

Management e qualità Profili di colpa professionale nella profilassi eparinica della tromboembolia polmonare

Massimo Montisci, Rossella Snenghi, Alessandro Pasquali*, Paolo Prandoni**,
Santo Davide Ferrara

*Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Sede di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università degli Studi, Padova, *Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università degli Studi, Macerata, **Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Padova*

Key words:
Heparin;
Thromboembolism;
Thrombosis.

Deaths caused by pulmonary thromboembolism (PTE) are often of forensic interest, due to the frequent preexistence of a traumatic event, the suddenness of death, and possible professional responsibility. Early diagnosis of vein thromboembolism is often difficult. Fatal PTE usually presents itself on an unexpected and large scale, chronologically occurring shortly before death and thus irreconcilable with any consequent efficacious therapy. Pharmacological prophylaxis, aiming at reducing the state of blood hypercoagulability, is the elective therapeutic strategy for vein thromboembolism. These are the premises for this work which, after a brief pharmacological and clinical description of heparin prophylaxis and a review of data emerging from a sample of 24 deaths due to PTE, makes some considerations regarding professional responsibility.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (3): 217-225)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 28 febbraio
2003; accettato il 14
marzo 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Montisci

*Dipartimento di Medicina
Ambientale e Sanità
Pubblica
Sede di Medicina Legale
e delle Assicurazioni
Università degli Studi
Via Falloppio, 50
35121 Padova
E-mail: massimo.montisci@
unipd.it*

Introduzione

La tromboembolia venosa (TEV) è tra le patologie cardiovascolari più frequenti assieme all'ischemia miocardica e all'ictus cerebrale. La tromboembolia polmonare (TEP), la sua complicanza più temibile, è responsabile di oltre 200 000 decessi l'anno solo negli Stati Uniti¹. Il primo momento eziopatogenetico della TEP è solitamente rappresentato dalla trombosi venosa profonda (TVP) prossimale, da cui si può verificare il distacco di frammenti trombotici e la successiva migrazione embolica nel circolo polmonare con interruzione più o meno completa del flusso ematico². Concorrono nella genesi tromboembolica singoli o associati fattori di rischio³, correlati al paziente (età avanzata, obesità, gravidanza, malattie infettive, cardiopatie scompensate, varici venose, patologia tumorale, trombofilia), a particolari traumi (fratture del bacino e degli arti inferiori) e ad occasioni a rischio (allettamento prolungato, interventi chirurgici ed ortopedici). I decessi causati da TEP sono spesso di interesse giudiziario per la frequente preesistenza di un evento traumatico, la repentinità della morte e gli eventuali profili di colpa professionale medica⁴.

La diagnosi precoce della TEV e della TEP è talora di difficile attuazione⁵: la TEV può essere totalmente asintomatica qualora non si determini una completa occlusione del circolo venoso prossimale o non si associ a flogosi vascolare o perivascolare; la TEP fatale ha solitamente esordio imponente ed improvviso, cronologicamente collocabile poco prima del decesso e quindi inconciliabile con l'adozione di conseguente intervento terapeutico efficace.

Tali aspetti risultano confermati dagli studi necroscopici: già nel 1990 Daisley⁶ su un campione di 610 referti autoptici, rilevava come la TEP, principale causa di morte (10%) con prevalente origine dalla TVP femoro-poplitea (72%), era stata sospettata *ante-mortem* solo nel 19% dei casi.

La profilassi farmacologica mirata a ridurre lo stato di ipercoagulabilità ematica rappresenta la strategia terapeutica elettiva della malattia tromboembolica. I farmaci sinora utilizzati comprendono: le eparine, il dermatan solfato, gli anticoagulanti orali (come la warfarina) e gli antiaggreganti piastrinici (come acido acetilsalicilico)⁷. Questi farmaci possono essere usati da soli o in associazione con mezzi fisici di profilassi, quali le calze elastiche, i filtri cavali e la compressione pneumatica intermittente (CPI)⁸.

Da tali premesse scaturisce il presente approfondimento che partendo da una sintesi descrittiva farmacologico-clinica delle profilassi epariniche e dai rilievi emergenti da un campione di 24 decessi per TEP, offre alcune considerazioni sui profili di responsabilità professionale in tale ambito.

Profilassi farmacologica eparinica

I molteplici studi randomizzati hanno dimostrato che le eparine costituiscono la classe farmacologica di maggiore efficacia. Esistono in commercio diversi preparati eparinici:

- eparina non frazionata a basse dosi (fisse) per via sottocutanea (LDUH 5000 U/12 ore; 5000 U/8 ore), rivela efficacia in pazienti chirurgici ed internistici;
- eparina standard a dosi "aggiustate" in base ai valori del tempo di tromboplastina parziale; nonostante l'efficacia, lo schema profilattico utilizzato in chirurgia ortopedica e finalizzato ad ottenere un allungamento del tempo di tromboplastina parziale ai limiti superiori della norma non ha trovato una diffusa applicazione pratica;
- eparine a basso peso molecolare (LMWH 4000-6500 Da), ottenute attraverso la degradazione chimica o enzimatica dell'eparina; inibiscono prevalentemente il fattore Xa con conseguente effetto anticoagulante scarso; offrono una maggiore biodisponibilità ed una più lunga emivita dell'attività anti-Xa plasmatica; garantiscono una risposta a dosi fisse più prevedibile ed una minore interferenza con la funzione piastrinica.

In generale le LMWH costituiscono il farmaco di elezione in relazione alla più lunga emivita plasmatica, alla maggiore biodisponibilità, alle minori reazioni avverse, alla praticabilità del trattamento (somministra-

zione di dosi fisse e non necessità di controlli dei parametri emocoagulativi)⁸.

