

Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso

Samuel Z. Goldhaber, MD

J Am Coll Cardiol 2010;56:1-7

ABSTRACT

I fattori di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV) sono spesso modificabili e si sovrappongono ai fattori di rischio della malattia coronarica. Incoraggiare i nostri pazienti ad adottare uno stile di vita sano, astenendosi dal fumo di sigaretta, evitando il sovrappeso, limitando il consumo di carni rosse e controllando i valori di pressione arteriosa, potrebbe portare a una riduzione del rischio di embolia polmonare (EP) e di trombosi venosa profonda (TVP), sebbene il nesso di causa ed effetto non sia stato ancora completamente chiarito. Per i pazienti ricoverati in ospedale, le linee guida hanno fornito strategie basate sull'evidenza per identificare i pazienti a maggiore rischio, come gli individui più anziani e coloro che sono affetti da neoplasie, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva o coloro che sono stati sottoposti a un intervento chirurgico maggiore. Molti di questi dovrebbero ricevere una profilassi farmacologica, al fine di minimizzare il rischio di TEV. Dal momento che all'incirca 3 su 4 episodi di EP e TVP si verificano al di fuori dell'ambiente ospedaliero, al momento della dimissione i pazienti dovrebbero essere valutati per individuare coloro che continuano ad avere un alto rischio di TEV.

Nel 2008, Steven K. Galson, MDm MPH, ha lanciato la campagna di prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) in chirurgia generale . Si stima che in chirurgia generale, soltanto negli Stati Uniti, vi siano dalle 100.000 alle 180.000 morti all'anno dovute a tromboembolismo venoso (TEV). Il trattamento del TEV e delle sue complicanze rappresenta una parte importante del carico sanitario statunitense . Le sequele della sindrome post-trombotica e l'ipertensione polmonare cronica di origine tromboembolica sono cause di morbidità, riduzione della qualità della vita e perdita dello stato funzionale. Sembra che i fattori di rischio per la TVP e l'EP differiscano solo in parte dai fattori di rischio della malattia coronarica. Infatti, abbiamo appreso che il TEV è una malattia cardiovascolare e che i fattori di rischio per la trombosi arteriosa e venosa sono simili. Molti dei fattori di rischio del TEV potrebbero essere modificati adottando uno stile di vita sano. Ciò consente ai cardiologi di incoraggiare i pazienti e di poterli aiutare a ridurre simultaneamente il rischio di trombosi arteriosa e, molto probabilmente, anche di quella venosa. I fattori di rischio non modificabili, come per esempio l'età avanzata e la presenza di neoplasie, possono essere facilmente identificati. La loro presenza suggerisce ai medici che devono essere intraprese precocemente ulteriori misure preventive per evitare il verificarsi della TVP e dell'EP. Fortunatamente, è disponibile la possibilità di una ben definita profilassi basata sui risultati di numerosi trial. Per coloro che hanno già sofferto di TEV, molti si chiedono se sia sicuro interrompere il trattamento con anticoagulanti dopo un certo periodo di tempo. **La durata ottimale della terapia anticoagulante rappresenta infatti uno dei problemi maggiori, e ancora irrisolti, nella gestione del TEV.** Tuttavia, potrebbe essere utile la valutazione della presenza di fattori di rischio per la recidiva di tali eventi nel processo decisionale. **Troppo spesso le revisioni della letteratura si sono focalizzate sulla valutazione dei fattori di rischio nei pazienti ospedalizzati. Tuttavia, dobbiamo tener presente che 3 su 4 eventi di TEV si verificano al di fuori dell'ambiente ospedaliero . Inoltre, vi è una relazione tra un TEV che si verifica in ambiente comunitario e un precedente ricovero.** Molti casi di TVP acuta ed EP che si verificano a casa possono essere collegati a un precedente ricovero ospedaliero o a una procedura chirurgica effettuata nei 90 giorni precedenti . Pertanto, quando studiamo i fattori di rischio per il TEV, dovremmo tenere in considerazione l'intero spettro della malattia. Questa rassegna ha lo scopo di porre fine alle false credenze sui fattori di rischio del TEV (**Tabella 1**). In primo luogo, vi è una forte sovrapposizione tra i fattori di rischio per la trombosi arteriosa e venosa. In secondo luogo, un'opportuna profilassi nei confronti del TEV, durante e dopo l'ospedalizzazione, è in grado di ridurre marcatamente la frequenza del TEV.

