

La profilassi eparinica del tromboembolismo venoso dopo cardiocirurgia coronarica: poco studiata, poco utilizzata o entrambi?

Marco Ambrosetti¹, Walter Ageno², Sandro Ferrarese³, Roberto Tramarin⁴, Jorge A. Salerno-Uriarte⁵

¹U.O. di Cardiologia e Angiologia Riabilitativa, Clinica "Le Terrazze", Cusano (VA), ²Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese, ³U.O. di Cardiocirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università dell'Insubria, Varese, ⁴Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Europea di Ricerca Biomedica, Cernusco sul Naviglio (MI), ⁵Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università dell'Insubria, Varese

Key words:

Anticoagulants;
Coronary artery
bypass grafting;
Venous thrombosis.

Little evidence exists about the risk of venous thromboembolism after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. According to available studies, about one fifth of CABG patients develop symptomatic or asymptomatic deep vein thrombosis, whereas less than 1% of patients suffer from clinically evident pulmonary embolism. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism may influence the outcome of coronary revascularization in terms of morbidity and mortality in the short and medium term, but unfortunately no clear consensus still exists regarding proper thromboprophylaxis measures. As the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after CABG is similar to the incidence in patients undergoing general surgery, heparin prophylaxis could be considered targeted on patients' individual prothrombotic risk.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (11): 740-744)

© 2008 AIM Publishing Srl

Il problema clinico

La trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP) rappresentano le manifestazioni cliniche più rilevanti del tromboembolismo venoso (TEV). Il rischio di TEV in pazienti sottoposti a procedure di chirurgia generale è stato studiato estensivamente. L'eterogeneità della popolazione chirurgica non consente di estrapolare un dato generico, dovendosi tenere conto del tipo di intervento e dell'eventuale presenza di altri fattori di rischio. In linea generale è stato stimato che la TVP nella fase postchirurgica possa svilupparsi nel 20-25% dei casi e che le forme prossimali (ovvero quelle a carico del distretto iliaco-femoro-popliteo, a maggiore rischio emboligeno) incidano per un 7%. La temibile evoluzione dell'EP sarebbe presente nell'1.6% dei casi e risulterebbe fatale nello 0.9%¹. In modo più analitico, i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche possono essere classificati a rischio basso, moderato, elevato o molto elevato di TEV e per ciascuno di questi gradi sono disponibili stime di incidenza delle forme di TVP prossimale o distale e di EP clinicamente evidente e fatale (Tabella 1)².

Indipendentemente dalla presenza di ulteriori variabili che rappresentano fattori di

rischio protrombotici aggiuntivi – come ad esempio l'età avanzata, la pregressa storia di TEV, le neoplasie o l'obesità – l'esecuzione di un determinato atto chirurgico espone di per sé il paziente a un rischio di TEV stimabile *a priori* e, qualora almeno di grado moderato, meritevole dell'impiego di un'adeguata profilassi eparinica. Le condizioni chirurgiche attualmente ben codificate in tal senso sono costituite dalla chirurgia ortopedica, generale, ginecologica, urologica, vascolare periferica e spinale².

Per coloro (soprattutto cardiocirurghi e cardiologi) che sono coinvolti nella gestione di un paziente con recente esecuzione di bypass aortocoronarico (BPAC), la complicità del TEV come sequela postoperatoria a breve e medio termine non è certamente sconosciuta. Soprattutto per quanto riguarda gli interventi di BPAC isolati (ovvero in assenza di concomitante sostituzione valvolare) e non complicati da insorgenza di fibrillazione atriale, ove l'avvio di adeguata anticoagulazione riduce collateralmente il rischio di TEV, rimane aperta la questione relativa al corretto utilizzo della profilassi eparinica. In particolare, tre questioni appaiono tuttora rilevanti: 1) qual è la prevalenza della TVP e dell'EP dopo BPAC?, 2) la profilassi eparinica in

Ricevuto il 27 novembre 2007; nuova stesura il 23 gennaio 2008; accettato il 24 gennaio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Ambrosetti

U.O. di Cardiologia e Angiologia Riabilitativa
Clinica "Le Terrazze"
Via Ugo Foscolo, 6/b
21035 Cusano (VA)
E-mail: m.ambrosetti@
clinicaleterrazze.com

Tabella 1. Livelli di rischio della trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) postoperatoria.