Le formulazioni di LMWH presenti in Italia sono: la nadroparina, l'enoaparina, la parnaparina, la tinzaparina, la dalteparina, la reviparina e la bemiparina.

La scelta del più adeguato regime di profilassi va ponderata in ragione di un attento inquadramento clinico del singolo caso e del rapporto rischi-benefici. In proposito la Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy dell'American College of Chest Physicians⁹ ha proposto agevoli tabelle di valutazione del rischio di TEV nei pazienti internistici e chirurgici, consigliando nei casi di rischio lieve, medio e grave, la profilassi farmacologica eparinica con o senza mezzi fisici (Tab. I). In ogni singola classe di rischio, l'assenza di misure profilattiche incide significativamente sull'incidenza di eventi tromboembolici.

I dati relativi all'incidenza di TEP clinicamente manifesta in chirurgia generale⁸, sono relativamente bassi (circa 1.5%, con 0.5% di TEP fatale).

L'LDUH ha dimostrato efficacia sia nel dosaggio di 5000 U/12 ore che di 8000 U/8 ore: l'incidenza di TVP è stata ridotta di oltre il 60% mentre le embolie polmonari fatali di oltre il 70%¹⁰. Quanto alle complicanze emorragiche, non vi è un importante incremento delle emorragie maggiori, aumentando invece la frequenza delle emorragie minori, degli ematomi in sede di ferita chirurgica e della necessità di ricorrere ad emotrasfusioni. Ciò impone l'uso di cautela nella profilassi antitrombotica con LDUH nei pazienti con alterazioni dell'emostasi o nei quali si sospetta la possibilità di una guarigione difficoltosa della ferita chirurgica.

Le LMWH hanno dimostrato un'efficacia superiore rispetto a tutti gli altri mezzi di profilassi antitrombotica. Le LMWH a dosi relativamente alte (> 3000 U -

Tabella I. American College of Chest Physicians Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.

Pazienti a basso rischio	Pazienti a rischio moderato	Pazienti ad alto rischio	Pazienti ad altissimo rischio
< 40 anni; interventi di chirurgia minore; assenza di fattori di rischio per trombosi venosa	Età compresa fra i 40 ed i 60 anni, sottoposti a qualsiasi intervento di chirurgia maggiore o minore; < 40 anni sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore; interventi di chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio addizionali.	Interventi di chirurgia maggiore in pazienti > 60 anni senza altri fattori di rischio; interventi di chirurgia maggiore in pazienti fra i 40 ed i 60 anni con altri fattori di rischio; pazienti con infarto del miocardio; pazienti non chirurgici con fattori di rischio.	> 40 anni con precedente tromboembolia venosa neoplasie interventi di chirurgia maggiore in pazienti con ipercoagulabilità interventi di chirurgia maggiore ortopedica agli arti inferiori fratture dell'anca; ictus; politrauma; danno acuto spinale.
Rischio di TVP 2% TEP clinica 0.2% TEP fatale 0.002%	Rischio di TVP dal 10 al 20% TEP clinica 1-2% TEP fatale 0.1-0.4%	Rischio di TVP dal 20 al 40% TEP clinica 2-4% TEP fatale 0.4-1%	Rischio di TVP dal 40 all'80% TEP clinica 4-10% TEP fatale 1-5%
<i>Profilassi:</i> non richiesta	<i>Profilassi:</i> LDUH ogni 12 ore, LMWH, CPI, fasciature elastiche a compressione graduata	<i>Profilassi:</i> LDUH ogni 8 ore, LMWH, CPI	<i>Profilassi:</i> LMWH, anticoagulanti orali, CPI (+ LDUH o LMWH), eparina con dosaggio corretto

CPI = compressione pneumatica intermittente; LDUH = eparina non frazionata a basso dosaggio; LMWH = eparina a basso peso molecolare; TEP = tromboembolia polmonare; TVP = trombosi venosa profonda.

vedi la nadroparina) hanno dato risultati migliori dell'LDUH, anche se talora non assicurano un'incidenza minore di complicanze emorragiche. A dosi giornaliere ≤ 2500 U, le LMWH garantiscono una protezione da TVP sovrapponibile all'LDUH a $5000 \text{ U} \times 2$, ma con un'incidenza inferiore sia di emorragie sia di piastrinopenia da eparina, oltre al beneficio della somministrazione unica giornaliera¹¹.

Un altro aspetto molto importante in chirurgia generale riguarda l'epoca ottimale di somministrazione sia dell'LDUH che delle LMWH. Entrambe sono solitamente somministrate circa 2 ore prima dell'esecuzione dell'intervento, con la finalità di contrastare l'attivazione della cascata emocoagulativa che ha luogo nel corso dell'intervento e di prevenire in tal modo il formarsi iniziale del trombo. Relativamente alla durata ottimale della profilassi, sono sufficienti 5-7 giorni; periodi più lunghi di profilassi sono in relazione ad eventuali allettamenti particolarmente prolungati.

I dati relativi all'incidenza di TVP in chirurgia ortopedica indicano che le TEP fatali senza profilassi sono $\geq 1\%$ ¹².

In tale ambito, il rischio di TVP, senza profilassi, è di gran lunga minore (5%) nel caso di interventi in artroscopia¹³, ma sempre con l'elettività della profilassi con LMWH (preferibilmente enoxaparina) in combinazione con la CPI.