Table 1 Altering Silo Thinking About VTE Risk Factors

1. VTE and arterial thrombosis risk factors are similar. Counseling patients to modify risk factors might reduce the likelihood of both VTE and myocardial infarction.
2. VTE risk factors persist at home and in skilled nursing facilities. When discharging a patient from the hospital, consider ordering prophylactic measures that continue after hospital discharge.

VTE = venous thromboembolism.

REGISTRI

I registri rappresentano un eccellente punto di partenza quando si vogliono studiare i fattori di rischio per il TEV. Il più ampio registro che ha arruolato soltanto pazienti con EP (e ha escluso coloro che presentavano soltanto TVP) è l'ICOPER (*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*). I pazienti (n = 2.454) sono stati registrati in maniera consecutiva da 52 ospedali di 7 diversi paesi in Europa e in Nord America. Dopo aver escluso 61 pazienti, in cui l'EP è stata scoperta direttamente in sede autoptica, il tasso di mortalità a 3 mesi è stato del 15%. **I fattori di rischio che erano associati a una maggiore probabilità di morte erano: l'età > 75 anni, il cancro, lo scompenso cardiaco e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).** Il più ampio registro che ha tenuto conto e dei pazienti con EP e di quelli con TVP è chiamato RIETE (*Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo-Embolica venosa*). Dei 15.520 pazienti consecutivi con TEV acuto, 6.264 avevano un' EP sintomatica non massiva e 248 un'EP sintomatica massiva. **I fattori di rischio che predicevano il decesso erano l'immobilizzazione per cause neurologiche, l'età > 75 anni e il cancro.** Lo studio *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology* combinava due coorti di pazienti rappresentative delle diverse regioni degli Stati Uniti. Il campione complessivo comprendeva 21.680 partecipanti. L'incidenza di un primo evento di TEV, corretta per l'età, era di 1,92/1.000 persone all'anno. Il tasso di mortalità a 28 giorni era dell'11% dopo un primo episodio di TEV. Di tutti questi casi, il 48% era idiopatico e non associato a fattori scatenanti, cioè non associato a precedenti interventi chirurgici, traumi, immobilizzazione o cancro. I TEV associati a cancro avevano un più alto tasso di mortalità a 28 giorni.

SOVRAPPOSIZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOSI ARTERIOSA E VENOSA