	Basso*	Moderato**	Elevato [§]	Molto elevato ^{§§}
TVP distale isolata	2%	10-20%	20-40%	40-80%
TVP prossimale	0.4%	2-4%	4-8%	10-20%
EP clinicamente evidente	0.2%	1-2%	2-4%	4-10%
EP fatale	<0.01%	0.1-0.4%	0.4-1%	0.2-5%

*chirurgia minore non complicata in soggetti giovani senza altri fattori di rischio; **chirurgia minore in presenza di altri fattori di rischio, chirurgia maggiore in soggetti di 40-60 anni senza altri fattori di rischio; [§]chirurgia maggiore in soggetti >60 anni o in soggetti di 40-60 anni con altri fattori di rischio; ^{§§}chirurgia maggiore in soggetti >40 anni con precedente TVP o neoplasia; chirurgia maggiore ortopedica in elezione; traumi maggiori e spinali. Da Geerts et al.², modificata.

questa popolazione di pazienti è realmente efficace?, e infine 3) l'utilizzo di tale profilassi comporta un significativo incremento del rischio emorragico?

Quali evidenze?

Abbiamo condotto una ricerca sulla base di dati Medline (1966-ottobre 2007) combinando gli *items* ["deep venous thrombosis" or "venous thrombosis" or "pulmonary embolism" or "venous thromboembolism"] and ["coronary artery bypass" or CABG.mp], ottenendo 215 voci bibliografiche tra cui abbiamo selezionato quattro revisioni sistematiche³⁻⁶, uno studio clinico controllato randomizzato⁷ e otto tra studi prospettici, casistiche e registri⁸⁻¹⁵ utili per abbozzare una risposta ai quesiti sopra esposti. Per scelta del *writing committee*, le informazioni ottenute sono state successivamente integrate con i contenuti reperibili nell'ultima edizione del 2004 delle già citate linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) in tema di terapia antitrombotica², unitamente al report¹⁶ di un'osservazione sugli esiti degli interventi di BPAC curata dall'Istituto Superiore di Sanità.

Lo studio di Reis et al.⁸ del 1991 ha rappresentato il primo tentativo di quantificare l'incidenza di TVP nei soggetti sottoposti a BPAC. Già in tale occasione risultava evidente come questi pazienti possano spesso presentare reperti postoperatori (ad esempio edema incisionale in sede di safenectomia per il confezionamento del graft del BPAC, unitamente a flogosi e dolenzia locale) in grado di mascherare la presenza di una concomitante TVP, costringendo così a relativizzare ulteriormente il concetto di paziente sintomatico ed asintomatico per TVP. In questo studio furono esaminati 29 pazienti sottoposti a BPAC mediante ultrasonografia B-mode prima dalla dimissione dall'unità di cardiocirurgia. Gli autori riscontrarono una percentuale globale di TVP del 48%, prevalentemente (13 casi su 14, ovvero il 93%) a carico del distretto sottopopliteo. La localizzazione della trombosi in questi pazienti non fu esclusivamente a carico dell'arto safenectomizzato, con metà dei casi interessanti anche l'arto controlaterale. Da qui l'ipotesi che il rischio di TVP dopo BPAC non dovesse essere esclusivamente interpretato alla luce del

traumatismo locale conseguente all'intervento di safenectomia.

Lo studio di Goldhaber et al.⁷ del 1995 rappresenta tuttora la valutazione più accurata dell'incidenza di TEV dopo BPAC. Nello studio in esame i pazienti furono randomizzati in due gruppi di trattamento (solo contenzione elastica e contenzione elastica associata a compressione pneumatica intermittente), nell'ipotesi che un atteggiamento più aggressivo avrebbe ridotto la frequenza di TVP. Dal campione complessivo, arruolato in circa 3 anni, furono esclusi i soggetti con arteriopatia periferica, pregressa TVP o EP, concomitante chirurgia cardiaca di tipo valvolare o ricostruttivo e terapia anticoagulante già in corso. Tutti i pazienti ricevettero una terapia antiaggregante piastrinica secondo i criteri delle principali linee guida (in genere acido acetilsalicilico 325 mg/die), per mantenere la pervietà del graft. L'accertamento dell'eventuale presenza di una TVP postoperatoria fu effettuato mediante ecografia prima della dimissione, valutando entrambi gli arti e tutti i segmenti venosi. L'incidenza globale di TVP fu del 20% in assenza di significative differenze tra le due metodiche di prevenzione (22 vs 19%) (Tabella 2). In questa casistica l'EP fu un evento raro (0.6% in entrambi i gruppi). All'analisi multivariata condotta con la tecnica della regressione logistica solo l'età avanzata si dimostrò esse-

Tabella 2. Prevalenza della trombosi venosa profonda (TVP) dopo bypass aortocoronarico in relazione alla metodica di profilassi meccanica.