Tra le LMWH, attualmente farmaco di scelta nella prevenzione della TEV dopo interventi di chirurgia ortopedica, la più studiata è probabilmente l'enoxaparina con dosaggio di 40 mg/die (4000 U), già preintervento, ovvero di 30 mg (3000 U) ogni 12 ore, postintervento¹⁴⁻¹⁶. L'LDUH ($5000 \text{ U} \times 2$ o $5000 \text{ U} \times 3$) sembra invece non garantire un'adeguata protezione nei confronti della TEV (incidenza di TVP totali postoperatorie 30%, TVP prossimali 15%), risultando da preferire le LMWH per l'efficacia antitrombotica e la minore incidenza di complicanze. Per quanto attiene alla durata consigliabile del trattamento profilattico con LMWH, 4-5 settimane di trattamento profilattico con enoxaparina o dalteparina garantiscono un'importante diminuzione dell'incidenza di TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, rispetto a quanti erano stati sottoposti a profilassi solamente nel periodo di ricovero¹⁷. Assodata l'esigenza di portare avanti la profilassi antitrombotica per più di 1 settimana, è altamente consigliabile procedere ad una conta piastrinica prima della dimissione del paziente (o pochi giorni dopo, se la stessa avviene entro 1 settimana dall'intervento) per assicurarsi che non sia in atto una sindrome piastrinopenica da eparina con trombosi (incidenza di tale evenienza comunque ridotta sensibilmente con le LMWH).

La terapia profilattica anticoagulante sembra poter interagire con l'anestesia spinale e peridurale, incrementando il rischio di produzione di ematomi con conseguente compressione midollare. I dati a disposizione relativi all'incidenza di tale complicazione in presenza di profilassi antitrombotica con LMWH non sono an-

cora abbastanza numerosi ed univoci per pervenire a delle conclusioni¹⁸. Sembra scaturirne, comunque, la necessità di non procedere alla somministrazione delle LMWH nelle ore a ridosso delle procedure di anestesia, così da evitare l'acme dell'effetto anticoagulante (picco di eparinemia).

Nei pazienti sottoposti a intervento di neurochirurgia intracranica elettiva, in assenza di profilassi, l'incidenza di TVP e TEP postoperatoria è sovrapponibile a quella della chirurgia generale. I mezzi fisici di profilassi si sono dimostrati efficaci (CPI con incidenza di TVP del 7%, calze elastiche con incidenza di TVP del 9%). Le calze elastiche, da sole, non sono però sufficienti nella profilassi della TVP, essendo necessaria l'associazione con LMWH¹⁹, la cui somministrazione deve essere iniziata il giorno dopo l'intervento.

In tale ambito si cita lo studio INES²⁰, in cui l'associazione di LMWH (enoxaparina 40 mg/die in un'unica somministrazione giornaliera) in combinazione con elastocompressione si è rivelata significativamente più efficace dell'elastocompressione da sola nella prevenzione della TVP postoperatoria (documentata con flebografia bilaterale degli arti inferiori).

In caso di lesioni acute del midollo spinale seguite da paraplegia, l'incidenza di TVP, senza profilassi, è del 16%, mentre quella delle TEP clinicamente rilevate è del 5%. I dati a disposizione in letteratura orientano verso le LMWH²¹, eventualmente da associare a mezzi fisici (tra i quali non sembra indicata la CPI).

Nei traumatismi multipli, l'incidenza di TVP agli arti inferiori, senza profilassi, è di poco $< 60\%$. Dai dati pubblicati in letteratura, emerge la maggiore efficacia delle LMWH, rispetto all'LDUH^{22,23}.

I risultati dello studio MEDENOX²⁴ hanno confermato l'efficacia delle LMWH nelle patologie mediche: il rischio di TEV in 1102 pazienti (di età > 40 anni, ospedalizzati per almeno 6 giorni, con cardiopatia, insufficienza respiratoria, malattia infiammatoria intestinale, infezioni, reumatismi) era comparabile a quello di pazienti chirurgici a moderato rischio tromboembolico (circa 25%). In questi pazienti fattori di rischio addizionali erano rappresentati dall'età > 75 anni, dal cancro, precedente TEV, obesità, vene varicose, terapie ormonali, cardiopneumopatie croniche. La somministrazione di enoxaparina, alle dosi di 40 mg/die s.c. (ma non di 20 mg/die), riduceva il rischio del 63% ($p < 0.001$ verso placebo), e il beneficio persisteva sino a 3 mesi di distanza.

Profili di colpa professionale

I principi di "colpa" e "responsabilità" sono di competenza giuridica e sottendono finalità giudiziarie. È di competenza medico-legale l'identificazione dell'eventualità di errore (per azione o per omissione), danno subito dal malato, e, soprattutto, rapporto di causalità fra l'uno e l'altro.

L'errore, se esistente, deve essere descritto per tipologia (negligenza, imprudenza, imperizia, configuranti colpa generica, inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline, configuranti colpa specifica, di cui all'art. 43 del Codice Penale) e per grado²⁵.

L'affermazione di errore professionale equivale ad una mera constatazione di fatto, intesa a rendere edotti come in uno specifico caso clinico si sia verificato un qualcosa che, sotto il profilo scientifico, è incongruo, ovvero non conforme all'oggettiva tendenza del trattamento medico-chirurgico volto alla guarigione clinica.

La dottrina medico-legale ha conferito alla negligenza, imprudenza, imperizia un'esatta interpretazione²⁶.

Negligenza è l'agire privo di quella cura e quella attenzione (cosiddetta diligenza*) che consentono di evitare distrazioni e mancanze. L'accezione implica un comportamento di natura passiva, di deficit attentivo e di superficialità che si traduce in una omissione di necessarie precauzioni. Con riferimento al trattamento profilattico della TEP, è emblematica l'omissione di inquadramento clinico relativo ad eventuali fattori di "rischio" per TVP.