Prandoni e coll. hanno scoperto un'associazione tra aterosclerosi carotidea asintomatica e TVP in uno studio caso-controllo condotto su pazienti non selezionati con TVP che non presentavano aterosclerosi sintomatica. **Tra i pazienti canadesi, di età compresa tra i 20 e i 39 anni, che si sono presentati con un TEV non secondario, il rischio di un successivo infarto del miocardio (IM) nei decenni successivi era quattro volte più alto rispetto alla popolazione di controllo**. In un registro danese di pazienti con TVP, il rischio relativo di IM era di 1,60 e il rischio relativo di ictus era di 2,19 a un anno dall'evento. In una coorte statunitense di 304 soggetti con TEV, 8 eventi (2,6%) si verificavano nel contesto di un IM. **Sembra inoltre esserci una relazione tra marker di infiammazione e trombosi venosa**, ma non è stata ancora dimostrata una chiara relazione di causa-effetto. La più convincente dimostrazione del legame esistente tra trombosi venosa e arteriosa deriva dal trial JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) che ha valutato 17.802 uomini e donne apparentemente sani con elevati livelli di proteina C reattiva. Essi hanno ricevuto 20 mg di rosuvastatina o placebo per un periodo medio di 2 anni. Il gruppo trattato con rosuvastatina ha avuto una riduzione del 43% di eventi tromboembolici rispetto al gruppo di controllo. Per individuare i fattori di rischio per l'EP nelle donne, sono state studiate le donne del *Nurses' Health Study*. Questa coorte comprendeva 112.822 donne di età compresa tra 30 e 55 anni che all'inizio dello studio non presentavano malattie cardiovascolari o neoplasie. Con 16 anni di follow-up, vi erano 1.619.770 anni/persona di follow-up. Sono stati riportati 280 nuovi casi di EP, che includevano 125 casi idiopatici. **Sono stati individuati tre maggiori fattori di rischio per EP: l'obesità, il fumo di sigaretta e l'ipertensione**. Le donne con un indice di massa corporea $\geq 29 \text{ kg/m}^2$ avevano un rischio relativo di 2,9 di soffrire di EP idiopatica. Il rischio relativo di EP idiopatica per le donne che fumavano dalle 25 alle 34 sigarette al giorno era di 1,9 e di 3,3 per quelle che fumavano più di 35 sigarette al giorno rispetto a quelle che non avevano mai fumato. L'ipertensione determinava un rischio relativo di EP idiopatica di 1,9. Dati simili sono stati ottenuti nel caso di EP secondaria, associata a un precedente intervento chirurgico, a un trauma, alla presenza di cancro o all'immobilizzazione. L'obesità era un fattore di rischio per TEV in uno studio caso-controllo condotto in Olanda e in uno studio di coorte dell'*U.S. National Hospital Discharge Survey*. Nello studio americano, le donne obese avevano un maggiore rischio relativo di TVP rispetto agli uomini obesi, 2,75 vs 2,02. I fattori alimentari hanno ricevuto scarso interesse come fattori di rischio per TEV. In uno studio prospettico di 14.962 adulti di età superiore ai 12 anni, si sono verificati 197 TEV non correlati alla presenza di cancro. Un questionario sulle abitudini alimentari è stato utilizzato per valutare il consumo di alimenti basale e dopo 6 anni. **Il consumo di pesce almeno una volta a settimana si associava a una riduzione del 30% dell'incidenza di TEV**. Il quintile più alto di consumatori di carne rossa aveva una probabilità più che doppia di trovarsi nel quintile di rischio più alto per lo sviluppo di TEV. Coloro che consumavano mediamente un numero $\geq 2,5$ portate al giorno di frutta e vegetali avevano una riduzione del rischio di sviluppare TEV di almeno il 30%. Il consumo di almeno 4 portate di frutta e vegetali al giorno e di almeno una portata di pesce a settimana era associato con la minore incidenza di TEV. È stato dimostrato come lo stress sia associato alla malattia coronarica ma è stato raramente valutato il suo impatto sul rischio di TEV. In una coorte di 6.958 pazienti svedesi di sesso maschile sottoposti a stress in maniera persistente, seguiti per un follow-up massimo di 28 anni e valutati sulla base di un apposito questionario, i due terzi avevano un tasso d'incidenza di EP più alto rispetto agli uomini che erano sottoposti a un più basso livello di stress. Pertanto lo stress psicologico potrebbe favorire lo sviluppo dell'EP. Agno e coll. hanno effettuato una meta-analisi di 63.552 pazienti, valutati in 21 studi caso-controllo o di coorte, per valutare l'associazione tra i fattori di rischio cardiovascolare e il TEV. Confrontati con la popolazione di controllo, gli odds ratio per il rischio di TEV erano di 2,3 per l'obesità, di 1,5 per l'ipertensione, di 1,4 per il diabete mellito e di 1,2 per l'ipercolesterolemia. L'associazione tra i fattori di rischio classici per la malattia coronarica e i fattori di rischio per TEV fornisce un punto di partenza per lo screening individuale, la modificazione dei fattori di rischio e la prevenzione. I medici possono informare i pazienti al fine di ridurre la probabilità che si possa verificare un IM o un TEV (**Tabella 2**)

Table 2 Potential Modification of VTE Risk Factors

1. Obesity: nutritional counseling, exercise, medication, bariatric surgery
2. Cigarettes: cigarette cessation programs, medication, hypnosis
3. Hypertension: exercise, weight loss, medication
4. Diabetes: exercise, weight loss, medication
5. High cholesterol: exercise, weight loss, medication
6. Nutrition: counseling, education
7. Stress: counseling, medication

VTE = venous thromboembolism.