Variabile	Calza elastica (n=172)	Compressione pneumatica intermittente (n=172)
N. maschi	153	137
Età (anni)	64 ± 10	63 ± 10
Durata media ospedalizzazione (giorni)	9	9
Distanza media tra intervento ed esame (giorni)	6	5
TVP totale	36 (22%)	31 (19%)
TVP prossimale	6 (4%)	5 (3%)
TVP distale isolata	30 (18%)	26 (16%)

Da Goldhaber et al.⁷, modificata.

re una variabile predittiva dello sviluppo di TVP, mentre altre condizioni come il sesso, il tipo di profilassi, la compliance al trattamento, la presenza di neoplasie e la durata dell'ospedalizzazione non raggiunsero significatività statistica.

Il dato conclusivo relativo allo sviluppo di TVP in un quinto dei pazienti sottoposti a BPAC fu decisamente importante, oltretutto verosimilmente sottostimato alla luce della ridotta sensibilità della metodica ultrasonografica nella diagnosi delle forme asintomatiche e distali. Eppure tale riscontro, sebbene prodotto da uno dei gruppi di ricerca maggiormente attivi e accreditati nel campo del TEV, non diede un grande impulso per l'avvio di studi clinici randomizzati sull'efficacia della profilassi eparinica in questi pazienti.

In ambito nazionale, è disponibile una nostra esperienza multicentrica⁹ condotta su 270 pazienti con esiti di BPAC avviati a un programma di riabilitazione cardiologica, in cui il tasso di incidenza di TVP agli arti inferiori è stato complessivamente del 17% (forme prossimali 2.6%), mentre quello di EP sintomatica è stato dello 0.7% (fatale 0.4%); in questo studio, il 60% dei pazienti ha eseguito una profilassi eparinica nell'immediato postchirurgico e la localizzazione della trombosi è stata spesso controlaterale all'arto safenectomizzato; tuttavia l'utilizzo di contenzione elastica bilaterale alla dimissione dalla cardiocirurgia è stato limitato (<10%).

Ragionando su casistiche più ampie, seppure derivanti da studi osservazionali di popolazione e non da studi controllati, le dimensioni del problema appaiono ancora meritevoli di attenzione. Nell'ambito del California Patient Discharge Data Set¹⁰, riferito al follow-up trimestrale postchirurgico di 66 180 pazienti operati di BPAC, l'incidenza di TVP/EP sintomatica è stata dell'1% e in due terzi dei casi la manifestazione di tale complicanza è avvenuta dopo la dimissione dall'unità di cardiocirurgia. In un ampio campione di pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare negli Stati Uniti (circa il 20% dell'intera popolazione chirurgica nel triennio 1998-2001¹⁵), il TEV si è accompagnato a un significativo incremento dei costi di degenza e della durata dell'ospedalizzazione dopo BPAC. In uno studio effettuato nel 2003 nello stato di New York¹¹, il 13% dei pazienti dimessi vivi dopo intervento di BPAC è stato riospedalizzato entro 30 giorni per complicanze direttamente riferibili all'intervento e il TEV ha costituito la quinta causa più comune di ricovero, preceduta dalle infezioni, dall'insufficienza cardiaca, dall'ischemia miocardica e dalle aritmie. In riferimento allo studio sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2005¹⁶ e riportante i dati relativi a 34 310 interventi, la mortalità a 30 giorni è risultata del 2.6% con significative differenze tra i vari centri. Pur non essendo disponibile l'informazione circa il peso del TEV sulla mortalità globale dopo BPAC, è possibile effettuare qualche stima: in Italia al momento sono

attivi circa 100 centri di chirurgia cardiaca per un totale di circa 50 000 procedure annue, di cui 21 600 BPAC isolati; ipotizzando, sulla base degli studi disponibili, che circa 4300 pazienti/anno sviluppino un episodio di TEV come complicanza dell'intervento e che la mortalità a seguito di TEV possa raggiungere il 2%, ci potrebbero essere quasi 100 morti annue postoperatorie – una quota vicino a un quinto della mortalità globale dopo BPAC – potenzialmente prevenibili.