L'imprudenza ha invece un significato attivo, di comportamento avventato, inconscio dei possibili pericoli, verificabili alla luce di una ragionevole probabilità ed inattivo nell'evitarli (agire "nonostante la previsione o la prevedibilità dell'evento"). La sospensione precoce di un trattamento profilattico per TVP in un paziente "a rischio", si pone come caso esemplificativo peculiare.

L'imperizia configura l'esercizio di un'attività, connessa alla professione medica, non pienamente conosciuta dall'agente il quale, però, ha piena coscienza della propria insufficiente preparazione: trattasi di deficienza di cultura, pratica, intuito e capacità di osservazione. Nell'ambito clinico-terapeutico, configura la totale omissione del trattamento profilattico eparinico in presenza di chiare indicazioni (cosiddetti fattori di rischio).

L'analisi dell'errore riguarda l'errore di diagnosi, di prognosi, di scelta terapeutica, di esecuzione della terapia, l'errore per omissione ed il nesso causale fra errore ed evento.

Nei casi di trattamento profilattico assumono particolare rilevanza l'errore diagnostico (fattori di rischio, TVP, TEP), ma soprattutto quello di scelta e di esecuzione della terapia, nonché il nesso di causa fra errore ed evento.

L'errore di diagnosi appare volto soprattutto all'identificazione dei cosiddetti fattori di rischio, che può derivare da raccolta anamnestica insufficiente, esame obiettivo superficiale, identificazione inesatta dei sinto-

mi, errore di logica e di critica nel reciproco collegamento di essi, omissione di tecniche semeiologico-strumentali e di consulenze specialistiche o, in caso di sintomi non patognomonici, di ricerca di altri sintomi e, infine, da una diagnosi differenziale inadeguata.

L'errore di scelta e di esecuzione della terapia emerge dalla disamina della tabella I di cui al precedente paragrafo, e quindi dall'inosservanza dei protocolli di trattamento, quanto a scelta dell'eparina ed a schema posologico.

In sede medico-legale non basta accertare un errore, ma si deve dimostrare se, e con quali probabilità, il corretto comportamento medico avrebbe evitato l'evento dannoso (TEP fatale o non).

L'errore, per definirsi inescusabile, deve consistere nella previsione di quanto il più delle volte si verifica in casi di analogo andamento e di analoghe caratteristiche nosologiche, secondo la regola dell'*id quod plerumque accidit*.

Il complesso delle considerazioni fin qui espresse rende evidente come il trattamento profilattico della TEP possa essere talora fonte di errore diagnostico e/o terapeutico.

Il principio generale per classificare come "errato" un determinato atto medico-chirurgico in tale ambito e per graduarne l'entità, consiste nell'assumere come parametro la condotta che la media degli specialisti avrebbe adottato nelle circostanze di tempo, di luogo e del caso clinico in esame.

Il parametro della "media" è da lungo tempo adottato anche dalla giurisprudenza e, nell'ambito delle discipline mediche, esso ha dato luogo alla nascita dei "protocolli", linee guida nelle procedure diagnostiche e terapeutiche; tali protocolli non possono però avere un valore imperativo bensì di semplice orientamento di condotta²⁶. Infatti se è vero che possono aiutare il medico per giovare al malato, non è vero che esse lo mettono al sicuro da eventuali accuse; del resto si riferiscono a casi "standard" mentre nella pratica clinica molti esulano da essi con necessità di modificare le procedure diagnostiche o terapeutiche programmate o già intraprese.

La sussistenza dell'errore medico necessita la conseguente dimostrazione del danno (morte o lesione del paziente) derivato dall'errore. Il nesso di causalità materiale (per condotta omissiva o commissiva) rappresenta pertanto condizione indispensabile per l'affermazione di responsabilità professionale.

Il comportamento colposo sanitario assume caratteristiche di responsabilità professionale nel momento in cui si dimostri che esso ha determinato (e non avrebbe potuto determinare) quell'evento di interesse, grazie ad un'azione commissiva od omissiva.

Risolto il problema dell'accertamento e dell'inquadramento corretto e tempestivo sotto il profilo diagnostico-terapeutico del caso clinico e dell'eventuale sussistenza di negligenza, imprudenza ed imperizia nell'errata valutazione del paziente, si tratta di stabilire quali siano state le reali conseguenze dell'errore, quale

* È utile il richiamo alla "diligenza del buon padre di famiglia" di cui all'art. 1176 del Codice Civile il quale precisa che nelle attività professionali, quale quella medico-chirurgica, essa deve valutarsi con riguardo alla natura dell'attività esercitata.

il ruolo delle carenze diagnostico-terapeutiche nel determinismo della/e lesione/i e/o del decesso.

Il tutto riporta alla prognosi, ed in particolare all'elevata prevalenza di migliore prognosi in caso di corretto e tempestivo trattamento profilattico. La variazione prognostica di evoluzione clinica in presenza di profilassi eparinica, rispetto all'esito negativo in sua assenza, ovvero in caso di incongrua modalità di trattamento (quanto a tipologia del farmaco o a sua posologia), indurrebbe a concludere circa la frequente aleatorietà di un trattamento terapeutico intempestivo.

I suddetti rilievi non permettono infatti di affermare con certezza il nesso causale tra comportamento attivamente od omissivamente colpevole dello specialista e la morte o lesione del paziente. Del pari, non si può negare un rapporto causale, anche se solo in termini di probabilità, nei casi di carenze profilattico-terapeutiche; affermare il contrario equivarrebbe a sostenere, paradossalmente, l'inutilità di prescrivere cautele e cure nei soggetti a rischio per TVP. Il che equivale a sostenere che nella maggior parte dei casi è impossibile provare con "assoluta certezza" un nesso causale tra assistenza incongrua e morte.