FATTORI DI RISCHIO TRA I PAZIENTI OSPEDALIZZATI

Sono disponibili diversi sistemi di calcolo del rischio per identificare i pazienti ospedalizzati a maggior rischio di sviluppare TEV. Questi pazienti a rischio moderato o alto richiedono una corretta profilassi, generalmente basata sull'uso di basse dosi di anticoagulanti, come basse dosi di eparina a basso peso molecolare, eparina non frazionata o fondaparinux. L'alto tasso di decessi per EP, che supera il numero di decessi per IM acuto, enfatizza la necessità di migliorare le strategie di prevenzione. Il fallimento della profilassi tra i pazienti ospedalizzati è un problema ancora maggiore tra i pazienti dell'area medica rispetto a quelli dell'area chirurgica. La stima annua del numero dei pazienti a rischio negli Stati Uniti è di oltre 7 milioni tra i pazienti dell'area medica e di 3 milioni tra i pazienti chirurgici. L'ottava edizione delle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* propone che ogni ospedale dovrebbe sviluppare una strategia formale di prevenzione del TEV. **La profilassi del TEV è efficace e riduce di più della metà l'incidenza dell'EP e della TVP. Nonostante ciò, essa continua a essere spesso non effettuata in tutto il mondo.** L'uso di allarmi computerizzati per i medici di pazienti che sono ad alto rischio di TEV, ma che non stanno ricevendo la profilassi, riduce l'incidenza di TEV sintomatico di oltre il 40% e mantiene la sua efficacia nel tempo. L'uso di sistemi di allarme umani, basati su membri di uno staff dedicato dell'ospedale che ha il compito di contattare il medico responsabile quando un paziente ad alto rischio non sta ricevendo la profilassi, possono ridurre l'incidenza di TEV di oltre il 20%. La profilassi è anche conveniente dal punto di vista del rapporto costo-efficacia. Tra i pazienti che vengono sottoposti a interventi chirurgici maggiori, noi abbiamo trovato dei tassi più bassi di profilassi e un'incidenza più alta di posizionamento di filtri in vena cava inferiore, in un registro prospettico di 5.451 pazienti con TVP confermata ecograficamente in 183 ospedali degli Stati Uniti. Tra i pazienti chirurgici che hanno sviluppato una TVP, una qualche forma di profilassi è stata utilizzata soltanto nel 44% dei casi. Dopo che è stata posta diagnosi di TVP, il 20% dei pazienti chirurgici ha impiantato in maniera permanente dei filtri in vena cava inferiore. Questo stesso registro ha trovato che, tra i pazienti ospedalizzati inizialmente per cause diverse dal TEV, i pazienti ricoverati per cause mediche ricevevano la profilassi meno frequentemente dei pazienti ospedalizzati per cause chirurgiche.

