalità; peso > 70 kg 5.700 UI (0,6 ml) con le stesse modalità
- parnaparina 4.250 U (0,4 ml) s.c. 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì
- reviparina 4.200 U s.c. 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì
- bemiparina 3.500 U s.c. iniziando 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì
- fondaparinux 2,5 mg s.c. 6–24 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì
- dabigatran, 110 mg p.o. 1–4 ore dopo l'intervento e poi 220 mg p.o. una volta al dì; in pazienti fragili (età > 75 anni, clearance della creatinina 30–50 ml/min) e in pazienti in terapia con amiodarone, chinidina e verapamil è raccomandato il dosaggio giornaliero di 150 mg (75 mg × 2)
- rivaroxaban, 10 mg p.o. 6–10 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì.

La profilassi è sempre stata proseguita per almeno 35 giorni nel postoperatorio al dosaggio profilattico; al riscontro di fattori di rischio di alto grado, la profilassi è stata proseguita sino all'effettiva ripresa di una deambulazione normale.

I pazienti che provenivano da terapie con antagonisti della vitamina K per precedenti fatti trombotici o embolici sono stati riportati a tale terapia non appena è stato ritenuto possibile in relazione al rischio emorragico; in media, questo è avvenuto in quarta giornata.

Nel caso delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) ci si è strettamente attenuti alla somministrazione dal preoperatorio e, quindi, prevalentemente 12 h prima dell'intervento in quanto non si ritiene opportuno contrastare quanto presente in scheda tecnica sia per una sostanziale assenza di evidenze su di un maggior rischio emorragico, sia per l'inclinazione giurisprudenziale a non accettare un diverso atteggiamento se non specificatamente motivato al quadro clinico del singolo paziente.

Sebbene si ritenga comunemente, benché diversamente segnalato in scheda tecnica, che il dosaggio di 4.000 UI non sia da aggiustarsi al peso, abbiamo utilizzato 6.000 UI nei pazienti di peso superiore ai 90 kg.

Data l'ottima sovrapposizione tra la farmacocinetica di enoxaparina e rivaroxaban, enoxaparina è stata preferita quale profilassi di mantenimento preoperatoria nei pazienti complessi che giungevano in trattamento con EBPM o con antagonisti della vitamina K per fibrillazione atriale (FA) e poi



sostituita nel postoperatorio con rivaroxaban al dosaggio di 10 mg die. Benché non siano state riscontrate complicanze relative alla FA, riteniamo che data la recente disponibilità e indicazione di rivaroxaban a dosaggi più elevati, per la profilassi della FA sia possibile passare a tale schema posologico dalla 5a giornata, salvo complicazioni. Tale approccio deve essere valutato caso per caso.

Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia megaprotetica, in assenza di fattori di rischio che imponessero una profilassi preoperatoria e nei quali è stato utilizzato rivaroxaban, non è stata utilizzata una profilassi preoperatoria con EBPM, seguendo anche riscontri di letteratura [10, 11].

Nella valutazione specifica dei risultati dello schema profilattico utilizzato, riteniamo che il follow-up (FU) a un anno sia ottimale rispetto alla profilassi utilizzata.

I pazienti vengono sottoposti a elastocontenzione con compressione graduata e vengono incoraggiati alla mobilizzazione precoce già al letto.

Non abbiano esperienza, se non episodica, di compressione pneumatica intermittente.

Non è stato eseguito uno screening ecografico delle TVP asintomatica.

## Risultati

Ad oggi non vi sono pazienti fuoriusciti dal FU.

Non sono state riscontrate embolie polmonari e, quindi, nessun decesso riconducibile a tale complicanza.

Si sono osservati due casi di trombosi venosa profonda clinicamente sintomatica, con relativo riscontro ecografico, nei pazienti in profilassi con enoxaparina. Tali episodi sono stati trattati con dose terapeutica aggiustata al peso di enoxaparina e non hanno portato a complicanze tardive.