Il tutto deve essere inquadrato nell'ambito dei recenti orientamenti giurisprudenziali (Cassazione Sezioni Unite 10 luglio-11 settembre 2002 n. 30238), che fanno seguito al lungo e contraddittorio dibattito sul nesso di causalità in ambito di responsabilità medica omissiva*.

Senza entrare nell'ampio dibattito dottrinale, giurisprudenziale e medico-legale, deve essere precisato che l'attuale indirizzo riprende la "teoria condizionalistica" o dell'"equivalenza delle cause", fondamento del principio causale del vigente codice²⁷. È dunque causa penalmente rilevante (ma il principio stabilito dal Codice Penale si applica anche nel distinto settore della responsabilità civile, a differenza di quanto avviene per il diritto anglosassone e nordamericano) la condotta medica, attiva od omissiva, che si pone come condizione "necessaria" – *conditio sine qua non* – nella catena degli antecedenti che hanno concorso a produrre il risultato, senza la quale l'evento da cui dipende l'esistenza del reato non si sarebbe verificato.

La verifica della causalità postula pertanto il ricorso al "giudizio controfattuale", articolato sul condizionale congiuntivo "se ... allora ..." e costruito secondo la tradizionale "doppia formula", ovvero: a) la con-

dotta medica "è" condizione necessaria dell'evento se, eliminata mentalmente dal novero dei fatti realmente accaduti, l'evento non si sarebbe verificato; b) ovvero la condotta medica "non è" condizione necessaria dell'evento se, eliminata mentalmente mediante il medesimo procedimento, l'evento si sarebbe egualmente verificato.

Fermo restando che il risultato finale non si sarebbe o si sarebbe comunque prodotto, in quanto si sappia, "già da prima", che da una determinata condotta sanitaria scaturisca o non, un determinato evento, secondo il modello nomologico di sussunzione sotto leggi scientifiche. Devono pertanto sussistere leggi scientifiche "universali" (invero assai rare), che asseriscono nella successione di determinati eventi (patologici) invariabili regolarità senza eccezioni, ovvero leggi "statistiche" (ben più numerose) che si limitano ad affermare che il verificarsi di un evento è accompagnato dal verificarsi di un altro evento in una certa percentuale di casi e con una frequenza relativa²⁸.

È chiaro che il modello nomologico può assolvere allo scopo esplicativo della causalità omissiva tanto meglio quanto più è alto il grado di "probabilità" di cui è portatore, ma non è sostenibile che si elevino a schemi di spiegazione del condizionamento necessario solo le leggi scientifiche universali e quelle statistiche che esprimano un coefficiente probabilistico "prossimo ad 1" (ovvero con $p < 0.05$ e quindi significatività statistica prossima al 95%), cioè alla "certezza", quanto all'efficacia impeditiva della prestazione sanitaria doverosa e omessa rispetto al singolo evento²⁹. Soprattutto in contesti, quale quello della profilassi della TEP, cui non appartengono per definizione parametri di correlazione dotati di tale valore (certezza assoluta, come del resto in quasi tutti i campi della medicina) vuoi per la complessa rete di antecedenti patologici, sui quali può innestarsi la condotta medica, vuoi per la dubbia decifrabilità di tutti gli anelli della catena eziopatogenetica della TEV e della TEP.

È indubbio che coefficienti medio-bassi di probabilità, cosiddetta frequentista, rivelati dalla legge statistica (e ancor più da generalizzazioni empiriche o da rilevazioni epidemiologiche), impongano verifiche attente e puntuali sia della fondatezza scientifica che della specifica applicabilità nei diversi casi concreti. Ma nulla esclude che, anch'essi, se necessariamente corroborati dal positivo riscontro circa la sicura non incidenza nel caso di altri fattori interagenti in via alternativa (cosiddetto criterio di esclusione di altre cause), possano essere utilizzati per il riconoscimento del necessario nesso di condizionamento (causale).

Viceversa, livelli elevati di probabilità statistica o schemi interpretativi dedotti da leggi di carattere universale (invero assai rare nel settore in esame), pur configurando un rapporto di successione tra eventi rilevato con regolarità o in numero percentualmente alto di casi, pretendono sempre che se ne accerti il valore eziologico effettivo, insieme con l'irrelevanza nel caso concreto di

* Sul tema si sono delineati due indirizzi interpretativi nell'ambito della stessa Suprema Corte: al primo orientamento, tradizionale e maggioritario (*ex plurimis*, Sezione IV, 11.11.1994, P., rv. 201554), che ritiene sufficienti "serie ed apprezzabili probabilità di successo" per l'azione impeditiva dell'evento, anche se limitate e con ridotti coefficienti di probabilità, talora indicati in misura addirittura $< 50\%$, si contrappone l'altro, più recente, per il quale è richiesta la prova che il comportamento alternativo dell'agente avrebbe impedito l'evento lesivo con un elevato grado di probabilità "prossimo alla certezza", e cioè in una percentuale di casi "quasi prossima a 100" (*ex plurimis*, Sezione IV, 28.11.2000, D.C., rv. 218727).

spiegazioni diverse, controllandone quindi l'effettiva "attendibilità" in riferimento all'evento verificatosi.