(rispettivamente, 25% vs 54%; $p < 0,0001$) . Il frequente mancato utilizzo della profilassi riguardava sia le metodiche farmacologiche che quelle meccaniche. **Inoltre, i pazienti dell'area medica sviluppavano un'EP più frequentemente (22%) rispetto ai pazienti chirurgici (15%) ($p < 0,0001$).** I pazienti ospedalizzati con cancro avevano un'incidenza doppia di TVP ed EP rispetto ai pazienti non affetti da cancro sulla base dei dati del *National Hospital Discharge Survey*. La più alta incidenza di TEV si osservava tra i pazienti con tumore del pancreas, ed era del 4,1%. Nel *California Cancer Registry*, la più alta incidenza di TEV nei pazienti affetti da cancro si verificava nel corso del primo anno di follow-up . Il numero di eventi di TEV per 100 pazienti per anno era di 20 per i pazienti con cancro del pancreas metastatizzato, 11 per i pazienti con tumore dello stomaco, 8 per i tumori della vescica, 6 per i tumori dell'utero e del rene e 5 per i tumori del polmone. Quello che è meno chiaro è la probabilità che in un paziente con un primo TEV si faccia successivamente diagnosi di neoplasia. **In una coorte di 1.852 pazienti con TEV che sono stati seguiti per 4 anni, 105 (5,7%) hanno ricevuto una nuova diagnosi di cancro** . Il rischio era più che duplicato nei pazienti che si erano presentati con un TEV idiopatico. Il rischio annuale di una nuova diagnosi di cancro è di 1,3 per 100 persone per anno di follow-up. **Lo scompenso cardiaco era associato con l'incidenza di TEV nel *National Hospital Discharge Survey*** . Il rischio relativo di EP nei pazienti con scompenso cardiaco era di 2,1 rispetto ai pazienti che non avevano scompenso cardiaco. Per la TVP, il rischio relativo era di 1,2. In un registro di 5.451 pazienti con TVP confermata ecograficamente , i pazienti con scompenso cardiaco avevano maggiori comorbidità come ictus e polmoniti, più frequentemente fattori di rischio come l'immobilizzazione, e più raramente facevano una profilassi per TEV rispetto ai pazienti senza scompenso cardiaco. **Il rischio di TEV è più basso dopo un IM non complicato. La relazione tra riacutizzazioni della BPCO e la prevalenza dell'EP è ancora incerta.** Pertanto, Rizkallah e coll. hanno eseguito una meta-analisi e hanno documentato che la prevalenza complessiva di EP in questa popolazione era del 20%, ma la prevalenza era più alta del 25% tra i pazienti ricoverati in ospedale. Pertanto, la diagnosi di EP dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con riacutizzazioni severe della BPCO che ne hanno richiesto l'ospedalizzazione. Simili risultati sono stati trovati in una serie di pazienti in Francia con riacutizzazione non spiegata della BPCO . **Deve essere sfatato il mito che i pazienti con insufficienza renale cronica non siano a rischio di sviluppare un TEV dal momento che il deficit piastrinico, spesso presente, fornisce una protezione contro gli eventi trombotici.** Infatti, un ampio studio retrospettivo di coorte confuta questa ipotesi. Duecentonovantotto pazienti consecutivi con sindrome nefrosica sono stati seguiti per un periodo medio di 11 anni . Durante i primi 6 mesi di follow-up, l'incidenza di TEV sintomatico era del 9,8%. Questi pazienti avevano anche un tasso di incidenza a 6 mesi del 5,5% di tromboembolismo arterioso. **La conclusione è che, tra i pazienti ospedalizzati, alcune popolazioni richiedono una particolare vigilanza perché particolarmente suscettibili (Tabella 3). Questi pazienti potrebbero già aver sofferto di TEV occulto.**

Table 3 Hospitalized Patients Especially Susceptible to VTE

Major surgery

Cancer

Congestive heart failure

Chronic obstructive pulmonary disease

Chronic kidney disease, especially nephrotic syndrome

VTE = venous thromboembolism.