Quanto all'efficacia e alla sicurezza della profilassi eparinica dopo BPAC, esistono evidenze assai limitate in proposito. Innanzitutto, l'utilizzo dell'eparina con questa indicazione non sembra routinaria nella pratica clinica, come confermato da un registro di 5451 pazienti statunitensi con TVP ecograficamente confermata¹², in cui solo il 42% dei pazienti ospedalizzati ricevette una profilassi nei 30 giorni precedenti la diagnosi. Le ragioni per il sottoutilizzo della profilassi (soprattutto eparinica) nei pazienti sottoposti a BPAC potrebbero essere costituite dal convincimento che la somministrazione di decine di migliaia di unità di eparina durante il bypass cardiopolmonare possano essere sufficienti per prevenire sequele tromboemboliche venose (sebbene un crescente numero di pazienti venga ora sottoposto a procedure "off-pump"), così come l'impiego di antiaggreganti piastrinici dopo l'intervento o una precoce mobilizzazione e dimissione. Riguardo alla chirurgia "off-pump", è da sottolineare come sia stato dimostrato un tasso di complicanze tromboemboliche venose non significativamente diverso rispetto alla chirurgia "on-pump"¹³, per cui la differenziazione tra i due tipi di intervento non parrebbe utilizzabile come un importante elemento discriminante nella decisione se sottoporre un paziente o no a profilassi anticoagulante.

Non è poi possibile desumere da specifici studi clinici randomizzati e controllati se la profilassi eparinica sia in grado di ridurre significativamente il tasso di TEV dopo BPAC. Per affinità, riconducendo la cardiocirurgia coronarica all'ambito della chirurgia generale, i 68 trial clinici riportati dalla Consensus dell'ACCP² suggeriscono che la profilassi con eparina non frazionata o a basso peso molecolare è associata a una riduzione del rischio relativo di TEV del 70%. Analogamente, il rischio emorragico legato all'utilizzo della profilassi eparinica dopo BPAC non è completamente noto e può essere valutato solo indirettamente dagli studi condotti nell'ambito della chirurgia generale o della cardiocirurgia valvolare (in quest'ultimo caso in concomitanza con una strategia completa di precoce anticoagulazione). Il tasso di sanguinamento così determinato varierebbe quindi dal 4 al 10%² con un profilo più vantaggioso per le eparine a basso peso molecolare rispetto alle eparine non frazionate. Da segnalare, infine, i risultati di un nostro recente studio condotto su pazienti con recenti esiti di BPAC isolato¹⁴, in cui l'utilizzo di anticoagulanti per TEV non si è associato a un aumentato rischio di sviluppo o incremento di versamen-

to pericardico dopo BPAC (complicanza molto frequente dopo cardiocirurgia coronarica e genericamente ritenuta una controindicazione relativa all'utilizzo di eparina o dicumarolici).

Come valutare quindi l'impiego della profilassi eparinica dopo BPAC in un'ottica rischio/beneficio, seppure con i limiti derivanti dall'assenza di studi specifici? Nell'impossibilità di esprimere un giudizio definitivo – ritenendo comunque non lontano dalla realtà la stima che vede i pazienti sottoposti a profilassi dopo BPAC esprimere un rischio di TEV ridotto a un terzo rispetto ai pazienti non trattati, a fronte di un incremento netto del rischio di sanguinamento <5% – alcune considerazioni possono risultare meritevoli di attenzione. Innanzitutto la consapevolezza che, in aggiunta alla tangibile immediatezza del rischio emorragico e del costo della profilassi eparinica, esiste anche la fondamentale ma non altrettanto appariscente necessità di prevenire una complicanza che il più delle volte si manifesta in modo asintomatico ma potenzialmente fatale. Soprattutto dopo un intervento di cardiocirurgia coronarica, dove la ricerca di sintomi suggestivi di TVP o EP è resa ancora meno specifica dalle sequele della safelectomia e dal decondizionamento postoperatorio, il concetto di TEV come condizione più facile ed economica da prevenire piuttosto che da diagnosticare e trattare assume ulteriore enfasi. D'altro canto, il rischio di un'eccessiva esposizione a sanguinamenti minori o maggiori con l'utilizzo della profilassi eparinica dopo BPAC merita un'accurata valutazione, anche alla luce della necessità di proseguire una valida antiaggregazione piastrinica nella pressoché totalità dei pazienti, talvolta anche con farmaci potenti come i tienopiridinici. In questo contesto, dove si aprono vaste questioni tuttora irrisolte, come ad esempio l'eventuale indicazione a proseguire una doppia antiaggregazione dopo intervento di BPAC a seguito di sindromi coronariche acute, il profilo di sicurezza della profilassi eparinica nella sua globalità – non solo come rischio emorragico ma anche come eventualmente favorente fenomeni di trombocitopenia immunomediata – necessita di un'adeguata verifica sul campo.