L'accezione del termine "alta o elevata credibilità razionale" dell'accertamento causale non intende quindi fare riferimento al parametro nomologico utilizzato per la copertura della spiegazione, indicante una mera relazione quantitativa entro generi di eventi ripetibili e inerente come tale alla struttura interna del rapporto di causalità, bensì ai profili inferenziali della verifica di quel nesso rispetto all'evidenza disponibile e alle circostanze del caso concreto: non essendo consentito dedurre automaticamente – e proporzionalmente – dal coefficiente di probabilità statistica la conferma dell'ipotesi sull'esistenza del rapporto di causalità.

La moderna dottrina giuridica³⁰ e medico-legale^{28,31} ha infatti precisato che, mentre la "probabilità statistica" attiene alla verifica empirica circa la misura della frequenza relativa nella successione degli eventi (strumento utile e talora decisivo ai fini dell'indagine causale), la "probabilità logica", seguendo l'incedere induttivo del ragionamento probatorio per stabilire il grado di conferma dell'ipotesi formulata in ordine allo specifico fatto da provare, contiene la verifica aggiuntiva, sulla base dell'intera evidenza disponibile, dell'attendibilità dell'impiego della legge statistica per il singolo evento e della persuasiva e razionale credibilità dell'accertamento giudiziale*.

In ordine al problema dell'accertamento del rapporto di causalità, con particolare riguardo alla profilassi della TEP, devono essere pertanto enunciati i seguenti principi³¹:

- il nesso causale può essere ravvisato quando, alla stregua del giudizio controfattuale condotto sulla base di una generalizzata regola di esperienza o di una legge scientifica universale o statistica, si accerti che, ipotizzandosi come realizzato dal medico un corretto e doveroso trattamento profilattico, impeditivo dell'evento (TEV e TEP), questo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe verificato ma in epoca significativamente posteriore o con minore intensità;
- non è consentito dedurre automaticamente dal coefficiente di probabilità espresso dalla legge statistica la conferma o meno, dell'ipotesi sull'esistenza del nesso causale, poiché è necessario verificarne la validità nel caso concreto, sulla base delle circostanze del fatto (vedi caratteristiche cliniche) e dell'evidenza disponibile, così che, all'esito del ragionamento causale che abbia altresì escluso l'interferenza di "fattori alternativi", risulti giustificata e certa la conclusione che la condotta omissiva del medico nel caso concreto è stata condizio-

ne necessaria dell'evento lesivo con "alto o elevato grado di credibilità razionale" o "probabilità logica";

- l'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza del riscontro sulla ricostruzione del nesso causale, quindi il "ragionevole dubbio", in base all'evidenza disponibile, sulla reale efficacia condizionante della condotta omissiva del medico rispetto ad altri fattori interagenti nella produzione dell'evento lesivo, comportano la neutralizzazione dell'ipotesi causale.

Casistica necroscopica

Sono stati esaminati 24 casi di decesso per TEP pervenuti all'osservazione del settore necroscopico dell'Istituto di Medicina legale di Padova nel periodo 1992-1999.

Il campione risultava costituito in prevalenza da femmine (62.5%) di età media 63 anni (70 anni per le femmine, 54 anni per i maschi), con fascia di età compresa tra 33 e 92 anni. Il luogo di decesso più rappresentativo è risultato l'ospedale (75%) rispetto all'abitazione (25%). Le cause del ricovero sono risultate eterogenee: incidenti stradali (61.1%), cadute accidentali domestiche (22.2%), patologie naturali (11.1%), infortuni sul lavoro (5.5%). La metà dei soggetti (n = 3) deceduti a domicilio erano affetti da traumatismo da incidenti stradali, dimessi dopo degenza ospedaliera. Gli altri 3 soggetti erano allettati per patologie naturali.

Il fattore di rischio allettamento-immobilizzazione prolungato è risultato presente in tutti i decessi. L'anamnesi evidenziava diabete nell'8% e pregresso infarto miocardico acuto nel 17% dei casi. Nel 37.5% è stato effettuato un intervento chirurgico, nel periodo precedente al decesso, di chirurgia generale od ortopedica.

Nel 21% dei casi i sanitari hanno esplicitato il sospetto clinico di TEP quale causa di decesso.

La diagnosi autoptica ha evidenziato in tutti i casi la presenza di massiva embolia polmonare con occlusione di uno dei tronchi principali dell'arteria polmonare e frequente riscontro di infarto polmonare, e di processi tromboflebitici a carico del circolo venoso profondo degli arti inferiori nel 58% dei casi.

Nel 33% dei casi è stata rilevata aterosclerosi polidistrettuale medio-grave e nel 42% miocardiosclerosi.

I Periti Settori hanno considerato analiticamente solo nel 37.5% del campione le modalità quali-quantitative di farmaco-profilassi anti-TVP condotta, senza ravvisare profili di colpa professionale.

In 2 casi la problematica è stata affrontata solo dal punto di vista della scelta del farmaco adottato (LDUH) senza discutere l'adeguatezza della posologia e della cronologia di somministrazione. Un caso concerneva un ricovero per infarto intestinale con immediato intervento di resezione intestinale e decesso avvenuto al 50° giorno di ricovero ospedaliero. L'altro riguardava un soggetto che aveva riportato la frattura dell'acetabolo

* Nelle scienze naturali (come la scienza medica) la spiegazione statistica presenta spesso un carattere quantitativo, per le scienze sociali come il diritto – ove il *relatum* è costituito da un comportamento umano – appare, per contro, inadeguato esprimere il grado di corroborazione dell'*explanandum* e il risultato della stima probabilistica mediante cristallizzati coefficienti numerici, piuttosto che enunciare gli stessi in termini qualitativi.

in un incidente stradale; sottoposto ad osteosintesi a distanza di 6 giorni dall'evento, decedeva dopo 4 giorni.