FATTORI DI RISCHIO PER RECIDIVE DI TEV

Determinati fattori di rischio si associano a recidive di TEV nonostante il trattamento anticoagulante (**Tabella 4**). Uno studio di coorte su 673 pazienti ha dimostrato che il 3% dei pazienti presentavano recidive nonostante il trattamento anticoagulante e che la maggior parte delle ricorrenze (79%) erano fatali. **I fattori di rischio per la recidiva di eventi, nonostante il trattamento anticoagulante, includevano l'immobilizzazione, il cancro e la BPCO**. Un comune problema clinico in questi casi consiste nel decidere se prescrivere il trattamento anticoagulante per un periodo di tempo limitato o a vita. Quando il trattamento con anticoagulanti viene interrotto, il rischio di ricorrenza è più alto tra gli uomini che tra le donne (40, 41). **Altri fattori di rischio per la ricorrenza di eventi includono un elevato indice di massa corporea e bassi livelli di HDL**. I pazienti che inizialmente si presentano con un'EP sintomatica piuttosto che con una TVP sintomatica sono a più alto rischio di recidive di eventi. Dopo l'interruzione del trattamento anticoagulante è stato proposto l'uso di due test della coagulazione per predire la probabilità di ricorrenza: il dosaggio dei D-dimeri e della generazione di trombina. Tuttavia, vi è ancora poca esperienza con questi test per poterli raccomandare come parte del processo decisionale volto a stabilire se continuare o meno la terapia anticoagulante in maniera indefinita. **L'approccio più attuale per minimizzare la ricorrenza di TEV è quello di usare una dose flessibile di anticoagulante al posto della tradizionale dose fissa, sia per un periodo di tempo limitato che illimitato**. Prandoni e coll. hanno realizzato un trial di 538 pazienti con diagnosi iniziale di TVP. Hanno eseguito dei controlli ultrasonografici seriati per valutare se fosse possibile ridurre il rischio di recidiva degli eventi basando la durata della terapia anticoagulante sui risultati dell'esame ultrasonografico. Nel gruppo di pazienti che ricevevano una dose flessibile di anticoagulante, i pazienti con evidenza di ricanalizzazione venosa sono stati assegnati a ricevere l'anticoagulante per minor tempo, mentre i pazienti non ricanalizzati hanno ricevuto un trattamento anticoagulante più prolungato. Essi hanno trovato che decidere la durata dell'anticoagulazione sulla base dei risultati ultrasonografici riduce il tasso di ricorrenza del TEV. Al momento, tuttavia, l'evidenza è a favore dell'utilizzo del dosaggio fisso e per un periodo limitato di tempo della terapia anticoagulante nei casi di TEV secondario, e per un periodo di tempo indefinito nei casi di TEV idiopatica, come suggerito dalle attuali linee guida.

Table 4 Risk Factors for Recurrent VTE

While taking anticoagulant drugs

Immobilization

Cancer

Chronic obstructive pulmonary disease

After anticoagulant drugs are discontinued

Male sex

Overweight, obesity

Low high-density lipoprotein cholesterol

Presenting with symptoms of pulmonary embolism
(rather than symptoms of DVT)

Lack of recanalization of DVT on venous ultrasound examination

DVT = deep vein thrombosis; VTE = venous thromboembolism.

FATTORI DI RISCHIO GENETICI E TROMBOFILIA

I due più frequenti fattori di rischio genetici per TEV sono rappresentati dal fattore V Leiden e dalla mutazione del gene della protrombina. La causa acquisita (non genetica) più frequente è la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Sebbene i fattori di rischio genetici aumentino la probabilità di avere un TEV iniziale, essi hanno un piccolo impatto sul rischio di recidive di TEV. L'eterozigosi per il fattore V Leiden triplica il rischio di un primo episodio di TEV, e l'omozigosi per il fattore V Leiden incrementa il rischio approssimativamente di 15-20 volte. Il più importante predittore di TEV ricorrente dopo l'interruzione dell'anticoagulante è un evento iniziale idiopatico (50,51). **La valutazione della predisposizione genetica a sviluppare un TEV è un compito difficile.** Nei 304 individui che avevano sviluppato un TEV mentre partecipavano al *Physicians' Health Study*, sono stati identificati diversi polimorfismi genetici che erano associati in maniera indipendente con il rischio di riscontro occasionale di TEV. Questi geni candidati includevano i polimorfismi di geni coinvolti nell'infiammazione e nel metabolismo lipidico. Sono stati inoltre identificati molti altri polimorfismi genetici di un singolo nucleotide. Lo screening trombofilico è dispendioso e generalmente aggiunge poco al trattamento dei pazienti. In generale, nella maggior parte dei casi si è autorizzati a non cambiare la durata del trattamento anticoagulante sulla base dei risultati di questi test. L'eccezione più frequente è il riscontro di elevati livelli di anticorpi anticardiolipina. Nei pazienti con elevati livelli di anticorpi anticardiolipina, che hanno già presentato un evento trombotico, si potrebbe prendere in considerazione un trattamento anticoagulante a tempo indefinito. Altre trombofilie importanti comprendono l'omozigosi per il fattore V Leiden, l'omozigosi per la mutazione del gene della protrombina, la doppia mutazione eterozigote, il deficit di proteina C, S e antitrombina. Io ritengo che lo screening trombofilico serva spesso più a soddisfare la curiosità dei pazienti e dei familiari che costantemente chiedono al medico curante se vi era una speciale predisposizione alla trombosi. Frequentemente viene richiesto un pannello ridotto di esami per lo screening della trombofilia che non viene influenzato dalla concomitante terapia anticoagulante (**Tabella 5**). Nuovi test per la trombofilia sono in corso di sviluppo e questi test sono focalizzati a valutare gli effetti genetici e biologici della trombosi.