## Discussione

La mancanza di uno screening strumentale sottostima evidentemente la presenza di fatti clinicamente non sintomatici. Si ritiene comunque che la mobilizzazione precoce e l'elastocontenzione siano funzionali a tale ridotto riscontro di fatti clinicamente sintomatici.

La profilassi farmacologica appare a nostro avviso indispensabile in quanto tali pazienti non possono esser indirizzati a percorsi tipo *Fast Track* e presenterebbero, date le importanti comorbidità e la storia clinica, un rischio di EP fatale decisamente maggiore a quello riconducibile alla protesica di primo impianto in elezione.

Quando è stato utilizzato rivaroxaban, si è potuto aggiustare la tempistica di prima somministrazione in relazione all'effettivo sanguinamento riscontrato durante l'intervento, sino alla non somministrazione nel giorno dell'intervento (un solo caso). Tale possibilità appare aver determinato una riduzione delle richieste di emotrasfusioni e un più rapido

recupero dei punti di emoglobina. Tale osservazione, data l'eterogeneità dei pazienti e l'oggettiva difficoltà a generare popolazioni confrontabili statisticamente, merita una più approfondita valutazione.

## Conclusione

Riteniamo che un'attenta valutazione dei fattori di rischio e dell'anamnesi siano gli elementi chiave per un drastico abbattimento di questa drammatica complicanza.

Tale elemento risulta, a nostro avviso, sostanzialmente prevalente rispetto a una specifica scelta profilattica, in quanto permette di individuare quei pazienti dove una profilassi standard sia insufficiente. Infatti, la nostra esperienza ci porta a riflettere sulla generale tendenza a sottostimare il rischio, ritenendo che il paziente risulti virtualmente già nella classe di maggior rischio tromboembolico.

Alcune molecole di nuova generazione, stante la possibilità di una somministrazione successiva all'intervento chirurgico, permettono di procedere su di un paziente nella sua completa capacità coagulativa. Tali nuovi farmaci permettono, inoltre, al chirurgo di constatare effettivamente la tendenza intrinseca al paziente o relativa all'intervento stesso a determinare un sanguinamento clinicamente significativo e, quindi, a procrastinarne la somministrazione. Tale elemento, associato all'apparente maggior efficacia profilattica, come riscontrato da importanti studi multicentrici, ci spinge a procedere verso un sempre più largo utilizzo di queste molecole e specificatamente nella nostra esperienza con rivaroxaban.

**CONFLITTO DI INTERESSE** Gli autori Emilio Luigi Mazza, Massimiliano Colombo, Simone Mazzola, Alessandra Colombo, Carlo Minoli e Giorgio Maria Calori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

**CONSENSO INFORMATO E CONFORMITÀ AGLI STANDARD ETICI** Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto esseri umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1975 e successive modifiche. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

**HUMAN AND ANIMAL RIGHTS** L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

## Bibliografia

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al (2008) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 133(Suppl):381–453
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al (2001) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 119:132–175
3. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al (1992) The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 152:1660–1664
4. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W et al (1998) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 114(5 Suppl):531S–560S



5. Biggi F, Randelli F, Della Rocca G et al (2013) Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale: aggiornamento 2013. *Lo Scalpello-OTODI* 27:47
6. Calori GM, Colombo M, Mazza E et al (2014) Megaprosthesis in post-traumatic and peri-prosthetic large bone defects: issue to consider. *Injury* 45(Suppl 6):S105–S110
7. Motte S, Samama CM, Guay J et al (2006) Prevention of postoperative venous thromboembolism. Risk assessment and methods of prophylaxis. *Can J Anaesth* 53(6 Suppl):S68–S79
8. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A et al (2005) For the First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST) study group. *J Thromb Haemost* 3(7):1459–1466
9. Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA et al (2007) Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 82(9):777–782
10. Kakkar AK, Brenner B, Eriksson BI et al (2008) Extended duration of rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 372:29–37
11. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG et al (2009) Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Jt Surg, Br* 91:636–644