Gli altri casi di seguito sono riportati in una breve analisi.

- Caso 1. Ricovero avvenuto per contusioni cerebrali da incidente stradale e decesso verificatosi in 16^a giornata. Il soggetto è stato trattato dalla 6^a giornata di ricovero con LDUH (calcieparina) 5000 U ogni 12 ore.
- Caso 2. Ricovero per incidente stradale con trauma cranico; il decesso si è verificato nella 21^a giornata di ricovero; è stata prescritta LDUH (calcieparina) 5000 U ogni 8 ore in 17^a, 18^a e 19^a giornata di ricovero.
- Caso 3. Ricovero per colecistite calcolosa con morte alla 30^a giornata di ricovero; il soggetto era stato trattato con LDUH (calcieparina) 5000 U ogni 8 ore dopo intervento di colecistectomia laparoscopica effettuato in 2^a giornata di ricovero.
- Caso 4. Ricovero per frattura d'anca da incidente stradale con intervento di artroprotesi effettuato in 2^a giornata e decesso avvenuto in 12^a giornata; è stata somministrata a partire dal giorno dell'intervento (postoperatorio) LMWH (enoxaparina) alla posologia di 4000 U ogni 24 ore sino al decesso.
- Caso 5. Ricovero per incidente stradale per frattura-lussazione scapolo-omeroale e lacerazione dell'arteria omeroale con intervento in urgenza di chirurgia ortopedica e vascolare; il decesso si è verificato in 3^a giornata. È stata somministrata LDUH (calcieparina) 5000 U ogni 12 ore da prima dell'intervento chirurgico-vascolare.
- Caso 6. Ricovero per caduta accidentale domestica con frattura vertebrale e dimissione dopo 13 giorni con prescrizione di immobilità; il decesso si è verificato a domicilio dopo 5 giorni. È stata attuata farmacoprofilassi con LDUH (calcieparina) alla posologia di 5000 U ogni 8 ore dalla 5^a giornata di ricovero.
- Caso 7. Ricovero per caduta accidentale avvenuta presso una casa di riposo con diagnosi di frattura ingranata del collo femorale senza indicazione di osteosintesi. Sono stati prescritti riposo assoluto ed LDUH (calcieparina) 5000 U ogni 8 ore. Il decesso è avvenuto a domicilio a distanza di 6 giorni dal trauma.

Discussione

La profilassi farmacologica eparinica costituisce la strategia fondamentale di prevenzione della TVP e della TEP e sono ormai diffuse in letteratura esaurienti ed univoche linee guida sulla valutazione individualizzata del rischio e la scelta dei protocolli di profilassi anti-trombotica.

Il problema medico-legale emergente nei non rari casi giudiziari di morte da malattia tromboembolica è costituito dall'omissione o dall'inefficienza della terapia farmacologica eparinica.

L'omissione della terapia farmacologica eparinica nei casi di grave rischio è da considerarsi fonte di col-

pa professionale in ragione degli ottimi risultati conseguibili con la profilassi nei vari ambiti (con notevole abbattimento dell'incidenza di TVP) e posto che la recente giurisprudenza considera penalmente rilevante l'inattuazione dell'intervento medico giudicato efficace al di là di ogni ragionevole dubbio³¹.

In tali casi il compito del medico legale consisterà nel verificare la fondatezza dell'ipotesi della responsabilità professionale, sulla base delle acquisizioni fornite dall'*evidence-based medicine*, applicate alla criteriologia medico-legale in tema di nesso di causalità³²; l'analisi dovrà essere estesa alla "causalità generale", concernente l'idoneità della terapia farmacologica praticata (o viceversa omessa o altresì diversificata rispetto al razionale) a prevenire la malattia tromboembolica, ed alla "causalità individuale", intesa come causa che "porta direttamente al singolo", sia pur con una capacità di induzione espressa in termini di probabilità > 50%, limite al di sotto del quale sussiste la sola possibilità, inadeguata ai fini dell'affermazione di rilevanza di "causa" e di dimostrazione di "nesso di causalità" accettabile in sede giuridica³¹.

L'inefficienza della terapia farmacologica eparinica può essere ravvisabile nell'inadeguatezza della scelta di diversificati parametri: tipologia del farmaco prescelto; quantificazione dei dosaggi; cronologia di inizio rispetto a peculiari interventi chirurgici (pre e postoperatoria); durata del trattamento; monitoraggio dei parametri ematici coagulativi.

In questo contesto le scelte del medico sono certamente di ordine complesso e correlatamente la valutazione dei profili di colpa professionale dovrà considerare attentamente la procedura decisionale che ha condotto il medico alla scelta di un determinato protocollo farmacologico di profilassi.

In tale ambito va rilevata la progressiva convergenza degli studi scientifici sui seguenti aspetti:

- maggiore efficacia delle LMWH rispetto all'LDUH a parità di rischio di sanguinamento;
- ottima maneggevolezza delle LMWH a dosaggi relativamente alti (> 3000 U) anche nelle terapie domiciliari;
- anticipazione della terapia rispetto all'esecuzione di interventi ad alto rischio trombotico;
- frequente verificarsi di morti extraospedaliere a distanza dal trauma o dall'intervento chirurgico per l'inopportuna interruzione della terapia anticoagulante.

Dovrà essere considerato che in alcuni casi la corretta valutazione rischi-benefici potrà giustificatamente condurre il medico alla modulazione del protocollo farmacologico (dosaggi e cronologia) sulla base della singola realtà clinica e dell'esperienza personale.