Table 5 "Mini" Thrombophilia Workup

Factor V Leiden

Prothrombin gene mutation

Anticardiolipin antibodies

▶ VIAGGI AEREI DI LUNGO RAGGIO

I viaggi aerei di lungo raggio secondo la stampa popolare rappresentano il più frequente fattore di rischio per TEV, e invece questa evenienza è piuttosto rara. All'aeroporto Charles de Gaulle di Parigi, l'incidenza di EP era di 4,8 casi per milione di viaggiatori che avevano percorso oltre 10.000 miglia, rispetto all'incidenza di 1,5 casi per milione di viaggiatori che avevano percorso meno di 5.000 miglia . Una revisione dei TEV correlati ai viaggi ha dimostrato un aumento del tasso di TEV di 2,8 volte superiore nei viaggiatori rispetto alla popolazione di controllo. E' stata messa inoltre in evidenza una relazione di dose-risposta, con un incremento del rischio del 18% per ogni incremento della durata del viaggio di due ore . Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* raccomandano per i viaggiatori ad alto rischio, come coloro che hanno già avuto un TEV, l'uso di calze compressive o di una singola dose profilattica di eparina a basso peso molecolare prima della partenza, oltre alle misure da consigliare a tutti i viaggiatori, come quella di evitare un abbigliamento troppo aderente, di assicurarsi un'adeguata idratazione e di effettuare periodiche contrazioni muscolari dei polpacci .

▶ TEV ACQUISITO IN AMBIENTE COMUNITARIO

La valutazione dei fattori di rischio è importante anche al di fuori del contesto ospedaliero (**Tabella 6**). In uno studio di comunità condotto nella Francia occidentale **i due terzi degli eventi di TEV si verificavano a casa**. Inoltre l'incidenza di TEV aumentava marcatamente al crescere dell'età. In un altro studio francese caso-controllo, **i più frequenti fattori di rischio per TEV erano: una pregressa storia di TEV, l'insufficienza venosa, la gravidanza, i traumi, la fragilità e l'immobilizzazione** . In uno studio caso-controllo di popolazione, condotto nella contea di Olmsted in Minnesota, è stato trovato che i fattori di rischio indipendenti per TEV erano **la chirurgia, i traumi, la permanenza in ospedale o in una casa di cura e il cancro** . Particolarmente interessanti sono i dati che stanno emergendo dallo studio *Worcester Venous Thromboembolism*. In questo studio tre quarti dei pazienti con TEV avevano il loro evento in ambiente extraospedaliero. Nei tre mesi precedenti, il 23% aveva subito un intervento chirurgico, e il 36% era stato in ospedale. Tra questi pazienti, due terzi sviluppavano un TEV entro un mese dalla dimissione dall'ospedale. I maggiori fattori di rischio includevano il cancro e un precedente TEV. Oltre la metà degli eventi di TEV si verificavano in soggetti di età pari o superiore ai 65 anni (61). Pertanto, nel Worcester, il fallimento della profilassi durante il ricovero ospedaliero era associato allo sviluppo di TVP e EP dopo la dimissione.

Table 6 Risk Factors for VTE in the Community

Advancing age
Cancer
Prior VTE
Venous insufficiency
Pregnancy
Trauma
Frailty and immobility

VTE = venous thromboembolism.