Le possibili risposte

Sulla base delle evidenze disponibili, pur con i numerosi limiti delle stesse, si potrebbe dunque affermare che: 1) l'incidenza di TEV dopo BPAC non è trascurabile ed è potenzialmente in grado di influenzare l'outcome della procedura in termini di sequele disabilitanti, di mortalità e di incremento dei costi sanitari; 2) il grado di rischio di TEV dopo BPAC appare assimilabile a quello della chirurgia generale; 3) al momento non esistono solide evidenze per dichiarare definitivamente indicato l'utilizzo della profilassi eparinica dopo BPAC isolato, ma appaiono necessari studi mirati per poter valutare il rapporto rischio/beneficio in queste popolazioni.

Esistono posizioni ufficiali in tal senso? È possibile citare le conclusioni raggiunte da un "best evidence topic" commissionato dalla European Association for Cardio-Thoracic Surgery nel 2006³, in attesa dell'auspicabile inserimento della cardiocirurgia coronarica tra le condizioni a rischio di TEV considerate meritevoli di approfondimento da parte delle linee guida di settore. Dal punto di vista della pratica clinica, esiste tuttavia già abbastanza evidenza per raccomandare il mantenimento di un alto livello di sospetto clinico per l'insorgenza di TEV dopo BPAC, pur con la consapevolezza che una strategia "wait and see" possa non pagare vista la frequente asintomaticità della patologia. In questo senso, l'attenta valutazione del rischio protrombotico individuale potrebbe condurre all'implementazione di opportune misure di trombofilassi anche nel paziente sottoposto a chirurgia coronarica.

Riassunto

Il rischio di sviluppare un episodio secondario di tromboembolismo venoso – principalmente di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare – a seguito di interventi di bypass aortocoronarico (BPAC) non è stato estensivamente studiato come accaduto per altre procedure chirurgiche. Dagli studi disponibili è possibile stimare un tasso di incidenza complessivo di trombosi venosa profonda sintomatica o asintomatica dopo BPAC del 20%, mentre il rischio di embolia polmonare clinicamente evidente sarebbe inferiore all'1%. Tali complicanze si evidenziano frequentemente dopo la dimissione dalle cardiocirurgie e sono responsabili di una quota non indifferente di sequele e mortalità a breve termine, influenzando l'outcome della rivascularizzazione coronarica. L'utilizzo della profilassi eparinica dopo BPAC non è attualmente frequente, anche alla luce della mancanza di chiare linee guida in proposito. Non esistono trial clinici controllati che abbiano testato l'efficacia e la sicurezza della profilassi eparinica dopo BPAC, sebbene tale strategia possa essere ragionevolmente considerata alla luce delle evidenze emerse nel campo della chirurgia generale. Un'attenta valutazione del rischio trombotico individuale appare attualmente indispensabile per eventualmente istituire la più appropriata misura di trombofilassi.

Parole chiave: Anticoagulanti; Bypass aortocoronarico; Trombosi venosa.

Bibliografia

1. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
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 (3 Suppl): 338S-400S.
3. Close V, Purohit M, Tanos M, Hunter S. Should patients post-cardiac surgery be given low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 624-9.
4. Vincentelli A, Jude B, Béllisle S. Antithrombotic therapy in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53 (6 Suppl): S89-S102.
5. Goldhaber SZ, Schoepf UJ. Pulmonary embolism after

- coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2004; 109: 2712-5.
6. Shammas NW. Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature. *Clin Cardiol* 2000; 23: 637-44.
 7. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, Polak JF, Creager MA, Cohn LH. Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Cardiol* 1995; 76: 993-6.
 8. Reis SE, Polak JF, Hirsch DR, et al. Frequency of deep vein thrombosis in asymptomatic patients with coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 1991; 122: 478-82.
 9. Ambrosetti M, Salerno M, Zambelli M, Mastropasqua F, Tramarin R, Pedretti RF. Deep vein thrombosis among patients entering cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004; 125: 191-6.
 10. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446-55.
 11. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2003; 290: 773-80.
 12. Goldhaber SZ, Tapson VF, for the DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
 13. Cartier R, Robitaille D. Thrombotic complications in beating heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 920-2.
 14. Ambrosetti M, Ageno W, Salerno M, Pedretti RF. Postoperative pericardial effusion in patients receiving anticoagulants for deep vein thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2367-8.
 15. Henke P, Froehlich J, Upchurch G Jr, Wakefield T. The significant negative impact of in-hospital venous thromboembolism after cardiovascular procedures. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 545-50.
 16. Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, et al. Studio degli esiti a breve termine degli interventi di bypass aortocoronarico (BPAC) nelle cardiocirurgie italiane. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 05/33), 2005: 1-58.