Un ultimo aspetto rilevante è rappresentato dal progressivo ed empirico allargamento delle indicazioni della farmacoprofilassi eparinica a condizioni di basso rischio trombogeno per le cosiddette finalità medico-legali³³. Ciò può derivare dall'eccessiva astrazione degli standard clinico-scientifici e soprattutto da motiva-

zioni psicologico-professionali innescate dall'alta incidenza di mortalità per TEP con correlata proliferazione di inchieste giudiziarie per colpa professionale. In tali casi il verificarsi di complicanze emorragiche ad evoluzione lesiva od infausta, nel corso ad esempio di interventi di breve durata (corrispondenti ad un basso rischio di TVP se non associati a fattori di rischio individuali), sarebbe fonte automatica di responsabilità professionale per l'accadimento di emorragie da concauzione iatrogena in assenza di un razionale di impiego del farmaco.

L'auspicio è quello della riconduzione della profilassi eparinica nell'ambito della razionalità farmacologica³⁴, espressiva dell'attento controbilanciamento dei rischi individuali ed avulsa da schematismi personali estranei alle indicazioni ormai consolidate fornite in materia dalla scienza medica.

Riassunto

I decessi causati da tromboembolia polmonare (TEP) sono spesso di interesse giudiziario per la frequente preesistenza di un evento traumatico, la repentinità della morte e gli eventuali profili di colpa professionale medica. La diagnosi precoce della tromboembolia venosa è spesso di difficile attuazione. La TEP fatale ha solitamente esordio imponente ed improvviso, cronologicamente collocabile poco prima del decesso e quindi inconciliabile con l'adozione di conseguente intervento terapeutico efficace.

La profilassi farmacologica mirata a ridurre lo stato di ipercoagulabilità ematica rappresenta la strategia terapeutica elettiva della tromboembolia venosa. Da tali premesse scaturisce il presente approfondimento che partendo da una sintesi descrittiva farmacologico-clinica delle profilassi epariniche e dai rilievi emergenti da un campione di 24 decessi per TEP, offre alcune considerazioni sui profili di responsabilità professionale.

Parole chiave: Eparina; Tromboembolia; Trombosi.

Bibliografia

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
2. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow?: treatment and prevention. *Chest* 2002; 122: 1801-17.
3. Prandoni P, Ten Cate JW. Epidemiology, risk factors, and natural history of venous thromboembolism. In: Oudkerk M, van Beek EJ, Ten Cate JW, eds. *Pulmonary embolism*. Berlin: Blackwell Science, 1999: 2-33.
4. Fink S, Chaudhuri TK, Davis HH. Pulmonary embolism and malpractice claims. *South Med J* 1998; 91: 1149-52.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
6. Daisley H. Pulmonary embolism as a cause of death. *West Indian Med J* 1990; 39: 86-90.
7. Prandoni P. Terapia e prevenzione della malattia tromboembolica venosa. Padova: Piccin, 2000.
8. Kaboli P, Henderson MC, White RH. DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Med Clin North Am* 2003; 87: 77-110.
9. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 132S-175S.
10. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997; 21: 2-8.
11. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
12. Paiement GD, Mendelsohn C. The risk of venous thromboembolism in the orthopedic patient: epidemiological and physiological data. *Orthopedics* 1997; 20 (Suppl): 7-9.
13. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.
14. Dahl OE, Bergqvist D. Current controversies in deep vein thrombosis prophylaxis after orthopaedic surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 394-7.
15. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Low-molecular-weight heparinoid organan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 1996; 93: 80-4.
16. Eskander MB, Limb D, Stone MH, et al. Sequential mechanical and pharmacological thromboprophylaxis in the surgery of hip fractures. A pilot study. *Int Orthop* 1997; 21: 259-61.
17. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery - results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77: 26-31.
18. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural haematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1998; 338: 1774-5.
19. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 233-8.
20. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-5.
21. Green D. Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury patients. *Chest* 1994; 102: 649-51.
22. Kim J, Gearhart MM, Zurick A, Zuccarello M, James L, Luchette FA. Preliminary report on the safety of heparin for deep venous thrombosis prophylaxis after severe head injury. *J Trauma* 2002; 53: 38-42.
23. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002; 53: 142-64.
24. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical pa-

- tients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol* 2000; 86 (12B): 48M-52M.
25. Introna F. Metodologia medico-legale nella valutazione della responsabilità medica per colpa. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 1996; 17: 1295-350.
 26. Montisci M, Ruscazio M, Snenghi R, et al. Aspetti medico-legali della dimissione precoce nell'infarto miocardico acuto e nel dolore toracico. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 634-9.
 27. Stella F. Leggi scientifiche e spiegazione causale in diritto penale. Milano: Giuffrè, 1990: 125.
 28. Barni M. Il rapporto di causalità materiale in medicina legale. Milano: Giuffrè, 1995: 51-79.
 29. Trenta G, Righi E. La probabilità di causa e la medicina legale. In: Barni M, ed. *Consulenza medico-legale e responsabilità professionale medica. Impegno etico-scientifico in divenire*. Milano: Giuffrè, 2002: 129-31.
 30. Stella F. In tema di causalità e di "causalità medica". *Rivista Italiana di Medicina Legale* 2001; 23: 525-48.
 31. Fiori A. Il nesso causale e la medicina legale: un chiarimento indifferibile. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 2002; 24: 247-65.
 32. Barni M. Evidence-based medicine e medicina legale. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 1998; 20: 3-10.
 33. Benciolini P. ... a scopo medico legale. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 1991; 13: 689-99.
 34. Bartone N. La colpa del medico nel trattamento a mezzo farmaci. *Problematica e giurisprudenza della Cassazione. Giustizia Penale* 1986; 234-55.