SALUTE DELLA DONNA

Gravidanza

In un campione ospedaliero statunitense, il tasso di TEV era di 1,72 su 1.000 partorienti, con un tasso di 1,1 decessi per 100.000. Il rischio di TEV era maggiore del 38% nelle donne di età uguale o superiore ai 35 anni e del 64% nelle donne di colore. La trombofilia era il più importante fattore di rischio. Durante la gravidanza, il rischio di TEV iniziava nel primo trimestre. In uno studio della Mayo Clinic, il periodo a maggiore rischio sembrava essere quello post-parto. Lo stato di ipercoagulabilità correlato alla gravidanza probabilmente ha lo scopo di proteggere le donne dalle emorragie al momento del parto. Le trombofilie più importanti sono: la presenza del fattore V Leiden, la mutazione del gene della protrombina, elevati livelli di anticorpi anticardiolipina, il deficit dell'antitrombina, e il deficit della proteina C e S. Tuttavia l'esecuzione di routine dello screening per la trombofilia non ha un buon rapporto costo-efficacia.

Contraccettivo orali

Molti contraccettivi orali derivano da una combinazione di un estrogeno e di un progestinico. Almeno 10 milioni di donne negli Stati Uniti e 100 milioni nel mondo usano dei contraccettivi orali. Il rischio di TEV aumenta di 3-4 volte nelle donne che ne fanno abitualmente uso. Inoltre, **il rischio sembra duplicarsi nel caso delle formulazioni che contengono desogestrel o gestodene, conosciuti come progestinici di terza generazione**. E' ancora controverso se le donne ad alto rischio di TEV debbano sottoporsi a screening per trombofilia prima di decidere se assumere dei contraccettivi orali.

Terapia ormonale dopo la menopausa

Nello studio *Heart and Estrogen/progestin Replacement* e in una meta-analisi, la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni dopo la menopausa si associava a un aumentato rischio di TEV. L'entità di questo incremento del rischio era pari al doppio o al triplo rispetto alla probabilità di base di avere un TEV. La suscettibilità a sviluppare una TVP o un'EP sembrava essere più alta durante il primo anno di assunzione della terapia ormonale.

PEDIATRIA

Il tromboembolismo venoso nei bambini ha ricevuto finora poca attenzione. La maggior parte degli eventi di TEV riguarda gli arti superiori e si associa all'uso di cateteri venosi centrali. La più alta incidenza si ha durante il periodo neonatale, seguito da un altro picco durante l'adolescenza. Le ragazze hanno un'incidenza doppia di TEV rispetto ai ragazzi, probabilmente a causa dell'uso dei contraccettivi orali e delle possibili gravidanze.

CONCLUSIONI

Il nostro obiettivo è quello di rendere il TEV una malattia rara. Una particolare attenzione ai fattori di rischio rappresenta la chiave per raggiungere questo obiettivo. Prima d'ora, la nostra attenzione si è focalizzata sui fattori di rischio dei pazienti ospedalizzati, per stabilire se essi dovessero ricevere o meno una profilassi farmacologica o meccanica. La tendenza è stata quella di mettere in evidenza l'importanza della chirurgia generale, dell'immobilizzazione, dello scompenso cardiaco, della BPCO e di una storia pregressa di TEV. Adesso noi dovremmo prendere in considerazione altri fattori di rischio legati allo stile di vita, che i nostri pazienti e i loro medici curanti possono modificare. Questi includono dei fattori di rischio cardiovascolare come il fumo di sigaretta, il sovrappeso, la sindrome metabolica, l'ipertensione, l'elevato consumo di carni rosse e l'ipercolesterolemia. La modificazione dei fattori di rischio potrebbe ridurre la probabilità di TVP e EP. Nella nostra analisi dei fattori di rischio noi dobbiamo tenere in considerazione anche i pazienti in ambiente extra-ospedaliero. Molti TEV che si sviluppano in ambiente comunitario sono dovuti a una inadeguata profilassi durante un precedente ricovero ospedaliero o intervento chirurgico. Questo legame tra ospedalizzazione e TEV comunitario richiede che venga valutata la necessità di una profilassi al momento della dimissione. L'insorgenza di una nuova TVP e EP in ambiente comunitario, che non è correlabile a un recente ricovero ospedaliero, potrebbe essere dovuta a fattori di rischio cardiovascolari modificabili. Pertanto noi dovremmo convincere i nostri pazienti cardiologici a smettere di fumare, informandoli che l'interruzione del fumo porterà a una riduzione del rischio di IM, di tumore del polmone, e molto probabilmente anche di TEV.